

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE STRASBOURG

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2013-2014

**HYPOTHYROÏDIE ET GROSSESSE : LE  
DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE EST-IL  
JUSTIFIÉ ?**

DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

MÉMOIRE PRÉSENTÉ ET SOUTENU

PAR

HUG Margot

Née le 15 février 1990 à GUEBWILLER

Directeur de mémoire : Docteur François VIGNON

# REMERCIEMENTS

Je remercie chaleureusement le Docteur Vignon pour son investissement et sa disponibilité tout au long de mon travail.

Je tiens également à remercier Madame Henriette Walther pour son accompagnement et ses conseils.

Merci du fond du cœur à ma sœur Charlotte pour son aide et ses multiples lectures de mon travail.

Merci à mes parents pour leur endurance et leur dévouement durant toutes ces années.

Merci aussi à mes grandes sœurs Pauline et Aurélie pour vos expériences partagées autour de la maternité qui m'ont beaucoup inspirées.

Merci à Juliette, Robinson et Elisa pour leurs sourires et jolies dessins d'encouragement.

Mamama, merci pour toutes ces prières et bougies allumées les jours d'examens.

Merci à mes plus fidèles copines durant ces quatre années d'étude, pour votre écoute, vos conseils, nos voyages et tout ces exceptionnels moments que nous avons partagés.

# SOMMAIRE

<b>GLOSSAIRE</b> .....	<b>3</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>4</b>
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODE</b> .....	<b>9</b>
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>13</b>
<b>1 Présentation des recommandations de l'Endocrine Society, « Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline »</b> .....	<b>14</b>
1.1 Contexte et objectif des recommandations .....	14
1.2 Matériel et méthode .....	15
1.3 Recommandations internationales .....	17
1.4 Recommandations de l' HAS .....	22
<b>2 Les conséquences de l'hypothyroïdie maternelle</b> .....	<b>24</b>
2.1 Les conséquences obstétricales : description de l'étude de Männistö et al., « Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US Cohort », juillet 2013.....	24
2.2 Les conséquences chez l'enfant: description de l'étude de Finken et al, « Maternal hypothyroxinemia in early Pregnancy predicts reduced performance in reaction time tests in 5- to 6- Year-old offspring », avril 2013 .....	30
<b>3 Les limites du dépistage ciblé</b> .....	<b>38</b>
3.1 Description de l'étude de Vaidya et al., « Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? », janvier 2007 .....	38
3.2 Description de l'étude de Granfors et al, « Thyroid Testing and Management of Hypothyroidism During Pregnancy : A Population- based Study », mai 2013 .....	45
<b>4 Le traitement de l'hypothyroïdie durant la grossesse : description de l'étude de Negro et al, « Universal Screening versus Case Finding for Detection and Treatment of Thyroid Hormonal Dysfunction During Pregnancy », février 2010 .....</b>	<b>52</b>
<b>5 Évaluation du coût du dépistage : description de l'étude de Dosiou et al., « Cost-Effectiveness of Universal and Risk-Based Screening for Autoimmune Thyroid Disease in Pregnant Women ? », mai 2012.....</b>	<b>61</b>

<b>DISCUSSION</b> .....	<b>71</b>
<b>1 Analyse critique des données de la littérature</b> .....	<b>72</b>
1.1 Les conséquences de l'hypothyroïdie maternelle pendant la grossesse chez la mère et chez l'enfant .....	72
1.1.1 Les complications obstétricales .....	72
1.1.2 Les complications chez l'enfant .....	73
1.2 Les limites du dépistage ciblé .....	74
1.3 Le traitement de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte .....	75
1.4 Le coût du dépistage .....	77
<b>2 Vers un dépistage systématique</b> .....	<b>78</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>80</b>
<b>RÉFÉRENCES</b> .....	<b>82</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>88</b>

# GLOSSAIRE

DS : Déviation standard (écart-type)

FDR : Facteur de risque

HAS : Haute Autorité de Santé

IMC : Indice de masse corporelle

IC : Intervalle de confiance

JCEM: Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

MAP : Menace d'accouchement prématuré

MEDLINE : Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd Ratio

QALY : Année de vie ajustée sur sa qualité

SA : Semaine d'aménorrhée

RPM : Rupture prématurée des membranes

RR : Risque relatif

RSM : Rupture spontanée des membranes

hCG : human Chorionic Gonadotrophin

T3: Triiodothyronine

T3L : Triiodothyronine libre

T3T : Triiodothyronine totale

T4 : Thyroxine

T4L : Thyroxine libre

T4T : Thyroxine totale

TBG: Thyroxin-binding globulin

TPO: Thyropéroxidase

TSH : Thyréostimuline

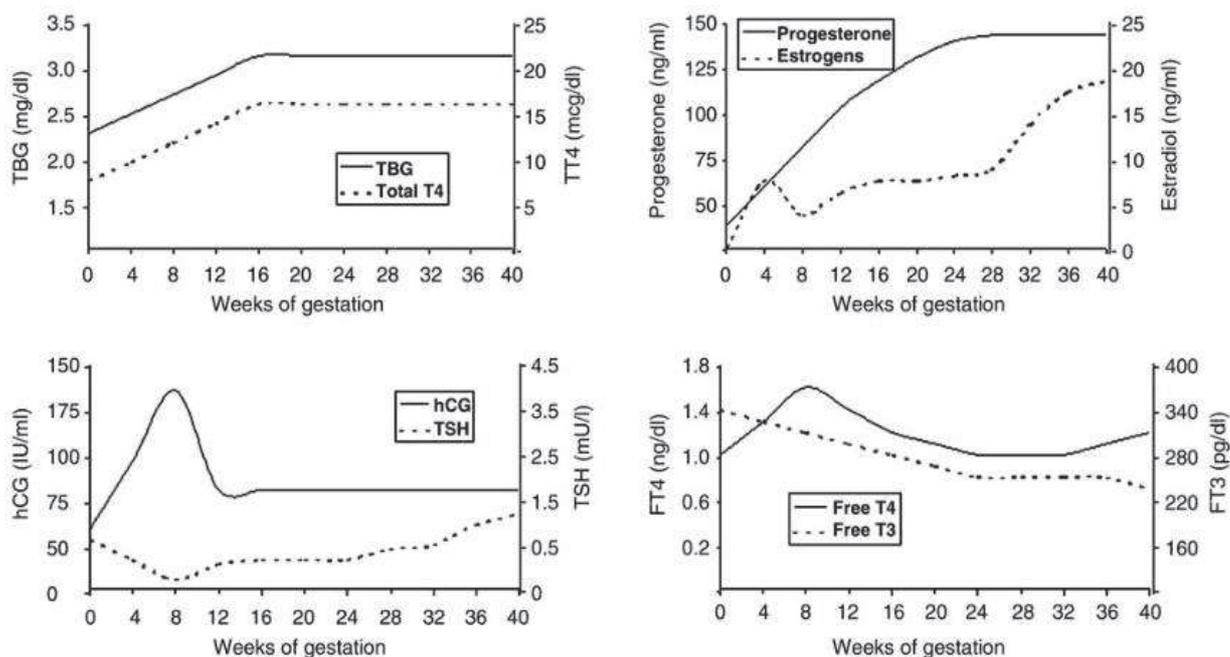
# INTRODUCTION

Les pathologies thyroïdiennes sont la deuxième cause de maladie endocrinienne en cours de grossesse. En effet, la glande thyroïde, qui régule de nombreux systèmes hormonaux, subit des modifications pendant la grossesse pouvant entraîner des déséquilibres qui ne sont pas sans conséquences pour la mère et le fœtus (1).

## **1. Physiologie de la thyroïde au cours de la grossesse**

Les modifications physiologiques de la thyroïde au cours de la grossesse sont la conséquence de trois facteurs essentiels (2):

- L'hyperœstrogénie maternelle entraîne une augmentation des protéines de transport, en particulier la Thyroxin-binding globulin (TBG) qui possède une affinité très forte pour la thyroxine (T4) si bien que 75% de cette hormone se retrouve liée. La T4 possède une affinité pour la TBG vingt fois plus élevée que la triiodothyronine (T3). On assiste donc à une augmentation significative des taux plasmatiques totaux de T3 et de T4. Les taux plasmatiques de T4 et de TBG évoluent de manière similaire.
- L'hormone gonadotrophine chorionique (hCG) placentaire possède une homologie structurale de presque 85% avec la thyroïdostimuline (TSH). L'importante sécrétion d'hCG au premier trimestre lui donne un rôle agoniste pour le récepteur à la TSH, les deux hormones se fixant sur le même domaine. Au premier trimestre, l'hCG est de ce fait responsable de la croissance de l'épithélium thyroïdien et de la production hormonale thyroïdienne. Du fait du rétrocontrôle hypophysaire, les taux de TSH diminuent, évoluant en miroir des taux d'hCG.
- Les besoins en iode augmentent pendant la grossesse. Cette augmentation est liée à l'augmentation de la clairance rénale de l'iode et du passage d'iode à travers la barrière fœtoplacentaire afin de couvrir les besoins du fœtus. De plus l'activité du symporteur de l'iodure responsable du cotransport actif de l'iode et du sodium est diminuée par l'hyperœstrogénie maternelle. L'ensemble de ces mécanismes conduisent à un appauvrissement des thyrocytes en iode. Pour assurer un fonctionnement normal de la glande, les apports en iode pendant la grossesse doivent être de 200 à 350 µg par jour (3).



**Figure 1** : Variations des taux sériques des facteurs influençant la fonction thyroïdienne et des hormones liées à la grossesse au cours de la gestation (4).

Durant le premier trimestre, la thyroïde du fœtus n'est pas pleinement fonctionnelle alors que les hormones thyroïdiennes sont essentielles à la croissance et au développement embryonnaire puis fœtal. Le placenta joue un rôle important pour suppléer cette fonction thyroïdienne immature dès la conception puis tout au long de la gestation pour compléter les besoins en hormones et apporter l'iode nécessaire au fœtus pour sa propre synthèse d'hormones thyroïdiennes. Grâce à des transporteurs membranaires possédant des affinités variables pour la T3 libre (T3L) et la T4 libre (T4L), ces hormones vont pouvoir traverser la barrière placentaire. Un des transporteurs, le MCT8, est présent dans le placenta et sur des neurones du système nerveux central. En pathologie, la mutation du gène codant pour MCT8 est responsable d'une augmentation des taux circulants de T3 et de sévères retards psychomoteurs, ce qui montre l'action fondamentale de ce transporteur pour le bon développement cérébral du fœtus (2).

L'iode, indispensable au fonctionnement de la thyroïde, est apporté au fœtus par la mère grâce au symporteur sodium-iodure présent également dans le placenta pour assurer le transport

actif d'iode de la circulation maternelle vers la circulation fœtale. La deuxième source d'iode pour le fœtus est assurée par les désiodases placentaires responsables du catabolisme des hormones thyroïdiennes (2).

Tous ces mécanismes d'adaptation de la fonction thyroïdienne doivent parfaitement se mettre en place. Des altérations de cet équilibre peuvent aboutir à des situations pathologiques tant pour la mère que pour son enfant.

