Thyroïde et grossesse

Géraldine Skurnik, Olivia Fiori-Bureau, et Philippe Touraine, Service d'endocrinologie et de médecine de la reproduction, hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

La fréquence de la pathologie thyroïdienne chez la femme jeune confronte régulièrement l'obstétricien au suivi de la grossesse de patientes ayant une dysthyroïdie.
De sévérité variable, les potentielles répercussions fœto-maternelles du dysfonctionnement thyroïdien pendant la grossesse justifient une étroite collaboration entre obstétricien et endocrinologue afin d'assurer aux patientes une prise en charge précoce et adaptée.

ADAPTATION PHYSIOLOGIQUE DU FONCTIONNEMENT THYROÏDIEN À LA GROSSESSE

La grossesse est à l'origine de modifications profondes et précoces du fonctionnement thyroïdien, qui persisteront jusqu'à la fin de la gestation [1]. Les besoins en hormones thyroïdiennes sont accrus d'environ 50 % [2], en réponse au développement du fœtus qui, malgré une thyroïde partiellement fonctionnelle dès le 4e mois de vie intra-utérine (18-20 SA), reste dépendant des hormones thyroïdiennes maternelles jusqu'à la naissance.
Les besoins en iode en cours de grossesse sont également accrus et, si 150 µg/j d'iode suffisent à maintenir l'homéostasie thyroïdienne en temps normal, les apports conseillés en période gestationnelle s'élèvent à 200 µg/j en Europe [3]. On estime cependant que dans la plupart des pays d'Europe de l'Ouest ces apports iodés ne sont pas assurés [4].

Modifications des protéines porteuses

La TBG (*thyroid binding globulin*) est la principale protéine porteuse des hormones thyroïdiennes. Son taux plasmatique est multiplié par 2,5 au cours de la première moitié de la grossesse puis reste stable jusqu'à l'accouchement [1, 5, 6]. Différents mécanismes sont à l'origine de l'augmentation sérique de la TBG.
L'hyperestrogénie de la grossesse stimule la synthèse et la sécrétion hépatique de TBG. Par ailleurs, des modifications structurelles et une plus grande stabilisation de la molécule sont à l'origine d'un allongement de la demi-vie plasmatique de la TBG. Bien que l'affinité pour son ligand soit inchangée, la TBG lie une plus grande quantité d'hormones thyroïdiennes.

Modifications des hormones thyroïdiennes : effet « TSH-*like* » de l'hCG

La thyroïde élabore principalement deux types d'hormones : la tétra-iodothyronine (T4) et la tri-iodothyronine (T3) qui peuvent circuler sous forme libre, forme biologiquement active, ou sous forme liée.
Les fractions totales de T3 et de T4, fortement représentées par leur fraction liée, augmentent durant la grossesse, suivant une cinétique superposable à celle de la TBG [1].
La fraction libre de la T4 diminue légèrement pendant la grossesse, sauf à la fin du 1er trimestre où elle s'élève, en réponse à l'effet « TSH-*like* » de l'hCG [1, 2]. Il existe en effet une grande homologie structurelle entre la TSH et l'hCG, ainsi qu'entre leurs récepteurs [1, 5]. Ainsi, dès le milieu des années 1970, plusieurs observations soulignèrent la grande similitude entre la symptomatologie fonctionnelle présentée par les patientes ayant une grossesse molaire et la thyrotoxicose. Par la suite, certains travaux établirent une corrélation négative entre les taux plasmatiques d'hCG et de TSH en cours de grossesse et, à la fin du 1er trimestre, une corrélation positive entre les taux de T4 libre et d'hCG [7, 8]. C'est ainsi que, malgré l'élévation physiologique du volume plasmatique et de la TBG en cours de grossesse, le pool total de T4 augmente grâce à une synthèse thyroïdienne accrue sous l'effet de l'hCG [9].

Modifications de la TSH

La TSH diminue légèrement pendant le premier trimestre de la grossesse, en réponse à l'effet « TSH-*like* » de l'hCG, mais reste néanmoins dans les valeurs normales. Une augmentation de 10 000 UI d'hCG diminue la TSH de 0,1 mUI/L [10]. Durant les 2e et 3e trimestres, la TSH se normalisera en l'absence de déficit iodé ou de pathologie auto-immune.

Métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes

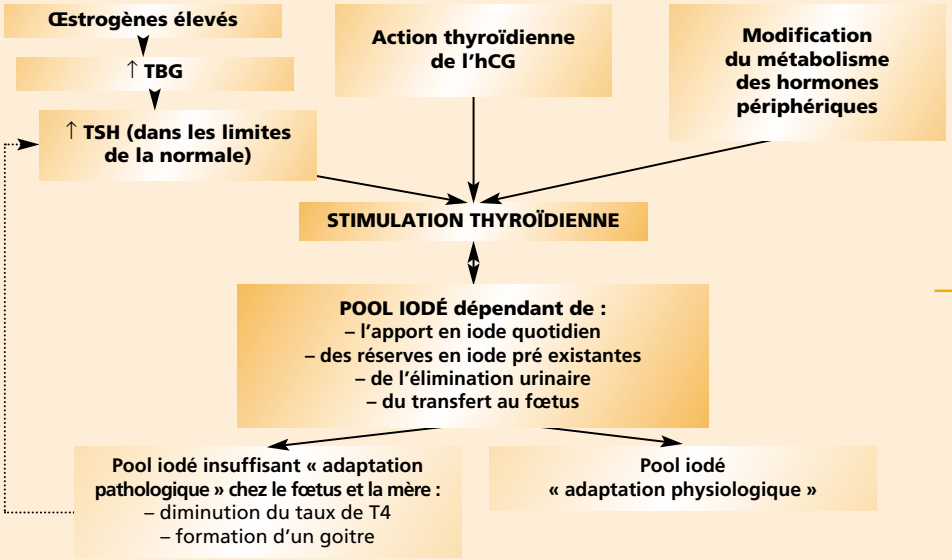
Bien que la T4 soit synthétisée de façon prépondérante par la thyroïde, la T3 est l'hormone thyroïdienne biologiquement active. La conversion périphérique de la T4 en T3 est assurée par le système enzymatique des désiodases. Il existe 3 types de désiodases, de localisation et fonctionnalité distinctes ; certaines voient leur activité modifiée en cours de grossesse [1].
La désiodase de type I permet la conversion de T4 en T3 et n'est pas modifiée par la grossesse. La désiodase de type II transforme la T4 et la rT3 (reverse T3, forme particulière de la T3 qui est inactive) en T3. Son activité est stimulée lorsque la quantité de T4 disponible diminue, comme par exemple en cas de carence iodée ou d'hypothyroïdie. La désiodase de type II permet donc, pendant la grossesse, de maintenir des taux de T3 fœtaux normaux lorsque les taux de T4 maternels diminuent. Enfin, la désiodase de type III est exprimée par le placenta et n'est donc active que durant la grossesse. Elle convertit la T4 en rT3, et la T3 en T2 (di-iodothyrosine, hormone inactive).

Métabolisme de l'iode pendant la grossesse

Comme nous l'avons vu, les besoins iodés sont accrus pendant la grossesse et tout particulièrement au cours de la seconde moitié de la gestation afin de répondre aux besoins fœto-placentaires. La clairance de l'iode est à la fois rénale et thyroïdienne. Pendant la grossesse, sous l'effet de l'inflation du compartiment plasmatique, le débit de filtration glomérulaire augmente, entraînant une intensification de la clairance rénale de l'iode et parallèlement de celle de la clairance thyroïdienne. On comprend donc, dès lors, pourquoi il est nécessaire d'assurer un apport iodé conséquent pendant la gestation.
La carence iodée est une réalité en France ; en 1997, une étude menée sur 347 femmes enceintes dans la région Sud-Ouest a pu établir que 75 % d'entre elles souffraient d'une carence iodée [11]. Dans ces conditions, la thyroïde sécrète préférentiellement de la T3, les taux de T4 totale, de T4 et T3 libres diminuent de façon plus précoce et plus importante. Les taux de TSH, s'élèvent de façon significative, pouvant même parfois doubler [1].

