



# Un nouveau phénotype possible d'**embryopathie au carbimazole** : à propos d'une observation

A new possible phenotype of **carbimazole  
embryopathy** : a case report

H. Mellerio <sup>a</sup>, C.L. Gay <sup>a</sup>, M.G. Forest <sup>a</sup>, J. Orgiazzi <sup>b</sup>, M. Nicolino <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service d'Endocrinologie Pédiatrique, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Bron / Lyon

<sup>b</sup> Service d'Endocrinologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre Bénite / Lyon

# Introduction

- **Hyperthyroïdie clinique = 0,2 % des grossesses**
    - M. de Basedow et hyperthyroïdie gestationnelle transitoire
  - **France et Europe : 2 ATS de même efficacité sur l'euthyroïdie maternelle et fœtale et de perméabilité placentaire identique :**
    - propylthiouracil (Proracyl®)
    - carbimazole (Neo-mercazole®), métabolite actif : methimazole
  - **PTU préféré pdt grossesse, car aucun effet tératogène décrit**
  - **CMZ : jamais incriminé aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> T, MAIS anomalies décrites chez des enfants exposés au 1<sup>er</sup> T**
    - ≈ 40 cas décrits (anomalies cutanées, digestives, ORL...)
- **Embryopathie liée à l'exposition précoce au CMZ ?**

# Observation

- Grossesse menée accidentellement sous CMZ prescrit pour maladie de Basedow.
  - Avant conception : hyperthyroïdie maternelle (avec TRAK 40,1 UI/L) → CMZ 60 mg/j
  - 2<sup>e</sup> SA : euthyroïdie
  - 8<sup>e</sup> SA : courte phase d'hypothyroïdie iatrogène → CMZ 30 mg/j, euthyroïdie
  - 12<sup>e</sup> SA : DÉCOUVERTE GROSSESSE → ttt maintenu
  - Puis : fonction thyroïdienne stabilisée (hyperthyroïdie de 18<sup>e</sup> à 21<sup>e</sup> SA) par modifications régulières de la dose de CMZ, et malgré observance difficile
  - 36<sup>e</sup> SA : T4I = 8,8 pmol/L (N : 10.3 à 19 pmol/L), T3I = 3,5 pmol/L (N : 2.1 à 5.0 pmol/L) , TRAK = 7,8 UI/L
  - Écho foétales (dont écho thyroïdienne au 5<sup>e</sup> mois) : N

# Observation

- Naissance à 39 SA, sexe féminin  
P 2,920 kg, T 47,5 cm, PC 33,5 cm (eutrophe)
- **Aplasie du cuir chevelu, microrétrognathisme, palais ogival**
- Sur le plan thyroïdien :
  - euthyroïdie clinique
  - bilan J3 : TSH = 28,4 mUI/L (N < 20), T3I = 6,2 pmol/L, T4I = 23,3 pmol/L  
= élévation de TSH car imprégnation par le CMZ
- Bilan biologique standard : N
- Pas de complication néonatale



**Lésions d'aplasia cutis sur le cuir chevelu, à l'âge de 5 semaines**

# Observation

- A 5 semaines de vie : **malaise** avec cyanose, suivi de régurgitations
  - **sténose hypertrophique du pylore**
  - **RGO sur béance cardiale avec hernie hiatale (= sd de Roviralta)** → *pylorotomie*
- En post-op : **dyspnée laryngée aiguë**
  - **trachéomalacie mineure** du 1/3 supérieur de la trachée
- Évolution favorable
  - pancytopénie transitoire périphérique, auto-immune et/ou en lien avec l'imprégnation par le CMZ
- A 18 mois : stridor modéré. Croissance et DPM : N

# Discussion

- Dans cette observation, association :
  - Anomalies déjà identifiées chez des enfants exposés in utero au CMZ = **aplasie cutanée congénitale, avec rétrognathisme et palais ogival**
  - Anomalies non décrites auparavant = **sd de Roviralta et trachéomalacie**
- Foulds et al. (2005) : revue de littérature de 18 cas de tableaux poly-malformatifs possiblement imputables à la prise de CMZ pendant le 1<sup>er</sup> T
  - Résultats : la moitié (n=9) = atrésie des choanes (bilatérale chez 8), 6 cas = atrésie de l'œsophage (associée chez 5 à fistule trachéo-œsophagienne), les 2 anomalies étant associées chez 2 sujets
  - Doses de CMZ = 15 à 60 mg/j, pas de réel effet-dose tératogène
- Nbx autres case-reports