Il y a principalement deux éléments responsables des dysthyroïdies lors d'une grossesse (5):

- En cas de carence en iode la bonne adaptation thyroïdienne au nouveau statut métabolique n'est pas permise. En France de nombreuses études ont montré que l'apport iodé est globalement insuffisant et notamment chez les femmes enceintes (3).
- Les variations de la tolérance immunitaire pendant la grossesse entraînent une baisse de la production d'anticorps antithyroïdiens et particulièrement les anticorps anti-récepteur de la TSH.

Les bouleversements de l'équilibre physiologique de la thyroïde durant la grossesse vont aboutir à des pathologies dont les deux grands types sont l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie. Dans notre travail nous traiterons que de l'hypothyroïdie maternelle.

## **2. Hypothyroïdie et grossesse**

L'hypothyroïdie désigne l'ensemble des manifestations cliniques liées à un déficit de sécrétion en hormones thyroïdiennes et à une augmentation de la TSH. Au cours de la grossesse, la prévalence de ces troubles est estimée à 0,3-0,7% pour les formes avérées et à 2,2-2,5% pour les formes frustes (6).

En période de gestation, le diagnostic d'hypothyroïdie n'est pas facile à poser du fait de la pauvreté des signes cliniques spécifiques pouvant être mis sur le compte de la grossesse tels que : une asthénie, une prise de poids excessive, des œdèmes ou des crampes musculaires. En revanche l'apparition d'un goitre, une sécheresse cutanée, une alopecie ou une bradycardie doivent attirer l'attention (7).

La meilleure connaissance de la physiologie et de la physiopathologie de la thyroïde chez la femme enceinte a permis l'élaboration de directives pour améliorer la prise en charge des patientes. En 2007, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié des recommandations associées à un algorithme décisionnel (Annexe I) concernant le diagnostic et la prise en charge des hypothyroïdies frustes chez l'adulte et durant la grossesse (8). A l'échelle internationale, The Endocrine Society, a publié des recommandations en 2007 pour la gestion des dysfonctionnements thyroïdiens pendant la grossesse sous la forme d'un guide intitulé : « Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline » (9). Le document a été mis à jour en 2012 (10). Actuellement les recommandations suggèrent un dépistage ciblé des dysthyroïdies uniquement chez les femmes à risque.

Par le biais de ce mémoire, nous allons discuter de l'intérêt de la mise en place d'un dépistage systématique des troubles thyroïdiens chez la femme enceinte. Pour cela nous allons nous appuyer des recommandations de l'Endocrine Society et d'articles de la littérature dans le but de satisfaire les critères nécessaires à l'élaboration d'un dépistage.

Dans une première partie ; matériel et méthode, nous exposerons les méthodes utilisées pour mener notre recherche ; le choix de nos articles et les critères choisis pour répondre à la problématique.

La partie résultats aura pour but la présentation du Guideline de l'Endocrine Society ainsi que les recommandations sur le dépistage et la gestion de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte. Dans cette même partie nous décrirons des études permettant de justifier l'intérêt du dépistage systématique des troubles thyroïdiens pendant la grossesse.

Enfin, dans une partie discussion, nous effectuerons une analyse critique des résultats des études que nous confronterons à d'autres données de la littérature afin de répondre aux critères permettant de justifier l'intérêt du dépistage.

# MATÉRIEL ET MÉTHODE

Notre travail est basé sur une analyse de recommandations associée à une revue de la littérature internationale. Pour ce faire, nous avons effectué nos recherches à partir de la base de données bibliographiques « Pubmed-Medline » et de la revue internationale d'endocrinologie « The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism » (JCEM).

« PubMed » est un moteur de recherche spécialisé dans les domaines de la biologie et de la médecine. Il permet l'accès à la base de données bibliographiques « MEDLINE », rassemblant plus de 23 millions de citations et des résumés d'articles de recherche biomédicale depuis 1948 (11).

Le « The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism » (JCEM ou J. Clin. Endocrinol. Metab.) est une revue scientifique américaine spécialisée dans les domaines du métabolisme et de l'endocrinologie clinique et expérimentale humaine (12). Il s'agit d'un mensuel en anglais publié par la société américaine d'endocrinologie, The Endocrine Society, depuis 1941. En 2012, le facteur d'impact était de 6,430 (13).

Dans un premier temps nous nous sommes appuyés des recommandations internationales de 2007 et de 2012 publiées par l'Endocrine Society afin de comprendre la controverse actuelle sur le dépistage et la prise en charge de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte. La publication « Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline » (9) est parue dans un supplément du JCEM en août 2007 puis a été mise à jour en 2012 (10).

Dans un second temps nous avons examiné les différents critères à satisfaire pour la mise en place d'un dépistage. Les critères retenus sont ceux définis par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) en 1970 pour la mise en œuvre du dépistage d'une maladie (14) (annexe II).

Nous avons simplifié les critères en quatre items :

- Les conséquences de l'hypothyroïdie maternelle pendant la grossesse chez la mère et chez l'enfant
- Les limites du dépistage ciblé
- Le traitement de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte
- Le rapport coût-efficacité du dépistage

Afin de répondre aux différents critères nous avons sélectionné des articles de la littérature scientifique internationale. Pour cette recherche nous avons utilisé des mots-clés que nous avons apparié entre eux :

- Maternal hypothyroidism
- Subclinical hypothyroidism
- Adverse outcomes
- Pregnancy
- Child/neonatal
- Levothyroxine treatment
- Universal screening
- Management
- Cost-effectiveness

Nous avons privilégié les publications en langue anglaise parues après les recommandations de l'Endocrine Society c'est à dire entre 2007 et 2013. Les études menées sur les animaux ont été exclues.

Ainsi nous avons retenu six articles :

Pour évaluer les conséquences de l'hypothyroïdie maternelle :

- Chez la mère : l'étude de Tuija Männistö, Pauline Mendola, Jagtshwar Grewal, Yunlong Xie, Zhen Chen et S. Katherine Laughon. « Thyroid Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes in a Contemporary US Cohort », juillet 2013 (15).
- Chez l'enfant: l'étude de Martijn J. J. Finken, Manon van Eijsden, Eva M. Loomans, Tanja G. M. Vrijkotte et Joost Rotteveel. « Maternal Hypothyroxinemia in Early Pregnancy Predicts Reduced Performance in Reaction Time Tests in 5- to 6-Year-Old Offspring », avril 2013 (16).

Pour montrer les limites du dépistage ciblé :

- L'étude de Bijay Vaidya, Sony Anthony, Mary Bilous, Beverley Shields, John Drury, Stewart Hutchison et Rudy Bilous. « Detection of Thyroid Dysfunction in Early Pregnancy: Universal Screening or Targeted High-Risk Case Finding? », janvier 2007 (17).

- L'étude de Michaela Granfors, Helena Åkerud, Anna Berglund, Johan Skogö, Inger Sundström-Poromaa et Anna-Karin Wikström. « Thyroid Testing and Management of Hypothyroidism During Pregnancy: A Population-based Study », juillet 2013 (18).

Pour évaluer le bénéfice du traitement :

- L'étude de Roberto Negro, Alan Schwartz, Riccardo Gismondi, Andrea Tinelli, Tiziana Mangieri et Alex Stagnaro-Green. « Universal Screening versus Case Finding for Detection and Treatment of Thyroid Hormonal Dysfunction During Pregnancy », avril 2010 (19).

Pour analyser le coût du dépistage :

- L'étude de Chrysoula Dosiou, James Barnes, Alan Schwartz, Roberto Negro, Lawrence Crapo et Alex Stagnaro-Green. « Cost-Effectiveness of Universal and Risk-Based Screening for Autoimmune Thyroid Disease in Pregnant Women », mai 2012 (20).

La bibliographie a été réalisée par l'intermédiaire du logiciel Zotero®.

# RÉSULTATS

# **1 Présentation des recommandations de l'Endocrine Society, « Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline »**

## **1.1 Contexte et objectif des recommandations**

### **1.1.1 Contexte d'élaboration du Guideline**

L'Endocrine Society, société américaine d'endocrinologie, a élaboré un Guideline (9) pour répondre aux questions soulevées par l'avancé rapide des connaissances sur les pathologies thyroïdiennes au cours de la grossesse. Elles concernent notamment l'effet néfaste de l'hypothyroïdie maternelle sur le déroulement de la grossesse et sur le développement mental de l'enfant.

L'arrivée des ces nouvelles connaissances a entraîné des controverses pour le dépistage et la gestion de ces maladies.

### **1.1.2 Objectif du Guideline**

L'intérêt de ce Guideline est de fournir des lignes directrices cliniques pour la gestion des problèmes de thyroïde pendant la grossesse et dans le post-partum.

### **1.1.3 Population concernée**

Les recommandations concernent les femmes enceintes présentant des troubles thyroïdiens connus ou frustes tels que l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie, la présence d'auto-anticorps, la présence de nodules ou une carence en iode.

Ce document s'adresse à l'ensemble des professionnels de santé prenant en charge les femmes enceintes : obstétriciens, sages-femmes, médecins généralistes et endocrinologues.

### **1.1.4 Groupe de travail**

Le président de l'Endocrine Society a établi un groupe de travail international pour l'élaboration de ce guide. Il est constitué d'un représentant de :

- The Endocrine Society
- L'association américaine sur la thyroïde
- L'association des endocrinologues américains
- L'association européenne sur la thyroïde
- L'association d'Asie et d'Océanie sur la thyroïde
- La société d'Amérique latine sur la thyroïde

## **1.2 Matériel et méthode**

### **1.2.1 L'élaboration des recommandations**

Les recommandations ont été rédigées à partir d'une revue de la littérature anglaise à grande échelle sur les deux décennies antérieures à l'étude.

Plusieurs essais randomisés ont été publiés sur ce domaine mais l'essentiel des études sont des évaluations cliniques rétrospectives ou prospectives d'une population ciblée de patientes comparée à une population de femmes témoins. Ces études ont été soigneusement analysées afin d'élaborer des recommandations avec le meilleur niveau de preuve.

### **1.2.2 Le processus de validation**

La méthodologie USPSTF :

Le groupe de travail a évalué chaque recommandation en fonction du niveau de preuve par la méthodologie de l'U.S. Preventive Service Task Force (USPSTF). Ce système utilise la notation A, B, C, D, ou I si la recommandation est :

- **A** : fortement recommandée, il y a suffisamment de preuves qu'un fait améliore les résultats pour la santé du patient ; et les avantages l'emportent sur les inconvénients.

- **B** : recommandée mais il y a moins de preuves d'une amélioration des résultats ; et les avantages l'emportent sur les inconvénients.
- **C** : n'est pas recommandée de manière générale, les preuves d'une amélioration des résultats ne sont pas suffisantes ; et l'équilibre entre les avantages et les inconvénients est trop étroit.
- **D** : n'est pas recommandée chez les patients asymptomatiques, les risques dépassent les avantages.
- **I** : les preuves sont insuffisantes ou de mauvaises qualités pour appliquer la recommandation ; et l'équilibre entre les avantages et les inconvénients n'est pas déterminable.