Hyperthyroïdie et grossesse

L'hyperthyroïdie est la deuxième endocrinopathie de la femme enceinte, après le diabète gestationnel ; elle complique 1 à 3 % des grossesses [5]. Il s'agit le plus souvent d'une hyperthyroïdie biologique, l'hyperthyroïdie clinique n'étant présente que dans 0,2 % des cas. L'état d'hypermétabolisme physiologique associé à la gestation peut rendre difficile le diagnostic si celui-ci n'était pas connu avant la conception. Il est cependant important de savoir l'évoquer devant une tachycardie maternelle persistante, l'absence de



ADAPTATION THYROÏDIENNE LORS D'UNE GROSSESSE. D'APRÈS GLINOER D. THE REGULATION OF THYROID FUNCTION IN PREGNANCY: PATHWAYS OF ENDOCRINE ADAPTATION FROM PHYSIOLOGY TO PATHOLOGY. ENDOCR REV 1997;18:404-33.

prise de poids régulière, l'existence de vomissements d'intensité inhabituelle se prolongeant au-delà du premier trimestre de la grossesse. La maladie de Basedow, dysthyroïdie d'origine auto-immune, représente la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie de la femme enceinte [12]. Il existe cependant une forme spécifique d'hyperthyroïdie secondaire à la grossesse, la thyrotoxicose gestationnelle transitoire (TGT) que nous évoquerons brièvement.

Maladie de Basedow

Première cause d'hyperthyroïdie chez la femme jeune, la maladie de Basedow est définie classiquement par l'association d'un goitre, d'une hyperthyroïdie et d'une exophtalmie. D'origine auto-immune, elle est caractérisée par l'existence d'auto-anticorps de type IgG, dirigés contre diverses cibles de la cellule thyroïdienne : les anti-thyroperoxydase ou anti-microsomiaux, les anti-thyroglobuline et les anti-récepteurs de la TSH. Ce dernier groupe recouvre en fait une famille hétérogène d'anticorps qui peuvent être bloquants (TBAb pour *thyroid blocking antibody*), ou stimulants (TSAb pour *thyroid stimulating antibody*). Son traitement fait appel aux anti-thyroïdiens de synthèse (ATS) : carbimazole (Néomercazole) ou propylthiouracile (PTU) ainsi qu'aux anxiolytiques et aux β-bloquants tant que l'hyperthyroïdie n'est pas contrôlée. En cas d'échec du traitement médical, un traitement radical peut être proposé par iode radioactif ou par chirurgie (thyroïdectomie) [13].
Bien que l'on recommande aux femmes basedowiennes d'avoir une contraception efficace pendant l'évolution de leur maladie, il n'est pas rare, en pratique courante, d'être confronté aux grossesses « accidentelles » de patientes non encore guéries.

Évolution naturelle de la maladie de Basedow pendant la grossesse

En dehors d'une aggravation fréquente de la maladie en fin de 1er trimestre, la maladie de Basedow s'améliore le plus souvent durant la grossesse, avec parfois des rémissions spontanées. En effet, l'état d'immunodépression relatif qui accompagne la grossesse entraîne une diminution des TSAb, et parfois des TBAb [14]. Par ailleurs, l'augmentation de la TBG s'accompagne d'une diminution du taux d'hormones libres. Enfin, la diminution du pool iodé de l'organisme contribue partiellement à l'amélioration de l'hyperthyroïdie.