→ ≈ 40 cas «d'embryopathie au NMZ» décrits à ce jour

# Discussion

- **Aplasia cutanée (aplasia cutis) :**
  - Agénésie partielle du cuir chevelu
  - Rare : incidence spontanée = 0.03%
  - Majorité des cas sporadiques et idiopathiques, mais aussi causes génétiques (transmission AD), syndromiques, toxiques (cocaïne, héroïne, alcool) ou infectieuses (infections intrautérines)
  - **1972 : 1<sup>ers</sup> cas liés à une exposition fœtale au CMZ**
  - Bénigne
- **Atrésie des choanes : (11 cas)**
  - La plus souvent **bilatérale**
  - Rare (= 1/6000 à 8000 naissances) et étiologie inconnue
    - **rechercher prise de CMZ pdt grossesse chez les mères d'enfants porteurs de cette anomalie**
- **Atrésie de l'œsophage : (6 cas)**
  - +/- associée à fistule trachéo-oesophagienne (5 cas)



# Discussion

- **Dysmorphie faciale (peu spécifique)** : Fentes palpébrales étroites, épicanthus bilatéral, hypoplasie ailes du nez, lèvre sup fine, oreilles mal ourlées/petites/basses
- **Cardiopathies** : CIV (3 cas dont 1 avec dextroposition de l'aorte), persistance du canal artériel (1 cas)
- **Anomalie de paroi**: omphalocèle (3 cas), laparoschisis (1 cas)
- **Retard psychomoteur** : 4 cas / 8 suivis → biais ?
- **Autres** :
  - Hypoplasie mamelonnaire uni- (1 cas) ou bilatérale (2 cas) associée chez 1 cas à hypoplasie pulmonaire
  - Colobome (1 cas), cataracte congénitale bilatérale (1 cas)
  - Agénésie rénale bilatérale (1 cas)
  - Imperforation anale (1 cas),
  - Synostose radio ulnaire, anomalies faciales et RPM (1 cas)
  - Adactylie partielle du pied droit (1 cas)

# Discussion

- Van Dijke et al.(1987):
  - 24 femmes ttt perpartum par CMZ/MMZ → pas d'ACC chez nnés
  - 25 cas d'ACC → aucun exposé in utero au CMZ ou MMZ
  - Mais multiples observations d'anomalie du scalp +/- malformations ectodermiques après exposition in utero CMZ (ex : 2 jumeaux issus de grossesse monochoriale)
- Di Gianantonio et al.(2001): 241 femmes ttt perpartum par CMZ (5 à 50 mg/j), vs 1089 femmes non exposées
  - Aucune différence en termes de :
    - Fréquence des malformations
    - Terme de grossesse
    - Mensurations de naissance
    - Fréquence des avortements spontanés
  - 8 cas de malfo sévères (/204 nnés vivants et exposés): 1 atrésie choanale (6<sup>e</sup> à 9<sup>e</sup> SA), 1 atrésie œsophagienne (2<sup>e</sup> à 18<sup>e</sup> SA)
  - Embryogenèse : perforation des choanes : 35<sup>e</sup> et 38<sup>e</sup> j de dvpt (7<sup>e</sup>-8<sup>e</sup> SA), formation de l'œsophage entre 4<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> SG (6<sup>e</sup>-8<sup>e</sup> SA)  
→ Critères chronologiques d'imputabilité forts

# Discussion

- Rôle du CMZ dans la tératogénie discuté...
  - Momotani et al. (1984) : compare
    - 126 nnés de mères euthyroïdiennes sous MMZ
    - 50 nnés de mères hyperthyroïdiennes sans MMZ

= pas de différence entre 2 groupes pour malformations
  - Dumic et al. (2002) : 1 case-report : athélie, atrésie des choanes, aplasia cutis, RCSP, fistules cervicales et microcéphalie, chez une fille de **mère hyperthyroïdienne et non-ttt au CMZ**
  - Seoud et al. (2003) : ttt maternel par **MMZ à partir de 14<sup>e</sup> semaine de grossesse, et hyperthyroïdie**
    - 1 cas : atrésie de l'œsophage + fistule trachéo-œsophagienne
    - 1 cas : atrésie des voies biliaires
- Rattacher la survenue de ces anomalies à la maladie thyroïdienne et non au médicament lui-même ?

# Discussion

- Ferraris et al. (2003) : 2 jumeaux de sexe masculins, grossesse bichoriale biamniotique menée sous CMZ à 40 mg/j, avec euthyroïdie maternelle :
    - 1 seul des jumeaux : aplasie cutanée, omphalocèle et RPM
- Anomalies non liées au CMZ mais à une autre étiologie ?