L'USPSTF ajoute également la mention de « bonne », « moyenne » ou « faible » pour juger l'ensemble de la preuve :

- « **bonne** » : les résultats obtenus dans les études sont constants et menés sur des groupes de patients représentatifs de la population générale.
- « **moyenne** » : la preuve est suffisante mais limitée par le nombre, la qualité ou la cohérence des études.
- « **faible** » : la preuve est insuffisante en raison de la pauvreté des études.

### La méthodologie GRADE

Le niveau de preuve des recommandations est également évalué par le système GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) de la manière suivante :

- Force de la recommandation :
  - 1 : « nous recommandons »
  - 2 : « nous suggérons »
- Qualité de preuve :
  - Très faible : ●○○○
  - Faible : ●●○○
  - Moyenne : ●●●○
  - Élevée : ●●●●

### 1.2.3 Classification en sections

Les recommandations sont classées par section en fonction du problème thyroïdien auquel elles se rattachent, il s'agit de :

- 1 : Gestion de l'hypothyroïdie : aspects maternel et fœtal
- 2 : Gestion de l'hyperthyroïdie : aspects maternel et fœtal
- 3 : Hyperémèse gravidique et hyperthyroïdie
- 4 : Maladie auto-immune de la thyroïde et fausse-couche
- 5 : Nodules thyroïdiens et cancers
- 6 : Apport iodée pendant la grossesse
- 7 : Thyroïdite du post-partum
- 8 : Dépistage des dysfonctionnements thyroïdiens pendant la grossesse

Nous citerons uniquement les recommandations en lien avec le dépistage et la gestion de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte. Enfin nous exposeront les recommandations françaises de l'HAS.

## 1.3 Recommandations internationales

### 1.3.1 Gestion de l'hypothyroïdie chez la mère et le fœtus

- « L'hypothyroïdie maternelle et fœtale sont responsables d'effets indésirables graves sur le fœtus. C'est pourquoi l'hypothyroïdie maternelle devrait être évitée. »  
Classification USPSTF : A, bon niveau de preuve  
Classification GRADE : 1/●●●○
  
- « L'hypothyroïdie infraclinique (TSH augmentée avec une T4 libre normale) peut être associée à de graves complications pour la mère et sa descendance. Des études rétrospectives ont montré que le traitement par T4 améliore le pronostic obstétrical mais il n'y a pas de preuve sur l'amélioration du développement neurologique à long terme des enfants. Toutefois, les potentiels avantages l'emportent sur les risques, donc le groupe d'experts recommande une supplémentation d'hormone T4 chez les femmes ayant une

hypothyroïdie infraclinique. » :

Pour améliorer le pronostic obstétrical :

Classification USPSTF : B, niveau de preuve moyen

Classification GRADE : 2/●●○○

Pour améliorer le développement neurologique des enfants :

Classification USPSTF : I, niveau de preuve faible

Classification GRADE : 2/○○○○

### 1.3.2 Dépistage de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte

- « Il n'est pas recommandé de dépister de manière systématique les femmes en bonne santé avant la grossesse pour les troubles thyroïdiens. »

Classification USPSTF : I, faible niveau de preuve

Classification GRADE : 2/●○○○

- « Les soignants doivent identifier les patients les plus à risque de développer une maladie thyroïdienne à partir des antécédents, de l'examen clinique et des examens biologiques. »

Les facteurs de risques sont :

- Âge supérieur à 30 ans
- Antécédents familiaux de pathologie thyroïdienne
- Goitre
- Présence d'anticorps anti-thyroïdiens
- Symptômes ou signes cliniques d'hypothyroïdie
- Diabète de type 1 ou une autre maladie auto-immune
- Infertilité
- Antécédents d'irradiation de la tête ou du cou ou de chirurgie thyroïdienne
- Antécédent de fausse-couche ou d'accouchement prématuré
- Région carencée en iode

« En cas de facteur de risque, il est recommandé de doser la TSH avant la grossesse. Si le taux est supérieur à 2,5mIU/L, il est nécessaire de le confirmer par un deuxième dosage. Les experts recommandent de débiter un traitement par T4 pour normaliser la TSH malgré l'absence d' études randomisées à ce sujet. »

Classification USPSTF : I, faible niveau de preuve

Classification GRADE : 2/●○○○

En ce qui concerne le dépistage de toutes les femmes enceintes, les auteurs ne sont pas parvenus à un accord. Voici les deux versions :

- « Certains auteurs recommandent un dosage sérique systématique de la TSH chez toutes les femmes enceintes dès 9 SA ou au moment de la première consultation. »

Classification USPSTF : C, niveau de preuve moyen

Classification GRADE : 2/●●○○

- « Certains auteurs ne sont ni pour ni contre le dépistage systématique des anomalies de la TSH en début de grossesse. Ils soutiennent fortement l'idée de détecter et de dépister les femmes à risque d'hypothyroïdie dès 9 SA ou lors de la première consultation. Ils admettent que dans certaines situations le diagnostic des patientes à risque est impossible. Dans ces situations, dans la mesure du possible, un dépistage est recommandé à toutes les femmes à 9 SA ou lors de la première consultation. »

Classification USPSTF : I, niveau de preuve faible

Classification GRADE : 2/●○○○

### **1.3.3 Gestion de l'hypothyroïdie durant la grossesse**

- « En cas de diagnostic d'hypothyroïdie au cours de la grossesse, les paramètres de la fonction thyroïdienne doivent être normalisés le plus rapidement. Il est recommandé de titrer la T4 puis de maintenir le taux de TSH inférieur à 2,5mIU/L au premier trimestre et inférieur à 3mIU/L au deuxième et troisième trimestre. Un contrôle doit être effectué 30 à 40 jours après puis toutes les 4 à 6 semaines. »

Classification USPSTF : A, bon niveau de preuve

Classification GRADE : 1/●●●●

- « Les femmes avec une auto-immunité thyroïdienne (Ac anti-TPO positif) sans troubles fonctionnels au début de la grossesse sont exposées à un risque augmenté de développer une hypothyroïdie. Un dosage de la TSH est recommandé toutes les 4 à 6 semaines. »

Classification USPSTF : A, niveau de preuve moyen

Classification GRADE : 1/●●●○

- « Nous recommandons beaucoup de prudence dans l'interprétation des taux sériques de T4 libre pendant la grossesse et nous recommandons aux laboratoires d'établir des normes par trimestre de grossesse spécifiques aux femmes enceintes en cas de dosage de la T4 libre. Les valeurs normales de T4 totale peuvent être utilisées aux deuxième et troisième trimestres de grossesse en multipliant la valeur par 1,5. Les normes utilisées pour la T4 libre semblent être fiables pendant la grossesse. »

Classification USPSTF : B, niveau de preuve moyen

Classification GRADE : 2/●●○

### 1.3.4 Traitement de l'hypothyroïdie

#### Avant la grossesse

- « Toutes les femmes enceintes avec un trouble thyroïdien connu et traité par lévothyroxine doivent bénéficier d'un dosage de la TSH avant la grossesse. »

Classification USPSTF : B, niveau de preuve moyen

Classification GRADE : 1/●●○

- « En cas de diagnostic d'hypothyroïdie avant la grossesse, il est recommandé d'ajuster les doses de lévothyroxine en préconceptionnel de manière à ne pas dépasser 2,5mIU/L de TSH. »

Classification USPSTF : C, faible niveau de preuve

Classification GRADE : 2/●○○

## Pendant la grossesse

- « La dose de lévothyroxine doit généralement être augmentée de 30 à 50% par rapport à la posologie initiale dès 4 à 6 SA. »

Classification USPSTF : A, bon niveau de preuve

Classification GRADE : 1/●●●●

- « Si le taux de TSH est supérieur à 2,5mIU/L au moment du dosage (ou supérieur à 3,0mIU/L au deuxième et troisième trimestre de grossesse), il est recommandé de débiter un traitement par lévothyroxine. » :

### En cas d'hypothyroïdie avec des manifestations cliniques :

Classification USPSTF : A, bon niveau de preuve

Classification GRADE : 1/●●●●

### En cas d'hypothyroïdie infraclinique pour prévenir de complications obstétricales :

Classification USPSTF : C, niveau de preuve moyen

Classification GRADE : 2/●●○○

### En cas d'hypothyroïdie infraclinique pour prévenir des complications neurologiques chez l'enfant :

Classification USPSTF : C, niveau de preuve faible

Classification GRADE : 2/●○○○

### **A retenir :**

- L'hypothyroïdie est responsable de complications chez la mère et sa descendance.
- Il est recommandé d'identifier les patientes avec facteurs de risque.
- La TSH doit être  $<2,5\text{mIU/L}$  au premier trimestre et  $<3,0\text{mIU/L}$  aux deuxième et troisième trimestres.
- En cas d'anomalie de la TSH : contrôle 30 à 40 jours après le premier dosage puis toutes les 4 à 6 semaines.
- En cas d'Ac anti-TPO positifs : dosage de la TSH toutes les 4 à 6 semaines.
- Prudence dans l'interprétation des résultats biologiques durant la grossesse.
- Augmentation de la posologie de Lévothyroxine pendant la grossesse.
- Traitement par Lévothyroxine en cas d'hypothyroïdie avérée.

### **1.4 Recommandations de l' HAS**

En avril 2007, la Haute Autorité de Santé française a publié des recommandations professionnelles pour le diagnostic et la prise en charge des hypothyroïdies frustes chez l'adulte (8).

Le groupe de travail a effectué une gradation des recommandations selon les modalités suivantes :

- Grade A : il s'agit d'une recommandation avec un fort niveau de preuve établi à partir d'études randomisées de fortes puissances.
- Grade B : le niveau de preuve est intermédiaire, il s'agit d'une présomption scientifique établie à partir d'études telles que des cohortes.
- Grade C : le niveau de preuve est établi à partir d'études à faible niveau de preuve telles que des études cas-témoins et séries de cas.

L'absence de gradation signifie que la recommandation est établie selon un accord professionnel du groupe de travail.