Complications materno-fœtales

L'hyperthyroïdie maternelle pré- et perconceptionnelle expose à un taux important de FCS précoces et à une augmentation conséquente du risque de prématurité. Ainsi, Momotani et Ito estiment au travers d'une étude rétrospective que, chez les patientes hyperthyroïdiennes, les taux respectifs d'avortements spontanés précoces et d'accouchements prématurés seraient de 26 % et 15 % bien supérieurs à ceux rencontrés dans une population témoin de patientes euthyroïdiennes (13 % et 9,5 %) [15]. Les données de la littérature concernant le rôle potentiellement tératogène de l'hyperthyroïdie maternelle sont discordantes. Pour certains [15], il existerait une augmentation du taux de malformations congénitales à type d'anencéphalie, d'imperforation anale ou de fente labio-palatine. Pour d'autres, au contraire, ce risque serait comparable à celui de la population générale [16]. Enfin, d'autres complications peuvent se rencontrer ; elles sont d'autant plus sévères que l'hyperthyroïdie maternelle est insuffisamment corrigée : prééclampsie, hématome rétroplacentaire, insuffisance cardiaque à haut débit, crise aiguë thyrotoxique [17].
À part, le syndrome d'hyperthyroïdie fœtale résulte du passage transplacentaire des anticorps anti-TSH de type stimulant d'origine maternelle. Ce n'est qu'en seconde moitié de grossesse que le trouble s'exprimera, puisque le récepteur de la TSH de la thyroïde fœtale ne devient sensible à la TSH ou aux anticorps anti-TSH qu'à partir de 20 à 25 SA [18].
L'hyperthyroïdie fœtale est de diagnostic difficile, les signes d'appel n'étant pas spécifiques : tachycardie fœtale supérieure à 160/min, oligoamnios, accélération de la maturation osseuse, retard de croissance intra-utérin. En échographie, la découverte d'un goitre fœtal hypervascularisé au doppler est un signe en faveur d'une hyperthyroïdie fœtale [19], son diagnostic est possible à partir de 20 SA. Le diagnostic de certitude fait appel aux dosages des hormones libres, de la TSH et des anticorps antithyroïdiens de type stimulant chez le fœtus par une ponction de sang fœtal au cordon [1, 5, 19, 20]. Il faut cependant souligner que ce geste n'est techniquement réalisable qu'à partir de 18-20 SA et comporte un risque de rupture prématuré des membranes, de fausse couche tardive et de mort fœtale in utero estimé à environ 1 % [21]. Non traitée, l'hyperthyroïdie fœtale peut entraîner une mort fœtale in utero par défaillance cardiaque ; mais il ne faut pas engendrer, par excès de traitement, une hypothyroïdie fœtale iatrogène aux conséquences neurologiques dramatiques. L'hyperthyroïdie peut persister en période néonatale, et se manifester par une hypotrophie, une tachycardie, une érythrose, une absence

de prise de poids correcte, voire une insuffisance cardiaque, une hépato-splénomégalie, une exophtalmie, des taux d'hormones libres (T3 et T4) élevées, ainsi qu'un taux de TSH abaissé. Elle régresse de façon spontanée en 3 à 4 mois, les anticorps responsables étant d'origine maternelle [22].
L'hypothyroïdie fœtale consécutive au passage transplacentaire des TBAb est de prévalence mal connue. Les signes d'appel échographiques sont un goitre, une bradycardie fœtale, un hydramnios et un retard de maturation osseuse. Le diagnostic de certitude est établi grâce aux dosages d'hormones thyroïdiennes mais nécessite, une fois encore, une ponction de sang fœtal au cordon [5, 23].

Traitement du basedow en cours de grossesse

En pratique, l'attitude thérapeutique et la surveillance médico-obstétricale mises en œuvre par le praticien seront fonction de l'évolutivité de la maladie de Basedow en cours de grossesse et de l'équilibre thyroïdien des patientes.
Ainsi, chez les femmes ayant un basedow évolutif avec une thyrotoxicose, le traitement fera appel en premier lieu aux ATS. Le traitement par iode radioactif est, bien entendu, formellement proscrit pendant la grossesse. L'option chirurgicale ne doit être proposée qu'après échec du traitement médical par ATS ou en cas de contre-indication formelle aux ATS, ou à leur échec, et de préférence après le 1er trimestre de gestation [2, 5, 12].
Les antithyroïdiens de synthèse doivent être prescrits à la plus faible dose possible [1, 2, 5, 12]. La préférence va à l'heure actuelle au PTU, à la posologie de 200 à 300 mg/j répartie en 3 prises quotidiennes [24]. Le but est d'obtenir chez la mère des valeurs de T4 libre situées dans le tiers supérieur de la normale, afin d'assurer des taux d'hormones libres normaux chez le fœtus [25, 26]. Assez fréquemment, les doses d'ATS peuvent être diminuées progressivement durant la grossesse, et dans 30 % des cas le traitement peut être totalement arrêté [1, 5]. Il faut veiller à éviter un surdosage en ATS chez la mère car, la molécule diffusant la barrière hémato-placentaire, il existe un risque réel d'hypothyroïdie fœtale iatrogène aux conséquences neurologiques désastreuses. Dans cette situation, il n'est pas indiqué de supplémenter la mère en hormones thyroïdiennes (Lévothyrox) qui passent mal la barrière placentaire et ne seront donc pas distribuées au fœtus. Il faut par contre diminuer, voire arrêter, le traitement par ATS et contrôler le bilan thyroïdien maternel.
La surveillance maternelle du traitement repose sur les dosages biologiques de T4 libre et de TSH, à raison de 1 ou 2 par mois. La TSH restera freinée plusieurs semaines après la normalisation de la T4 libre. Si le fœtus présente des signes d'hyperthyroïdie fœtale, l'efficacité du traitement sera appréciée cliniquement et échographiquement par la correction de la tachycardie fœtale, la diminution de volume d'un goitre éventuel, la reprise d'une croissance fœtale harmonieuse.
Depuis 1998, il est recommandé de surveiller l'évolution des taux d'anticorps anti-thyroïde dans le cadre de la maladie de Basedow [27]. En pratique, on réalisera un dosage au cours du 1er puis du 3e trimestre de la grossesse. Un taux d'anticorps supérieur à 5 fois la valeur normale expose à un risque de dysthyroïdie fœtale élevé [2].
Chez les femmes dont la maladie de Basedow est guérie, on recommande d'effectuer un dosage des anticorps au cours des 1er et 3e trimestres de grossesse si la patiente a été traitée par iode radioactif ou par chirurgie. En cas de traitement par ATS, ce dosage ne sera réalisé qu'en cas d'apparition de signes fœtaux évocateurs de dysthyroïdie, ou en cas de rechute [2, 5, 27].