# Conclusions

- Observation :
  - malformations décrites après exposition au CMZ : aplasia cutis, rétrognathisme, palais ogival
  - et non décrites : sténose hypertrophique du pylore avec hernie hiatale (sd de Roviralta), trachéomalacie
- Nécessité de décrire de nouveaux cas pour mieux définir / élargir les caractéristiques du **phénotype de cette possible « embryopathie au CMZ »**
- Si **tératogénicité du CMZ non reconnue formellement** à ce jour, PRUDENCE dans la prescription en période de fécondation et au cours du 1<sup>er</sup> T de grossesse
  - privilégier PTU dans le ttt de la maladie de Basedow à cette période de la grossesse
- Si diagnostic tardif de grossesse sous CMZ, **intérêt du maintien** car prise unique quotidienne (observance)

# Embryopathie au carbimazole : Nouveau cas d'un phénotype émergent

Mellerio-Lagrange H.<sup>1</sup>, Gay C-L.<sup>1</sup>, Orgiazzi J.<sup>2</sup>, Forest M.G.<sup>1</sup>,  
Nicolino M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service d'Endocrinologie Pédiatrique, Hôpital Debrousse, Lyon; <sup>2</sup> Service d'Endocrinologie, Centre Hospitalier Lyon Sud

## Clinique :

La petite E. est née au terme d'une grossesse menée accidentellement sous carbimazole prescrit pour une maladie de Basedow.

La grossesse fut découverte à 12 semaine d'aménorrhée (SA). Peu avant la conception, l'hyperthyroïdie maternelle (TRAK à 40,1 UI/L) avait conduit à augmenter la dose de CMZ à 60 mg/j. L'euthyroïdie fut ensuite rapidement obtenue, vers 2 SA. Puis une courte phase d'hyperthyroïdie iatrogène fut rapidement contrôlée par une diminution de la dose de CMZ à 30 mg/j au cours de la 8<sup>ème</sup> SA.

Comme la grossesse fut découverte après le 1<sup>er</sup> trimestre, le traitement par CMZ fut maintenu, et la fonction thyroïdienne fut relativement stabilisée tout au long de la grossesse (en dehors d'une phase d'hyperthyroïdie entre la 18<sup>ème</sup> et la 21<sup>ème</sup> SA) grâce à des modifications régulières de la dose de CMZ, et malgré une observance difficile. Finalement, à la 36<sup>ème</sup> SA, la T4 libre était inférieure à 8,8 pmol/L, la T3 libre normale à 3,5 pmol/L, et les **TRAK à 7,8 UI/L, ce dernier taux rendant improbable un retentissement fœtal de l'hyperthyroïdie maternelle.** Les échographies fœtales (dont une échographie thyroïdienne au 5e mois) étaient normales.

L'enfant est née à 39 SA, avec un poids à 2,920 kg, une taille à 47,5 cm et un périmètre crânien à 33,5 cm. Elle était cliniquement euthyroïdienne, mais présentait des malformations : **aplasia cutis du vertex** (photo 1), **rétrognathisme, palais ogival**. A J3 de vie, le taux plasmatique de TSH était de 28,4 mU/L et les taux de T3 et

T4 libres étaient respectivement de 6,2 et 14,1 pmol/L. L'hyperthyroïdie, liée à l'impossibilité d'ajuster le traitement par CMZ, a été reconnue comme complication de l'aplasia cutis.

Une hernie hiatale fut identifiée,

associée à un reflux gastro-œsophagien massif sur **bénace cardiaque avec hernie hiatale** (syndrome de Rovinalta). Une décision de pylorotomie fut retenue, au décours de laquelle un épisode de dyspnée laryngée aiguë fit découvrir une **trachéomalacie mineure** du tiers supérieur de la trachée sans **atrésie choanale associée**. L'évolution fut favorable, bien que marquée par l'apparition d'une pancréatopénie transitoire à 10 mois. Elle présente un stridor perthoracique, des crises de toux nocturnes, un croissance staturo-pondérale et son développement psychomoteur sont normaux.

## Discussion :

Le tableau décrit ici associe une anomalie identifiée chez des enfants exposés in utero au carbimazole (aplasia cutis) à des anomalies non spécifiques (syndrome de Rovinalta, trachéomalacie).

Si la survenue d'une aplasia cutis est maintenant bien décrite chez les enfants nés de mères traitées par CMZ en début de grossesse, il semble que la description d'un pattern clinique émergent soit encore délicate.