Dans le cas particulier de la grossesse, l' HAS recommande :

- « En l'absence de normes précises de la TSH selon le stade de la grossesse, l'apport iodé et les trousseaux de dosage, il est recommandé (accord professionnel) de situer le seuil de TSH à 4 mUI/l quels que soient le stade et l'état d'auto-immunité. Néanmoins, la constatation d'une valeur de TSH > 3 mUI/l devrait inciter à une surveillance accrue de la fonction thyroïdienne (contrôlée à 1 mois) et à un dosage des anticorps anti-TPO. »
  
- « Le dépistage systématique de l'hypothyroïdie fruste chez une femme enceinte ou susceptible de le devenir n'est pas validé. En revanche, un dépistage ciblé est indiqué (grade A) :
  - signes cliniques évocateurs, tel un goitre
  - contexte auto-immun, tel un diabète de type 1
  - contexte thyroïdien personnel ou familial : antécédents de dysthyroïdie, d'intervention chirurgicale sur la thyroïde, notion d'élévation des anticorps antithyroïdiens. »
  
- « Dans le cas précis de la grossesse, le dépistage utilise le dosage simultané de la TSH et de la T4L. »
  
- « L'hypothyroïdie fruste pourrait être associée à une augmentation du risque d'hématome rétroplacentaire, de prématurité et de détresse respiratoire néonatale (grade C). Contrairement à l'hypothyroxinémie maternelle franche, elle n'est pas associée à une altération démontrée des fonctions cognitives ou du développement psychomoteur de l'enfant (grade B). »
  
- « Bien que l'intérêt d'un traitement thyroxinique au cours de la grossesse ne soit pas formellement établi, il peut se justifier dès lors que la TSH est > 4 mUI/l. Son objectif est de maintenir la TSH dans la limite basse de l'intervalle de confiance (< 2,5 mUI/l) (grade B). »

Un algorithme décisionnel illustre les recommandations (annexe I).

## **2 Les conséquences de l'hypothyroïdie maternelle**

### **2.1 Les conséquences obstétricales : description de l'étude de Männisto T. et al., « Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US Cohort », juillet 2013**

#### **2.1.1 Objectif**

L'objectif de cette étude (15) est d'étudier les complications obstétricales liées à un trouble thyroïdien chez la mère dans une population avec des origines ethniques variées.

#### **2.1.2 Type d'étude**

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective multicentrique américaine appartenant à la grande étude The Consortium on Safe Labor (CSL). Cette dernière est une analyse observationnelle ayant pour but d'examiner les facteurs influençant la progression du travail et le mode d'accouchement aux États-Unis.

#### **2.1.3 Facteurs étudiés**

Les facteurs étudiés sont les caractéristiques démographiques de la mère :

- Nombre de grossesse entre 2002 et 2008
- Âge
- IMC
- Parité
- Utérus Cicatriciel
- Origine Ethnique
- Type D'assurance Maladie
- Antécédents Médicaux
- Tabagisme

Ces données ont été recueillies dans les dossiers médicaux électroniques des patientes.

#### **2.1.4 Critère de jugement**

Le critère de jugement est la survenue de complications lors de la grossesse ou de l'accouchement telles que l'hypertension, le diabète, l'accouchement prématuré, la césarienne, le déclenchement et l'hospitalisation en unité de soin intensif chez des femmes enceintes avec une pathologie thyroïdienne.

#### **2.1.5 Matériel et méthode**

##### Constitution de la cohorte

L'étude recense 204 180 femmes ayant accouché entre 2002 et 2009 dans 19 hôpitaux américains soit un total de 223 512 accouchements (certaines femmes ont mené à terme plusieurs grossesses). Les hôpitaux participants ont été choisis pour leur répartition géographique et leur utilisation de dossiers médicaux électroniques. Seules les grossesses simples ont été prises en compte et les accouchements survenant après 23 semaines d'aménorrhée (SA).

Les critères d'exclusions étaient : les grossesses multiples, les accouchements avant 23 SA, dossiers médicaux incomplets, les femmes avec un indice de masse corporelle (IMC) augmenté ou diminué avant la grossesse, les utérus cicatriciels et les patientes avec une hypertension chronique ou un diabète préexistant. Ces critères ont été définis afin de limiter des biais qui influenceraient la survenue de complications.

##### Classification des troubles thyroïdiens

Le statut thyroïdien des patientes a été déterminé à partir des courriers et comptes rendus médicaux présents dans les dossiers. Les patientes ont été réparties dans différents groupes :

- Pas de maladie de la thyroïde, n = 216901 (97%)
- Hypothyroïdie infraclinique, n = 3183 (1,5%)
- Hypothyroïdie iatrogène, n = 178 (0,08%)
- Hyperthyroïdie, n = 417 (0,2%)
- Autres maladies de la thyroïde, n = 263 (0,1%)
- Maladie de la thyroïde mal précisée dans le dossier, n = 2570 (1,1%)

## Analyses statistiques

Les données ont été analysées par le logiciel statistique Statistical Analysis System (SAS). La significativité des tests statistiques est basée sur un modèle linéaire généralisé avec une régression linéaire simple ou logistique permettant d'éliminer automatiquement des variables telles que les grossesses multiples. Les résultats sont statistiquement significatifs lorsque p est inférieur à 0,05.

L'odds ratio a été utilisé pour analyser les conséquences obstétricales en fonction des différentes pathologies thyroïdiennes avec un intervalle de confiance (IC) à 99%.

### **2.1.6 Résultats**

Pour ne pas nous éloigner de l'objectif de ce mémoire, nous n'exposerons ici que les résultats en lien avec l'hypothyroïdie.

Dans cette étude, les hypothyroïdies infracliniques représentent 1,5% des grossesses. Ce sont des femmes plus souvent en surpoids voir obèses, blanches d'origine non-hispaniques. Par ailleurs elles ont plus fréquemment un utérus cicatriciel et sont plus susceptibles d'avoir une assurance privée par rapport aux femmes sans troubles thyroïdiens (Tableau I).

**Tableau I :** Caractéristiques démographiques des femmes étudiées (d'après Männisto et al., 2013).

	<b>Pas de maladie thyroïdienne (n = 216 901)</b>	<b>Hypothyroïdie infraclinique (n = 3183)</b>	<b>Valeur P</b>
<b>Nombre de grossesse (%)</b>			
- 1	198 265 (91,4)	2 829 (88,9)	0,01
- 2	17 726 (8,2)	338 (10,6)	
- >3	910 (0,4)	16 (0,5)	
<b>Age moyen</b>	27,5	31,5	< 0,001
<b>IMC avant la grossesse (%)</b>			
- insuffisance pondérale	7804 (3,6)	87 (2,7)	< 0,001
- corpulence normale	76 917 (35,5)	1 003 (31,5)	
- <b>surpoids</b>	<b>32 358 (14,9)</b>	<b>528 (16,6)</b>	
- <b>obésité modérée</b>	<b>15 232 (7,0)</b>	<b>257 (8,1)</b>	
- obésité morbide	11 630 (5,4)	244 (7,7)	
- donnée manquante	72 960 (33,6)	1 064 (33,4)	
<b>Nullipares (%)</b>	87 127 (40,2)	1 118 (35,1)	< 0,001
<b>Utérus cicatriciel (%)</b>	<b>30 796 (14,2)</b>	<b>672 (21,1)</b>	< 0,001
<b>Origine ethnique (%)</b>			
- <b>non-hispanique, blanche</b>	<b>105 802 (48,8)</b>	<b>2 420 (76,0)</b>	< 0,001
- non-hispanique, noire	49 588 (22,9)	209 (6,6)	
- hispanique	38 380 (17,7)	300 (9,4)	
- asiatique, îles pacifiques	8 977 (4,1)	109 (3,4)	
- autres	5 202 (2,4)	32 (1,0)	
- donnée manquante	8 952 (4,1)	113 (3,6)	
<b>Assurance maladie (%)</b>			
- <b>privée</b>	<b>120 044 (55,4)</b>	<b>2 412 (75,8)</b>	< 0,001
- publique	73 608 (33,9)	483 (15,2)	
- autre	310 (0,1)	6 (0,2)	
- donnée manquante	22 939 (10,6)	282 (8,9)	
<b>Maladie chronique (%)</b>			
- totale	35 233 (16,2)	829 (26,0)	< 0,001
- <b>diabète</b>	<b>3 031 (1,4)</b>	<b>163 (5,1)</b>	
- <b>hypertension</b>	<b>4 146 (1,9)</b>	<b>113 (3,6)</b>	
- asthme	16 476 (7,6)	275 (8,6)	
- maladie cardiaque	3 198 (1,5)	95 (3,0)	
- maladie rénale	1 734 (0,8)	38 (1,2)	
- maladie digestive	2 431 (1,1)	39 (1,6)	
- dépression	9 085 (4,2)	301 (9,5)	
<b>Tabagisme (%)</b>	14 591 (6,7)	144 (4,5)	< 0,001

L'hypothyroïdie infraclinique est associée à : une diminution du taux de mise en travail spontané, une augmentation du nombre de césariennes avant ou après un travail spontané et une augmentation du nombre de déclenchement. Il y a également une probabilité augmentée de pré-éclampsie, de diabète gestationnel, de menace d'accouchement prématuré et d'hospitalisation en unité de soin intensif (Tableau II).

**Tableau II** : Fréquence et odds ratio des complications lors d'une grossesse simple chez des patientes sans maladie thyroïdienne et avec une hypothyroïdie infraclinique (d'après Männistö et al., 2013).

Complications de la grossesse	Pas de maladie thyroïdienne (n = 216 901)	OR	Hypothyroïdie infraclinique (n = 3183)	OR (IC)
	(%)		(%)	
Hypertension gravidique	5 859 (2,7)	1,00	110 (3,5)	1,17 (0,90-1,52)
<b>Prééclampsie</b>	10 197 (4,7)	1,00	<b>181 (5,7)</b>	<b>1,47 (1,20-1,81)</b>
Prééclampsie surajoutée	1 793 (0,8)	1,00	52 (1,6)	2,25 (1,53-3,29)
<b>Diabète gestationnel</b>	10 805 (5,0)	1,00	<b>298 (9,4)</b>	<b>1,57 (1,33-1,86)</b>
<b>MAP</b>	6 550 (3,4)	1,00	<b>134 (5,5)</b>	<b>1,43 (1,13-1,82)</b>
Décollement placentaire	3 497 (1,6)	1,00	43 (1,4)	0,93 (0,62-1,38)
Placenta praevia	1 517 (0,7)	1,00	33 (1,0)	1,20 (0,76-1,91)
RSM (>37 SA)	15 138 (7,0)	1,00	256 (8,0)	1,08 (0,91-1,29)
RPM (<37 SA)	4 943 (2,3)	1,00	92 (2,9)	1,24 (0,94-1,65)
Chorioamniotite	6 753 (3,1)	1,00	85 (2,7)	1,11 (0,82-1,50)
Hémorragie	24 211 (6,6)	1,00	206 (6,5)	0,96 (0,79-1,17)
Accouchement voie basse	156 542 (72,2)		1 948 (61,2)	
<b>Césarienne avant travail</b>	24 898 (11,5)	1,00	<b>572 (18,0)</b>	<b>1,31 (1,11-1,54)</b>
Travail spontané	117 276 (54,1)	1,00	1 425 (44,8)	0,82 (0,74-0,90)
<b>Césarienne après travail</b>	19 845 (16,9)	1,00	<b>373 (26,2)</b>	<b>1,38 (1,14-1,66)</b>
<b>Déclenchement</b>	74 727 (34,5)	1,00	<b>1 186 (37,3)</b>	<b>1,15 (1,04-1,28)</b>
Déclenchement par césarienne	15 616 (20,9)	1,00	290 (24,5)	1,15 (0,93-1,41)
Présentation du siège	9 233 (4,3)	1,00	181 (5,7)	1,10 (0,89-1,35)
Prématurité	25 216 (11,6)	1,00	447 (14,0)	1,34 (1,17-1,53)
Prématurité entre 34 et 37 SA	16 763 (7,7)	1,00	291 (9,1)	1,23 (1,04-1,45)
Prématurité < 34 SA	8 453 (3,9)	1,00	156 (4,9)	1,48 (1,19-1,84)
<b>Hospitalisation aux soins intensifs</b>	940 (0,6)	1,00	<b>15 (0,6)</b>	<b>2,08 (1,04-4,15)</b>
Décès maternel	18 (0,0)		0	

### 2.1.7 Discussion et conclusion des auteurs

Les résultats de l'étude ont permis de préciser un certain nombre de conséquences de l'hypothyroïdie sur le déroulement de la grossesse que d'autres auteurs avaient précédemment évoqué. La différence de cette cohorte est qu'elle a été réalisée sur une population socialement très diverse.