Thyrotoxicose gestationnelle transitoire

La prévalence de la thyrotoxicose gestationnelle transitoire est estimée entre 1,5 à 3 %. Caractérisée par la survenue de vomissements incoercibles du 1er trimestre de grossesse, elle s'accompagne d'un amaigrissement d'au moins 5 % du poids initial, d'une déshydratation et de troubles ioniques [28]. Dans les formes mineures, la symptomatologie se limite à une absence de prise de poids, associée à une asthénie et une tachycardie maternelles. Secondaire à l'hyperstimulation thyroïdienne par l'hCG, elle se traduit biologiquement par une augmentation modérée de la T4l et une baisse de la TSH. Les auto-anticorps, négatifs, seront dosés afin d'éliminer une maladie de Basedow. Le traitement fait appel à de simples mesures symptomatiques dans les cas les moins graves. Cependant, l'altération de l'état général, la sévérité des troubles ioniques et de la déshydratation peuvent imposer une hospitalisation et une réanimation hydroélectrolytiques intensive [28].
Récemment, un cas d'hyperthyroïdie gestationnelle familiale par mutation du récepteur de la TSH a été rapporté [29]. L'étude génétique a permis de mettre en évidence une mutation du récepteur de la TSH dans sa portion extracellulaire, lui conférant une sensibilité exacerbée à l'hCG.