En 2005, N. Foulds<sup>2</sup> recensait dans la littérature médicale 18 cas de tableaux poly-malformatifs imputables à la prise de CMZ pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. La moitié de ces cas présentait une atrésie des choanes, 11 une dysmorphie, 6 une atrésie de l'œsophage (associée chez 5 enfants à une fistule trachéo-œsophagienne). D'autres anomalies étaient décrites : cardiopathies (communication inter-ventriculaire, persistance du canal artériel), omphalocèle (2 cas), imperforation anale (1 cas), hypoplasie mamelonnaire uni- (1 cas) ou bilatérale (2 cas) associée chez 4 des enfants à une hypoplasie pulmonaire, retard psychomoteur (1 cas sur les 8 enfants suivis), colobome (1 cas). Onze enfants sur 16 étaient nés prématurément. Deux étaient décédés en période néonatale précoce, un autre à 6 semaines de vie. Les doses de CMZ

Un autre cas d'athésie a été décrit<sup>1</sup>, associé à une atrésie des choanes, une aplasia cutis, un retard de croissance, des fistules cervicales et une microcéphalie sans retard mental chez une fillette de 11 ans.

Il semble que les signes dysmorphiques les plus fréquemment retrouvés dans la littérature chez ces enfants soient : fentes palpébrales courtes avec épicanthus bilatéral, hypoplasie des ailes du nez, lèvre supérieure fine, oreilles mal-ourlées, petites et basses.

Parallèlement, de nombreuses malformations graves isolées et imputables à l'exposition au CMZ in utero ont été décrites. Une étude<sup>4</sup> prospective comparant 241 femmes traitées par CMZ au cours de la grossesse à 1089 femmes non-exposées n'a mis en évidence aucune différence significative entre les deux groupes pour la plupart des malformations, le terme, les mensurations de naissance et les avortements spontanés, mais deux cas de malformation rare étaient survenus dans le groupe exposé : atrésie de l'œsophage (prise de CMZ entre 6 et 9 SA) et atrésie de l'œsophage (prise de CMZ entre 2 et 18 SA). Dans l'embryogénèse, la perforation des choanes se fait entre le 35<sup>ème</sup> et 38<sup>ème</sup> jour de développement, et la formation de l'œsophage entre la 4<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> semaine. Les critères chronologiques d'imputabilité étaient donc très formels. En outre, une étude<sup>5</sup> menée



Lésions d'aplasia cutis du cuir chevelu, à l'âge de 5 semaines.

## Conclusion :

Même si la preuve de la tératogénéicité du carbimazole n'a pas été faite jusqu'à présent, une grande prudence s'impose quant à la prescription de ce traitement en période de fécondation et au cours du premier trimestre de la grossesse. A ce jour, aucune malformation similaire n'a été décrite sous PTU, incitant à privilégier ce dernier dans le traitement de la maladie de Basedow à cette période de la grossesse.

## Bibliographie :

- <sup>1</sup>Dav-Cetin O, Omay A. (2002). Teratogen Update: Antithyroid Drugs-Methimazole, Carbimazole, and Propylthiouracil. *Toxicology*, 65(1):38-44.
- <sup>2</sup>Foulds N, Wajsbok I, Elmek E, Mianou S. (2005). Carbimazole Embryopathy: An Emerging Phenotype. *Am J Med Genet A*, 15:1322-1315.
- <sup>3</sup>Daniš M, Cvetković M, Batinac S. (2002). *Chromal Stenosis, Hypothelia, Deafness, Recurrent Dacryocystitis, Neck Fistulas, Short Stature, and Microcephaly: Report of a case.* *Am J Med Genet* 113:295-297
- <sup>4</sup>Giannantonio E, Scharfer C, Mastriacovo P, Clementi M. (2003). *Adverse Effects of Prenatal Methimazole Exposure.* *Toxicology*, 64:262-266.
- <sup>5</sup>Guigues AM, Mallat M-P, Jonk P-S. (2003). *Carbimazole-related gastrochisis.* *Ann Pharmacother*, 37(6):828-31.
- <sup>6</sup>Lau X-L, Bai Y, Xu Y-H, Dai W-X, Guo Z-S. (2005). *Effects of maternal hyperthyroidism and antithyroid drug therapy on congenital malformation of newborn infants.* *Zhonghua Pu Chan Ke Za Zhi*, 40(8):511-5.

Poster présenté  
au Congrès des  
Sociétés de Pédiatrie,  
juin 2006,  
et au Congrès de  
l'ESPE (European  
Society of Pediatric  
Endocrinology),  
septembre 2007.