Les auteurs justifient l'augmentation des cas d'hypertension gravidique et des naissances prématurées par le rôle important que jouent les hormones thyroïdiennes sur la placentation et le développement placentaire en début de grossesse. De plus l'hypothyroïdie est responsable

de troubles lipidiques entraînant une prise de poids. Ce surpoids peut expliquer l'augmentation de complications obstétricales et notamment le diabète gestationnel. L'augmentation des risques chez les patientes avec un IMC normal est moins significative.

Cette étude montre également une augmentation de la probabilité pour les femmes hypothyroïdiennes d'être hospitalisées en unité de soin intensif. Les auteurs mettent ce facteur en lien avec la hausse du taux de césariennes et de comorbidités chez ces femmes. Pourtant cette recrudescence des césariennes n'a jamais été évaluée par une étude. Ici les auteurs font l'hypothèse que l'hypertension, le diabète gestationnel et la prématurité sont responsables de cette hausse.

Toutefois, les auteurs précisent certains biais dans leur étude :

- Un certain nombre de cas d'hypothyroïdies infracliniques n'auraient pas été pris en compte.
- Une longue période de 7 ans, durant laquelle les connaissances sur les pathologies thyroïdiennes au cours de la grossesse ont progressé modifiant la détection des cas et la prise en charge.
- L'absence de données sur l'administration ou non d'un traitement en rapport avec les différentes pathologies thyroïdiennes.

Pour conclure, les résultats de l'étude démontrent bien une augmentation des complications durant la grossesse chez des femmes présentant une hypothyroïdie infraclinique. Mais le manque d'informations sur la prise en charge médicamenteuse de ces patientes empêche les auteurs de déterminer si les complications sont dues à un traitement mal adapté ou à la maladie elle-même. Ils suggèrent de plus amples recherches afin de déterminer si un traitement adapté pendant la grossesse permet d'éviter certaines complications ou si celle-ci sont dues à l'hypothyroïdie elle-même.

## **2.2 Les conséquences chez l'enfant: description de l'étude de Finken MJ. et al., « Maternal hypothyroxinemia in early Pregnancy predicts reduced performance in reaction time tests in 5- to 6- Year-old offspring », avril 2013**

### **2.2.1 Objectif**

L'objectif de cette étude (16) est d'évaluer le lien entre le statut thyroïdien des mères au premier trimestre de leur grossesse et les performances cognitives de leurs enfants à l'âge de 5 à 6 ans.

### **2.2.2 Type d'étude**

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective multivariée réalisée au Pays-Bas et fait partie de la grande cohorte « Amsterdam Born Children and their Development » (ABCD). Cette dernière examine l'association entre le mode de vie de la mère, les conditions médicales, psychosociales et environnementales pendant la grossesse et la santé des enfants à la naissance, ainsi que dans la vie plus tard pour répondre aux disparités ethniques (21).

### **2.2.3 Facteur étudié**

Le facteur étudié est l'hypothyroïdie maternelle en début de grossesse.

### **2.2.4 Critère de jugement**

Les auteurs ont évalué à l'aide d'un programme informatisé les capacités cognitives des enfants en analysant la vitesse de réponse, les capacités oculomotrices, le choix de la réponse et la fonction exécutive.

## 2.2.5 Matériel et méthode

### Population source et sujets étudiés

Entre janvier 2003 et mars 2004, toutes les femmes enceintes vivant à Amsterdam ont été invitées à répondre à un questionnaire dans le cadre de l'étude ABCD au moment de leur première consultation de grossesse. Sur les 12 373 femmes enceintes recensées durant cette période, 8 266 (66,8%) ont répondu aux questions (âge, parité, IMC, état de santé, traitement médicamenteux). De ces 8 266 femmes, 4 389 ont consenti à effectuer une prise de sang analysant leur état nutritionnel et hormonal (dont la TSH, la T4L et les anticorps anti-TPO) (annexe III).

Au moment du cinquième anniversaire de leurs enfants, les mères (n=6161) ont été contactées par courrier comprenant un questionnaire et un formulaire d'autorisation pour la participation de leur enfant à l'étude ABCD. Les auteurs ont obtenu 4 488 réponses (72,8%) et 3 132 enfants (50,8%) ont réalisé les tests cognitifs. Cependant ils ont exclu de l'étude les enfants avec une malformation congénitale et ceux dont les mères étaient traitées par un anti-thyroïdien pendant la grossesse. Au total, 1 765 enfants ont participé soit 21,4% de la population de femmes enceintes initiales (8266) (annexe III).

L'étude a été approuvée par un comité d'éthique médical. Les consentements écrits ont été obtenus chez toutes les participantes.

### Mesure des paramètres thyroïdiens

Chaque participante a bénéficié d'une prise de sang durant leur premier trimestre de grossesse dosant notamment la TSH et la T4L. Les normes biologiques utilisées étaient :

- TSH : 0,34 à 5,60 mIU/L
- T4L : 7,5 à 21,1 pmol/L

Les analyses ont été faites avec un analyseur immunologique de Beckman Coulter Inc (Fullerton, Californie). La sensibilité des dosages était respectivement de 0,1mIU/L et de 1,9 pmol/L pour la TSH et la T4L. Les coefficients de variation interdosage étaient de 5,0% pour

la TSH et de 3,1-5,0% pour la T4L.

Les anticorps anti-TPO ont été examinés à l'aide d'un appareil « ELISA ELIZEN TG Ab » (E-CK-96; ZenTech, Angleur, Belgique). Le coefficient de variation interdosage était de 13,4%. Une concentration d'anticorps anti-TPO > 80 kU/L était considérée comme positive.

### Analyse des capacités cognitives

Les capacités cognitives des enfants ont été évaluées à partir de 4 tests issus d'un programme informatisé. Les tests ont permis d'analyser l'attention, le traitement des informations, la fonction exécutive et la perception visuo-spatiale. Ces tests étaient suffisamment sensibles pour détecter des altérations cérébrales associées à une anxiété prénatale maternelle, une affection périnatale, une maladie métabolique, un trouble psychiatrique, une lésion cérébrale acquise, ou un effet tératogène des médicaments.

Les tests étaient réalisés de manière individuelle dans une pièce calme avec un examinateur formé. Les enfants ont reçu des consignes et ont eu un temps d'entraînement avant de commencer les tests :

- Test 1 : Évaluation de la réactivité et de l'attention de l'enfant
- Test 2 : Évaluation de la coordination oculomotrice
- Test 3 : Évaluation de la rapidité et de la précision des mouvements oculomoteurs
- Test 4 : Évaluation de la réactivité et de la fonction exécutive

Pour chaque enfant, les enquêteurs ont noté leur motivation, la compréhension des exercices et le contexte dans lequel était réalisé les tests. Aucune information sur le statut thyroïdien des mères n'ont été révélées aux examinateurs.

### Analyses statistiques

Les résultats de la T4L ont été standardisés pour toutes les femmes selon l'hypothèse que le taux de T4L diminue de 0,024 pmol/L par jour de grossesse ( $p < 0,001$ ).

L'association entre le statut thyroïdien maternel et les capacités cognitives de l'enfant a été mesurée par une régression linéaire multivariée selon 3 variables :

- Variable 1 : sexe et âge de l'enfant lors des tests
- Variable 2 : temps passé à jouer sur l'ordinateur (<1h ou ≥ 1h/j), ordre de naissance dans la fratrie, éducation maternelle, origine ethnique
- Variable 3 : caractéristiques de la grossesse (âge maternel, IMC, diabète et hypertension).

Dans cette cohorte les auteurs ont comparé des enfants nés de mères avec une hypothyroxinémie (T4L<10 ; <5 ; ou <2,5ème percentile) lors de la première consultation prénatale à des enfants nés de mères avec une T4L supérieure ou égale au 10<sup>ème</sup> percentile.

Les auteurs ont répété les analyses en éliminant :

- Les enfants nés très prématurément (<32 SA) et avec un très faible poids de naissance (<1500g)
- Les enfants dont les résultats des tests étaient inférieurs à -3 DS ou supérieurs à +3 DS dans au moins un des tests si cela était causé par un manque de motivation, d'une mauvaise compréhension et/ou un contexte perturbant les tests.

## **2.2.6 Résultats**

### Caractéristiques des mères

Les caractéristiques démographiques et gestationnelles des mères sont représentées dans le tableau III. Les données montrent que l'hypothyroxinémie maternelle est associée à un faible niveau scolaire, à de l'hypertension et à un plus grand IMC avant la grossesse. Par ailleurs, au premier trimestre ces femmes ont une TSH supérieure et ont plus souvent des anticorps anti-TPO positifs.

**Tableau III** : Caractéristiques des mères (n=1765) selon Finken et al., avril 2013.

Caractéristiques maternelles	Totalité de la population	Hypothyroxinémie (<10th percentile)	Pas d'hypothyroxinémie
	(n=1765)	(n=175)	(n=1584)
Âge, années	31.9 ± 4.3	32.4 ± 4.1	31.9 ± 4.3
Niveau d'étude, %			
École primaire seulement	46 (2.6%)	<b>10 (5.8%)</b>	<b>36 (2.3%)</b>
Inférieur	154 (8.7%)	<b>29 (16.8%)</b>	<b>124 (7.9%)</b>
Moyen	325 (18.4%)	<b>37 (21.4%)</b>	<b>286 (18.2%)</b>
Supérieur	1198 (67.9%)	93 (53.8%)	1102 (70.2%)
Autre/inconnu	42 (2.4%)	4 (2.3%)	38 (2.4%)
<b>Origine non européenne, %</b>	282 (16.0%)	<b>36 (20.6%)</b>	<b>246 (15.5%)</b>
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>	22.9 ± 3.7	<b>24.2 ± 4.3</b>	<b>22.7 ± 3.6</b>
Diabète, %			
Non	1753 (99.3%)	173 (98.9%)	1574 (99.4%)
Préexistant	8 (0.5%)	2 (1.1%)	6 (0.4%)
Gestationnel	4 (0.2%)	0	4 (0.3%)
Hypertension, %			
Non	1546 (87.6%)	143 (81.7%)	1,398 (88.3%)
Préexistant	57 (3.2%)	<b>13 (7.4%)</b>	<b>43 (2.7%)</b>
Gestationnel	162 (9.2%)	19 (10.9%)	143 (9.0%)
Âge gestationnel à la prise de sang, j	90 (83–100)	90 (84–101)	91 (83–99)
T4L, pmol/L	9.6 (8.8–10.4)	—	—
10ème percentile	7.7	—	—
5ème percentile	7.0	—	—
2.5ème percentile	6.5	—	—
<b>TSH, mU/L</b>	1.2 (0.8–1.7)	<b>1.6 (1.0–2.3)</b>	<b>1.2 (0.7–1.7)</b>
90ème percentile	2.3	—	—
95ème percentile	2.9	—	—
97.5ème percentile	3.8	—	—
<b>Anti-TPO positifs, %</b>	117 (6.6%)	<b>29 (16.6%)</b>	<b>87 (5.5%)</b>
<b>Caractéristiques néonatales</b>			
Sexe masculin, %	854 (48.4%)	77 (44.0%)	774 (48.9%)
Age gestationnel, SA	39.5 ± 1.7	39.4 ± 2.0	39.6 ± 1.6
Poids de naissance, g	3486 ± 554	3496 ± 635	3487 ± 540

Les résultats sont donnés en moyenne ± écart-type, médiane (écart interquartile), ou n (%).