Hypothyroïdie et grossesse

L'hypothyroïdie est une endocrinopathie fréquente qui touche 3 à 10 % des femmes en âge de procréer. On estime que 1 à 2 % des femmes enceintes sont traitées par lévothyroxine (Lévothyrox). L'étiologie la plus fréquente de l'hypothyroïdie de la jeune femme est la thyroïdite de Hashimoto, maladie auto-immune caractérisée par une infiltration lymphocytaire de la thyroïde. Dans sa forme sévère, l'hypothyroïdie est communément associée à un dysfonctionnement ovarien, témoignant de l'implication des hormones thyroïdiennes dans la folliculogenèse avec un effet direct probable sur les cellules de la granulosa, les cellules lutéales et l'ovocyte [30]. Environ un quart des femmes hypothyroïdiennes ont des irrégularités menstruelles à type de spanioménorrhées et des cycles anovulatoires [31]. Si des cycles ovulatoires et conceptuels sont toutefois observés chez les femmes ayant une forme modérée du trouble, le taux de fausses couches spontanées précoces de ces patientes est supérieur à celui observé dans la population générale.
Plusieurs études ont montré que l'hypothyroïdie en cours de grossesse était associée à un risque non négligeable de complications obstétricales, tant maternelles que fœtales. Ainsi, les patientes sont plus exposées à des complications vasculaires telles que l'hypertension gravidique, la prééclampsie, et l'hématome rétroplacentaire [32-37]. L'anémie et la survenue d'hémorragie sévère de la délivrance ont également été décrites avec une fréquence plus élevée dans cette population [33, 34]. L'expérience des différentes équipes convergent sur un point essentiel : la fréquence et la sévérité de ces complications sont non seulement corrélées à la profondeur de l'hypothyroïdie, mais aussi à l'absence de reconnaissance précoce du trouble et au retard de traitement, la correction du trouble devant être rapidement efficace grâce à une opothérapie substitutive optimale. Il faut rappeler que lorsque l'hypothyroïdie n'est pas connue avant la grossesse, le manque de spécificité des symptômes qu'elle entraîne peut retarder son diagnostic, fatigue et prise de poids pouvant trop rapidement être attribués à l'état de grossesse. De plus, la majorité des patientes souffrant d'hypothyroïdie fruste restent asymptomatiques [38].
Alors que les répercussions fœtales de l'hypothyroïdie maternelle peuvent être dramatiques, associant retard de croissance intra-utérin (environ 30 %) [39], prématurité [33, 34, 40] et, à l'extrême, la mort fœtale in utero, ce n'est que très récemment qu'il est apparu nécessaire de surveiller de façon attentive les bilans thyroïdiens des patientes hypothyroïdiennes en cours de grossesse [1, 41].
Par ailleurs, des études publiées à la fin des années 1990 ont souligné le pronostic péjoratif de l'hypothyroïdie maternelle, même fruste, sur le développement neuropsychologique des enfants. Ainsi, dans un travail mené sur plus de 25 000 femmes enceintes, il a pu être établi que les résultats au WISC (*Wechsler Intelligence Scale for Children*, méthode d'évaluation du quotient intellectuel) des enfants nés de mère présentant une TSH élevée étaient significativement moins bons que ceux des enfants dont les mères avaient une TSH strictement normale.
Actuellement, on recommande aux patientes hypothyroïdiennes traitées d'augmenter leur dose de thyroxine de 30 % dès lors que la grossesse est connue [41] et d'effectuer un contrôle de la TSH lors du 1er trimestre (6 semaines après l'augmentation de la dose de thyroxine), afin d'ajuster de nouveau le traitement si besoin. La surveillance de la TSH devra être effectuée tous les 2 mois jusqu'à l'accouchement [5]. Dans la période du

post-partum, la posologie habituelle préconceptionnelle pourra être reprise. Il n'existe à ce jour aucune recommandation formelle sur l'attitude thérapeutique à adopter chez les femmes enceintes ayant une hypothyroïdie infraclinique, ni même chez celles vivant dans une zone de carence iodée malgré les mises en garde récemment publiées [42].

Est-il nécessaire de doser la TSH chez toutes les femmes enceintes en début de grossesse, ou d'instaurer une supplémentation iodée systématique aux femmes enceintes dans nos pays carencés ? Il n'existe actuellement pas de réponse formelle à ces questions, et seules des études randomisées permettraient peut-être d'aboutir à une attitude consensuelle.

CONCLUSION

La grossesse est une période marquée par de profondes modifications du fonctionnement thyroïdien. Les dysthyroïdies, fréquentes chez la femme jeune, peuvent évoluer de façon variable en cours de grossesse et exposent, lorsqu'elles sont négligées ou mal appréciées, à des complications materno-fœtales pouvant être sévères. Leur prise en charge doit être précoce, adéquate, et nécessite une collaboration étroite du tandem endocrinologue-obstétricien. La stratégie thérapeutique à adopter pour les patientes hypothyroïdiennes connues ou hyperthyroïdiennes est à ce jour bien codifiée.

À l'inverse, pour les patientes souffrant d'une carence iodée ou ayant une hypothyroïdie infraclinique méconnue et donc non substituée, il n'existe pas de recommandations thérapeutiques strictes, bien que ces deux situations, loin d'être exceptionnelles, semblent être préjudiciables au bon développement psycho-intellectuel des enfants. ■