### Résultats des tests cognitifs

Les résultats des tests cognitifs chez les enfants sont représentés dans le tableau IV. L'âge moyen au moment des tests est de 5,7 ± 0,5 ans.

**Tableau IV** : Résultats des tests cognitifs d'après Finken et al, avril 2013.

<b>Caractéristiques</b>	
Age, années	5.7 ± 0.5
Ordre de naissance dans la fratrie	1 (1–6)
Jeux à l'ordinateur, %	
<1 h/j	1555 (94.1%)
≥1 h/j	98 (5.9%)
<b>Test 1 : Mesure de la réactivité</b>	
Temps moyen de réaction, ms	568 ± 146
Temps de réaction, DS, ms	270 ± 145
Pas de réponse	0 (0–19)
Réponse tardive	2 (0–43)
<b>Test 2 : Poursuite oculaire</b>	
Déviaton, mm	14.0 ± 6.2
DS de la déviaton, mm	10.4 ± 6.1
<b>Test 3 : Rapidité et précision des mouvements oculomoteurs</b>	
Distance moyenne, mm	-1.1 ± 2.9
Stabilité de la précision, mm	4.2 ± 3.1
Vitesse de la poursuite, s	20.7 ± 7.6
<b>Test 4 : Réactivité et fonction exécutive</b>	
Partie 1	
Temps de réaction moyen, ms	668 ± 223
Temps de réaction, DS, ms	255 ± 178
Erreurs	1 (0–28)
Pas de réponse	0 (0–6)
Réponse tardive	1 (0–19)
Partie 2 (stimuli inversé)	
Temps de réaction moyen, ms	1028 ± 305
Temps de réaction, DS, ms	410 ± 234
Erreurs	2 (0–30)
Pas de réponse	0 (0–4)
Réponse tardive	0 (0–15)

#### Lien entre l'hypothyroïdie maternelle et les capacités cognitives de l'enfant

Les auteurs ont mesuré l'association entre les taux de TSH et de T4L maternels et les résultats des tests cognitifs chez l'enfant de 5-6 ans (Tableau V). Le taux de T4L maternel est inversement associé au temps de réaction moyen et au temps de réaction mesuré en écart-type dans le test évaluant la réactivité : un taux de T4L <10ème percentile est associé à un temps de réaction moyen plus lent.

Le taux de TSH maternel est associé positivement au temps de réaction mesuré en écart-type dans le test évaluant la fonction exécutive des enfants.

**Tableau V** : Association entre le statut thyroïdien maternel et les résultats des tests cognitifs chez l'enfant, d'après Finken et al., avril 2013.

Tests	Prédicteur	Variable 1		Variable 2		Variable 3	
		B (95% CI)	P	B (95% CI)	P	B (95% CI)	P
<b>Test 1 : Mesure de la réactivité</b>							
<b>Temps moyen de réaction, ms</b>	<b>T4L (pmol/L)</b>	-4.0 (-8.4; 0.4)	.07	<b>-4.6 (-9.1; -0.1)</b>	<b>.04</b>	-4.5 (-9.0; 0.1)	.06
	TSH (mU/L)	1.6 (-2.0; 5.2)	.39	2.3 (-1.3; 5.9)	.21	2.3 (-1.3; 5.9)	.21
<b>Temps de réaction, DS, ms</b>	<b>T4L (pmol/L)</b>	<b>-5.1 (-9.7; -0.6)</b>	<b>.03</b>	<b>-5.3 (-9.9; -0.6)</b>	<b>.03</b>	<b>-4.9 (-9.5; -0.2)</b>	<b>.04</b>
	TSH (mU/L)	0.2 (-3.6; 3.9)	.94	0.9 (-2.8; 4.6)	.79	1.0 (-2.7; 4.6)	.61
<b>Test 2 : Poursuite oculaire</b>							
Déviation, mm	T4L (pmol/L)	-0.01 (-0.21; 0.19)	.95	-0.01 (-0.22; 0.20)	.94	-0.01 (-0.22; 0.21)	.95
	TSH (mU/L)	0.01 (-0.15; 0.17)	.92	0 (-0.17; 0.17)	.99	0 (-0.17; 0.17)	.99
DS de la déviation, mm	T4L (pmol/L)	0 (-0.20; 0.19)	.99	0 (-0.20; 0.20)	.99	0 (-0.20; 0.21)	.97
	TSH (mU/L)	0.05 (-0.11; 0.20)	.58	0.04 (-0.13; 0.20)	.65	0.04 (-0.12; 0.20)	.65
<b>Test 3 : Rapidité et précision mes mouvements oculomoteurs</b>							
Distance moyenne, mm	T4L (pmol/L)	-0.01 (-0.11; 0.08)	.77	-0.02 (-0.12; 0.08)	.76	-0.01 (-0.11; 0.09)	.78
	TSH (mU/L)	0.04 (-0.04; 0.12)	.32	0.03 (-0.05; 0.11)	.42	0.04 (-0.05; 0.11)	.40
Stabilité de la précision, mm	T4L (pmol/L)	0.04 (-0.06; 0.14)	.45	0.05 (-0.06; 0.15)	.39	0.04 (-0.06; 0.15)	.42
	TSH (mU/L)	0.01 (-0.07; 0.09)	.81	0.01 (-0.08; 0.09)	.85	0.01 (-0.08; 0.09)	.84
Vitesse de la poursuite, s	T4L (pmol/L)	-0.07 (-0.31; 0.17)	.57	-0.06 (-0.31; 0.20)	.67	-0.08 (-0.34; 0.18)	.55
	TSH (mU/L)	0.10 (-0.10; 0.31)	.31	0.10 (-0.10; 0.31)	.33	0.10 (-0.11; 0.31)	.34
<b>Test 4 : Réactivité et fonction exécutive</b>							
Partie 1							
Temps de réaction moyen, ms	T4L (pmol/L)	-4.1 (-10.9; 2.8)	.24	-4.7 (-11.6; 2.2)	.18	-5.1 (-12.1; 1.8)	.15
	TSH (mU/L)	1.1 (-4.5; 6.7)	.70	1.5 (-4.0; 7.0)	.60	1.4 (-4.0; 7.0)	.61
<b>Temps de réaction, DS, ms</b>	T4L (pmol/L)	-1.9 (-7.4; 3.7)	.51	-1.7 (-7.3; 3.9)	.55	-1.7 (-7.4; 3.9)	.55
	<b>TSH (mU/L)</b>	4.0 (-0.5; 8.6)	.08	<b>4.6 (0.1; 9.1)</b>	<b>.05</b>	<b>4.6 (0.1; 9.1)</b>	<b>.05</b>
Partie 2 (stimuli inversé)							
Temps de réaction moyen, ms	T4L (pmol/L)	1.1 (-8.1; 10.3)	.81	1.7 (-7.8; 11.2)	.73	2.0 (-7.6; 11.6)	.69
	TSH (mU/L)	4.5 (-3.1; 12.1)	.25	4.5 (-3.2; 12.2)	.25	4.6 (-3.1; 12.3)	.24
<b>Temps de réaction, DS, ms</b>	T4L (pmol/L)	-0.9 (-8.2; 6.4)	.81	0.3 (-7.3; 7.8)	.95	0.9 (-6.7; 8.6)	.82
	<b>TSH (mU/L)</b>	<b>6.6 (0.6; 12.7)</b>	<b>.03</b>	<b>7.1 (1.0; 13.2)</b>	<b>.02</b>	<b>7.3 (1.2; 13.3)</b>	<b>.02</b>

### **2.2.7 Discussion et conclusion des auteurs**

Dans cette étude les auteurs ont montré qu'un taux diminué de T4L chez les femmes enceintes au premier trimestre est associé à une baisse des performances cognitives chez les enfants à 5-6 ans. L'atteinte cognitive touche essentiellement le temps de réaction lors de l'élaboration d'une tâche simple. Le phénomène est augmenté en cas de TSH élevée.

D'autres études avaient montré l'impact de l'hypothyroïdisme maternel sur le retard de langage et un moins bon développement mental des nourrissons. Ces observations n'ont pas pu être confirmées du fait de l'absence de suivi de ces enfants au delà de 3 ans. Mirabella et al. (22) avaient observé en 2005 un lien entre l'hypothyroïdie fruste de la mère et une plus faible sensibilité aux contrastes chez des enfants de 3-6 mois. La grande cohorte de Finken et al. a pour la première fois fait le lien entre le statut thyroïdien maternel et des mesures objectives des capacités cognitives des enfants au moment de la première année d'école.

Zoeller et Rovet (23) ont démontré en 2004 qu'un déficit en hormones thyroïdiennes au premier trimestre de grossesse augmentait le risque de problème d'acuité et de traitement visuel chez les enfants. En cas de déficit plus tard dans la grossesse, les enfants auraient des capacités visuo-spatiales diminuées. Cette relation n'a pas été confirmée par Finken et al. Les auteurs expliquent que leurs mesures de T4L ont été faites au premier trimestre et ne seraient pas représentatives des apports en hormones pour le fœtus au deuxième trimestre. De plus, le développement cérébral n'est pas achevé chez l'enfant de 5 ans, il serait donc possible que les enfants étaient trop jeunes pour être évalués sur leurs performances oculomotrices.

En conclusion, les auteurs de cette grande cohorte ont montré qu'un taux de T4L maternel diminué au premier trimestre de grossesse prédit une moins bonne réactivité cognitive pour leur progéniture. Ils s'interrogent toutefois sur la persistance du déficit à l'âge adulte et de l'impact sur l'intelligence et la réussite scolaire.

### **3 Les limites du dépistage ciblé**

#### **3.1 Description de l'étude de Vaidya B. et al., « Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? », janvier 2007**

##### **3.1.1 Objectif**

L'objectif de cette étude (17) est d'évaluer l'efficacité d'un dépistage ciblé des troubles thyroïdiens au début de la grossesse impliquant une bonne identification des femmes les plus à risque.

##### **3.1.2 Type d'étude**

Il s'agit d'une étude de cohorte monocentrique et prospective confrontant une population avec des facteurs de risque de dysfonctionnement thyroïdien à une population sans facteurs de risque.

##### **3.1.3 Critère de jugement**

Le critère de jugement est le diagnostic de l'hypothyroïdie durant la grossesse.

##### **3.1.4 Facteurs étudiés**

Les facteurs étudiés sont les paramètres biologiques de la fonction thyroïdienne des femmes enceintes par la mesure du taux de TSH, de T4 libre, de T3 libre et des anticorps anti-TPO.

### 3.1.5 Matériel et méthode

#### Population source et sujet étudié

L'ensemble des femmes enceintes se présentant à l'hôpital universitaire James Cook de Middlesbrough au Royaume-Uni pour leur première consultation prénatale entre juin 2002 et juillet 2003 ont été invitées à participer à l'étude. Ces femmes ont bénéficié d'un dosage sanguin des hormones et anticorps thyroïdiens. L'interrogatoire pour le suivi prénatal a permis de recenser les données démographiques et cliniques des patientes. Elles ont également été interrogées sur leurs antécédents personnels et familiaux de troubles de la fonction thyroïdienne ou d'autres maladies auto-immunes, sur la prise de médicaments anti-thyroïdiens (lévothyroxine, iode radioactif) et sur leurs antécédents de chirurgie de la thyroïde.

Pour chaque femme, la grossesse a été datée à partir de la date des dernières règles et des mesures échographiques du fœtus. Le consentement écrit et éclairé des participantes a été récolté, ainsi l'étude a été approuvée par un comité éthique.

Aucuns critères d'inclusions en dehors d'une grossesse débutée durant la période de l'étude ne sont mentionnés.

#### Mesure des paramètres de la thyroïde

Les taux de TSH, T4L et T3L ont été mesurés à partir de prélèvement de sang maternel avec la technique d'électrochimiluminescence entièrement automatisée utilisant pour tous les prélèvements le même appareil. Les coefficients de variation intradosage pour la TSH, T4L et T3L sont respectivement de 2,9 ; 4,5 ; et 5,5%.

L'analyse des anticorps anti-TPO a été réalisée à l'aide d'une plaque de microtitration permettant de mesurer semi-quantitativement l'agglutination des anticorps. Avec un taux d'anticorps supérieur ou égal à 1/1600, le résultat était considéré positif.

Les normes définies par le laboratoire sont :

- TSH ente 0,27 et 4,2mIU/L
- T4L entre 12 et 23pmol/L
- T3L entre 4 et 7,8pmol/L

Les femmes ayant une valeur augmentée ou diminuée ont été adressées à un endocrinologue et les éventuels traitements ont été pris en charge.

Les résultats des dosages ont ultérieurement été repris pour être adaptés aux normes biologiques spécifiques à chaque trimestre de grossesse. Une nouvelle analyse a été réalisée à partir des dosages des femmes sans antécédent de maladie thyroïdienne et sans anticorps anti-TPO pour qui la prise de sang a été faite avant 12 SA. Les résultats sont donnés avec un intervalle de confiance à 95%.

### Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). Les différences des caractéristiques entre les cas et les témoins ont été analysées selon la loi  $X^2$ .

### **3.1.6 Résultats**

#### Population étudiée

Au total 1 560 femmes enceintes ont bénéficié d'un dosage des hormones thyroïdiennes et 1 327 d'entre elles ont également été testées sur la présence d'anticorps anti-TPO. Parmi elles, 413 femmes ont été classées dans le groupe à facteur de risque de trouble thyroïdien. Ces femmes avaient soit un antécédent personnel ou familial de maladie thyroïdienne, soit une autre maladie auto-immune.

La cohorte comprend donc :

- un groupe avec des facteurs de risque, n=413 femmes (26,5%)
- un groupe sans facteurs de risque, n=1147 femmes (73,5%)

**Tableau VI :** Caractéristiques démographiques des femmes enceintes (n=1560), d'après Vaidya et al., janvier 2007.

<b>Caractéristiques</b>	<b>Nombre (%)</b>
Age maternel moyen (années)	27
Age gestationnel moyen (SA)	9
Age gestationnel au moment du dépistage	
- <9SA	577 (37)
- entre 9 et 12SA	638 (40,1)
- entre 12 et 15SA	196 (12,6)
- >15SA	112 (7,4)
Origine ethnique	
- Blanche	1426 (91,4)
- Asie du sud	62 (4)
- autre origine	72 (4,6)
Tabac	
- Total des fumeuses	701 (44,9)
- Tabac pendant la grossesse	424 (27,2)
Grossesse après un traitement d'infertilité	30 (1,9)
Gestité	
- Nulligeste	506 (32,4)
- Primigeste	468 (30)
- Deuxième-geste	265 (17)
- > 2 grossesses	321 (20,6)
Antécédent de fausse-couche spontanée	340 (21,8)
Antécédent d'accouchement prématuré	23 (1,5)
<b>Antécédent personnel de maladie thyroïdienne</b>	<b>89 (5,7)</b>
- avec supplémentation en T4	35 (2,2)
<b>Antécédent personnel de maladie auto-immune</b>	<b>17 (1,1)</b>
<b>Antécédent familial de maladie thyroïdienne</b>	<b>356 (22,8)</b>

La population étudiée est âgée en moyenne de 27 ans et majoritairement de race blanche (91,4%). Parmi les 89 patientes (5,7%) déclarant un antécédent de maladie thyroïdienne, il y avait :

- 42 cas d'hypothyroïdie
- 25 cas d'hyperthyroïdie
- 6 goitres ou nodule thyroïdien
- 16 cas non spécifiés

Au moment du dépistage, 35 femmes (2,2%) étaient supplémentées en T4.

### Les cas avec une TSH augmentée (>4,2mIU/L)

Au total l'étude révèle 40 femmes (2,6%) avec une TSH augmentée, dont 16 présentent un taux de T4L inférieur à la norme (12 pmol/L) : RR=6,5 (3,3-12,6) ; p<0,0001.

La prévalence d'avoir une TSH augmentée est de :

- 6,8% dans le groupe avec facteur de risque (28 femmes sur 413)
- 1% dans le groupe sans facteur de risque (12 femmes sur 1147)

Sur les 40 femmes avec une TSH augmentée, 12 d'entre elles appartiennent au groupe témoin sans facteur de risque d'hypothyroïdie, soit 30% des femmes (Tableau VII).

**Tableau VII** : Répartition des cas d'hypothyroïdie en fonction des normes biologiques

	TSH > 4,2mIU/L	TSH > 3,03mIU/L
Femmes avec FDR	28 (70%)	54 (55,1%)
Femmes sans FDR	12 (30%)	44 (44,9%)
Total	40	98

Pour faciliter la lecture, les résultats les différents risques relatifs sont représentés dans le tableau VIII. Notons que pour les femmes ayant un antécédent de maladie thyroïdienne, le risque d'hypothyroïdie est multiplié par 12,2.

Dans l'ensemble, nous remarquons que l'âge, le tabagisme, la multiparité ou les antécédents de fausse-couche ne sont pas spécifiquement associés à une augmentation de la TSH (Tableau VIII).

**Tableau VIII** : Risque relatif d'avoir une TSH augmentée (>4,2mIU/L) au moment du dépistage en fonction de différents facteurs de risque (d'après Vaidya et al., janvier 2007).

Facteurs de risque	RR	IC 95%	P
<b>Antécédent personnel de maladie thyroïdienne</b>	<b>12,2</b>	<b>6,8-22</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Antécédent personnel de maladie auto-immune	4,8	1,3-18,2	0,016
<b>Antécédent familial de maladie thyroïdienne</b>	<b>3,4</b>	<b>1,8-6,2</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Anticorps anti-TPO positifs</b>	<b>8,4</b>	<b>4,6-15,3</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Age>35ans	1,4	0,7-2,8	0,551
Tabac	1,0	0,8-1,2	0,993
Tabac pendant la grossesse	0,4	0,25-0,6	0,03
Multiparité	0,9	0,7-1,1	0,739
Antécédent de fausse-couche spontanée	1,3	1,1-1,6	0,425
Origine sud-asiatique	2,8	1,6-4,6	0,04

### Résultats adaptés aux normes biologiques spécifiques de la grossesse

Les normes utilisées sont :

- TSH entre 0,09 et 3,03mIU/L
- T4L entre 10,6 et 20,4pmol/L
- T3L entre 3,4 et 7,1pmol/L

Avec ces nouvelles références, 98 femmes (6,3%) ont une TSH augmentée : RR=3,41 (3,16-3,67) ; p<0,0001.

La prévalence d'avoir une TSH augmentée est ici de :

- 13,1% dans le groupe cas (54 femmes sur 413)
- 3,8% dans le groupe témoin (44 femmes sur 1147)

Au total, 44 femmes sur les 98 ayant une TSH augmentée (44,9%) appartiennent au groupe à faible risque (Tableau VII).

### **3.1.7 Discussion et conclusion des auteurs**

Cette étude a permis de montrer que les femmes enceintes avec des facteurs de risque spécifiques avaient 6 fois plus de risque de développer une hypothyroïdie en début de grossesse. De plus, en ne dépistant que les femmes à risque, les résultats révèlent qu'un tiers de cas d'hypothyroïdie infraclinique ne serait pas dépisté.

Les auteurs admettent certaines limites à leur recherche. Tout d'abord, l'étude est seulement basée sur un dépistage sanguin, aucun autre examen complémentaire n'a été réalisé pour confirmer le diagnostic. De plus, les données démographiques et cliniques sur la fonction thyroïdienne des patientes ont été recueillies à partir d'un interrogatoire sans vérifier les dossiers médicaux. La population étudiée était essentiellement blanche.

En conclusion, le dépistage ciblé des femmes à risque ne permettrait pas de diagnostiquer l'ensemble des cas d'hypothyroïdie en début de grossesse. Les auteurs se positionnent en faveur d'un dépistage plus généralisé.

## **3.2 Description de l'étude de Granfors M. et al., « Thyroid Testing and Management of Hypothyroidism During Pregnancy : A Population- based Study », mai 2013**

### **3.2.1 Objectif**

L'objectif de cette étude (18) menée en Suède est de comparer les recommandations nationales et les recommandations internationales concernant le dépistage et la gestion de l'hypothyroïdie pendant la grossesse ainsi que d'évaluer l'application des recommandations dans la pratique clinique quotidienne.

### **3.2.2 Type d'étude**

Il s'agit d'une étude en 2 parties constituée d'une enquête sur l'adhésion des recommandations nationales aux recommandations internationales et d'une évaluation prospective sur l'application des recommandations en pratique clinique.