References

1. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Endocr Rev 1997;18:404-33.
2. Glinoer D. Thyroïde et grossesse. Med Clin Endocrinol Diabete (Hors série) 2004:65-70.
3. AFSSA. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 2003;p. 161-4.
4. Delange F. Iodine nutrition and neonatal hypothyroidism. Rev Med Brux 1994;15:359-65.
5. Bournaud C, Orgiazzi J. Thyroid and pregnancy. Ann Endocrinol (Paris) 2003;64:324-31.
6. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. N Engl J Med 1989;321:13-6.
7. Glinoer D, de Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:276-87.
8. Pekonen F, Ålfthan H, Stenman UH, Ylikorkala O. Human chorionic gonadotropin (hCG) and thyroid function in early human pregnancy: circadian variation and evidence for intrinsic thyrotropic activity of hCG. J Clin Endocrinol Metab 1988;66:853-6.
9. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. N Engl J Med 2004;351:241-9.
10. Glinoer D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? Thyroid 1999;9:631-5.
11. Caron P, Hoff M, Bazzi S, et al. Urinary iodine excretion during normal pregnancy in healthy women living in the southwest of France: correlation with maternal thyroid parameters. Thyroid 1997;7:749-54.
12. Masiukiewicz US, Burrow GN. Hyperthyroidism in pregnancy: diagnosis and treatment. Thyroid 1999;9:647-52.
13. Weetman AP. Graves' disease. N Engl J Med 2000;343:1236-48.
14. Kung AW, Jones BM. A change from stimulatory to blocking antibody activity in Graves' disease during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:514-8.
15. Momotani N, Ito K. Treatment of pregnant patients with Basedow's disease. Exp Clin Endocrinol 1991;97:268-74.
16. Wing DA, Millar LK, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1994;170(1 Pt 1):90-5.
17. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, Roark ML, Cunningham FG. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1989;160:63-70.
18. Burrow GN. Thyroid function and hyperfunction during gestation. Endocr Rev 1993;14:194-202.
19. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. Thyroid 1999;9:727-33.
20. Polak M, Leger J, Luton D, et al. Fetal cord blood sampling in the diagnosis and the treatment of fetal hyperthyroidism in the offsprings of a euthyroid mother, producing thyroid stimulating immunoglobulins. Ann Endocrinol (Paris) 1997;58:338-42.
21. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 1985;153:655-60.
22. Polak M. Hyperthyroidism in early infancy: pathogenesis, clinical features and diagnosis with a focus on neonatal hyperthyroidism. Thyroid 1998;8:1171-7.
23. Davidson KM, Richards DS, Schatz DA, Fisher DA. Successful in utero treatment of fetal goiter and hypothyroidism. N Engl J Med 1991;324:543-6.
24. Masiukiewicz US, Burrow GN. Hyperthyroidism in pregnancy: diagnosis and treatment. Thyroid 1999;9:647-52.
25. Cheron RG, Kaplan MM, Larsen PR, Selenkow HA, Crigler JF, Jr. Neonatal thyroid function after propylthiouracil therapy for maternal Graves' disease. N Engl J Med 1981;304:525-8.
26. Momotani N, Noh J, Oyanagi H, Ishikawa N, Ito K. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. N Engl J Med 1986;315:24-8.
27. Laurberg P, Nygaard B, Glinoer 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.
28. Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. Thyroid 1999;9:653-7.
29. Rodien P, Bremont C, Sanson ML, et al. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. N Engl J Med 1998;339:1823-6.
30. Wakim AN, Polizotto SL, Buffo MJ, Marrero MA, Burholt DR. Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells. Fertil Steril 1993;59:1187-90.
31. Poppe K, Velkeniers B. Thyroid and infertility. Verh K Acad Geneeskd Belg 2002;64:389-99.
32. Mizgala L, Lao TT, Hannah ME. Hypothyroidism presenting as hypothermia following pre-eclampsia at 23 weeks gestation. Case report and review of the literature. Br J Obstet Gynaecol 1991;98:221-4.
33. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. Obstet Gynecol 1988;72:108-12.
34. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. Obstet Gynecol 1993;81:349-53.
35. Gallas PR, 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.
36. Becks GP, Burrow GN. Thyroid disease and pregnancy. Med Clin North Am 1991;75:121-50.
37. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. J Med Screen 2000;7:127-30.
38. Mandel SJ. Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state: maternal aspects. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004;18:213-24.
39. Rohmer V. Goiters and thyroid function disorders in pregnancy. Ann Endocrinol (Paris) 2002;63:432-7.
40. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. Thyroid 2002;12:63-8.
41. Toft A. Increased levothyroxine requirements in pregnancy-why, when, and how much? N Engl J Med 2004;351:292-4.
42. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med 1999;341:549-55.