### **3.2.3 Critère de jugement**

Le critère de jugement de l'enquête nationale est le degré de similitude des recommandations nationales avec celles de l'Endocrine Society (internationales). Dans l'évaluation des pratiques, les auteurs analysent l'application clinique des recommandations.

### **3.2.4 Facteurs étudiés**

Les facteurs étudiés pour l'analyse des recommandations sont :

- Les facteurs de risque nécessitant le dépistage
- Les techniques de dépistage des troubles thyroïdiens
- Les valeurs limites de TSH nécessitant un traitement par lévothyroxine
- Les valeurs limites de TSH pour des femmes traitées par lévothyroxine nécessitant une prise en charge particulière.

L'évaluation des pratiques étudie les données sur la fonction thyroïdienne des femmes à partir des dossiers médicaux. Les facteurs étudiés sont :

- La raison du dépistage
- La fréquence des femmes avec une valeur de TSH augmentée en fonction de leur facteur de risque et du stade de la grossesse.

### **3.2.5 Matériel et méthode**

#### Population et sujets étudiés

L'étude a été réalisée en Suède entre 2011 et 2012. Elle consistait dans un premier temps à recenser l'ensemble des recommandations sur le dépistage et le traitement de l'hypothyroïdie pendant la grossesse. Le territoire suédois est découpé en 41 zones de soins, chacune présentées par un consultant en obstétrique chargé d'élaborer et de mettre en œuvre les recommandations. Pour cette enquête, les auteurs ont interrogé les consultants par e-mail afin de connaître les différentes pratiques.

La seconde partie de ce travail est une évaluation des pratiques menée dans la région d'Uppsala. Elle est constituée de 5 254 femmes enceintes dont le terme échographique de la grossesse se situe entre le 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2011.

Les critères d'inclusion sont : les femmes enceintes de plus de 18 ans, parlant suédois et sans maladie hématologique. Les facteurs d'exclusion ne sont pas mentionnés.

La sélection des patientes a été réalisée au hasard au moment de la deuxième échographie, soit vers 17-18 SA . Au total, 3 152 femmes ont accepté de participer à l'étude.

#### Méthodes d'analyse

Le dépistage est réalisé à partir d'un prélèvement sanguin dans lequel est dosé la TSH. La technique utilisée pour tous les dosages est l'électrochimiluminescence avec le même type d'appareil. Les normes utilisées sont celles des recommandations internationales :

- 1er trimestre (jusqu'à 13 SA) ; TSH entre 0,40 et 2,5 mIU/L
- 2ème et 3ème trimestres ; TSH entre 0,40 et 3,0 mIU/L

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

### 3.2.6 Résultats

#### Résultats de l'enquête nationale sur l'adhésion aux recommandations internationales :

Sur les 41 zones de soins en Suède, 40 ont rédigé des recommandations pour le dépistage et la gestion de l'hypothyroïdie pendant la grossesse. Certaines zones utilisent les mêmes directives. Au total ils ont comptabilisé 29 recommandations différentes. Toutes préconisent un dépistage ciblé des femmes les plus à risque d'hypothyroïdie.

Les auteurs ont calculé pour chacun des motifs de dépistage de l'Endocrine Society, la proportion des recommandations locales qui les respectent (Tableau IX). Il y a 86,3% de recommandations suédoises qui préconisent le dépistage en cas d'antécédent personnel et/ou familial de trouble de la fonction thyroïdienne. Aucune directives suédoises ne suggèrent un dosage de la TSH chez les patientes avec une auto-immunité thyroïdienne.

**Tableau IX :** Proportion d'adhésion des recommandations locales aux recommandations internationales (d'après Granfors et al., mai 2013).

Raisons du dépistage	Nombre de recommandations (n=29)	Proportion, %
Antécédents familiaux de maladie thyroïdienne	25	86,2
Antécédents personnels de dysthyroïdie	25	86,2
Goitre	20	69,0
Diabète de type 1	17	58,6
Autres maladies auto-immunes	15	51,7
Symptômes ou signes cliniques	10	34,5
Antécédents de fausse-couche ou d'accouchement prématuré	4	13,8
Infertilité	1	3,4
Antécédents d'irradiation de la tête ou du cou	1	3,4
Anticorps anti-thyroïdiens	0	0

Pour la technique de dépistage, l'Endocrine Society recommande en première intention de doser uniquement la TSH. Ceci n'est respecté que par 17,2% des zones de soin de Suède. Les 82,8% autres suggèrent un dosage de la TSH associé à un dosage de T4 libre (75,9%), des anticorps anti-thyroperoxydase (37,9%), de la T3 libre (6,9%) ou des anticorps se liant aux récepteurs de TSH (6,9%).

Concernant la mise en place d'un traitement par lévothyroxine en cas de dépassement du seuil supérieur de TSH au premier trimestre de la grossesse, environ 50% des zones de soins suédoises placent le seuil à 2,5mIU/L. Ceci est en accord avec les recommandations internationales.

Néanmoins, pour le dosage trimestriel de la TSH chez les femmes traitées par lévothyroxine, la valeur seuil de TSH diverge entre les recommandations locales et celle de l'Endocrine Society :

- 62,1% des recommandations préconisent un dosage trimestriel de la TSH si le résultat de la TSH au premier trimestre est supérieur à 2mIU/L, alors que l'Endocrine Society a placé le seuil à 2,5mIU/L
- Au deuxième et troisième trimestre l'Endocrine Society a placé la limite supérieure de TSH à 3mIU/L, dans cette étude 68,9% des recommandations ont un seuil inférieur.

Au total, seulement 3 recommandations sur les 29 répertoriées sont similaires à celles de l'Endocrine Society.

Dans les recommandations suédoises rien ne dicte la conduite à tenir en cas de patientes déjà traitées par lévothyroxine avant la grossesse. Pourtant les directives internationales et américaines affirment la nécessité d'augmenter les doses de lévothyroxine de 30 à 50% dès le début de grossesse.

### Résultats de l'évaluation des pratiques dans la région d'Uppsala

Dans cette région de Suède, la TSH est dosée chez les femmes enceintes avec un antécédent personnel ou familial de trouble de la fonction thyroïdienne, avec un goitre, avec un diabète de type 1 ou avec une autre maladie auto-immune.

Sur l'ensemble des femmes incluses dans l'étude, 20,1% d'entre elles ont bénéficié d'un dépistage des troubles thyroïdiens. Pour la plupart il a eu lieu au cours du premier trimestre de la grossesse (65,7%).

Il y a 163 femmes avec un traitement par lévothyroxine antérieur à la grossesse. Parmi elles, seulement 4 ont eu une augmentation de la posologie au début de la grossesse et 91,4% ont eu un dosage hormonal de la fonction thyroïdienne durant le premier trimestre.

Les auteurs ont recensé les motifs cliniques induisant un dépistage et la proportion de chacun (Tableau X). Le motif le plus important est l'antécédent familial de maladie thyroïdienne. Dans les recommandations locales, le dépistage n'est pas préconisé en cas de symptômes ou de signes cliniques d'hypothyroïdie, toutefois ce motif représente 21,4% des raisons pour lesquelles les cliniciens ont demandé un dépistage.

**Tableau X** : Nombre et proportion des raisons du dépistage des troubles thyroïdiens (d'après Granfors et al., mai 2013).

Raison du dépistage	Nombre, n	Proportion, %
Antécédent personnel de dysthyroïdie* :		
traitement par levothyroxine en cours	163	15,5
pas de traitement	60	5,7
<b>Antécédents familiaux de maladie thyroïdienne*</b>	<b>353</b>	<b>33,5</b>
Goitre*	14	1,3
Diabète de type 1*	8	0,8
Autres maladies auto-immunes*	12	1,1
<b>Symptômes ou signes cliniques</b>	<b>226</b>	<b>21,4</b>
Antécédents de fausse-couche ou d'accouchement prématuré	16	1,5
Infertilité	5	0,5
Antécédents d'irradiation de la tête ou du cou	2	0,2
Anticorps anti-thyroïdiens	3	0,3
Prélèvement sanguin dans le cadre d'un autre dépistage	15	1,4
Raison inconnue	177	16,8
Total	1054	100

\*Raisons du dépistage recommandés dans le région de Uppsala

Dans cette étude, les auteurs constatent également que les motifs de dépistage varient en fonction du trimestre de grossesse. Ainsi au premier trimestre les antécédents personnels ou familiaux de troubles thyroïdiens sont les principales indications (28,9% et 43,6% respectivement), alors qu'aux deuxième et troisième trimestres le dépistage est le plus souvent effectué en cas de symptôme ou de signe clinique (environ 50%).

Au total dans cette étude, 18,5% des femmes dépistées avaient une augmentation de la TSH. Parmi elles, 50,9% étaient traitées par lévothyroxine avant la grossesse. La survenue de complications obstétricales ou néonatales n'est pas évoquée.

### **3.2.7 Discussion et conclusion des auteurs**

Les résultats de l'enquête nationale sur les recommandations pour le dépistage et la gestion de l'hypothyroïdie pendant la grossesse en Suède a révélé plusieurs différences avec les directives internationales de l'Endocrine Society. Les différences concernent les raisons du dépistage, les techniques de dépistage et le seuil de TSH au delà duquel un traitement par lévothyroxine est recommandé.

Dans l'évaluation des pratiques, bien que les recommandations locales ne contiennent que 5 facteurs de risques nécessitant le dépistage, les 10 motifs de l'Endocrine Society ont été appliqués en pratique clinique quotidienne.

Les auteurs soulèvent quelques biais quant à l'identification des femmes à risque. Le taux de dépistage de l'étude (20,1%) est en accord avec l'étude de Negro et al. (19) dans laquelle 20,5% de la population étudiée était à risque de développer une dysthyroïdie. Mais les critères d'inclusion ne sont pas les mêmes : Negro et al. n'ont pas pris en compte les femmes avec un antécédent personnel de trouble de la fonction thyroïdienne, les femmes avec une auto-immunité thyroïdienne et les femmes présentant une infertilité. Ainsi, en ajustant les résultats l'étude de Granfors et al. aux mêmes critères d'inclusion de Negro et al., le taux de femmes dépistées ne serait plus que de 7,5%.

Granfors et al. relèvent également une mauvaise gestion des femmes traitées par lévothyroxine. Alors que l'Endocrine Society affirme la nécessité d'augmenter les doses du traitement dès 4 à 6 SA pour prévenir des complications obstétricales et sur le développement

neurologique de l'enfant à naître, les directives suédoises ne donnent aucune conduite à tenir.

La force de cette étude est la bonne organisation du système de santé suédois qui permet l'application de l'ensemble des recommandations à toutes les femmes enceintes du territoire. Grâce à la présence d'un consultant en obstétrique dans chaque zone de soins, les auteurs ont pu répertorier 100% des recommandations nationales. Contrairement aux études précédentes, celle-ci a pu montrer la mise en pratique du dépistage de l'hypothyroïdie pendant la grossesse en plus d'une vaste enquête.

Toutefois, il s'agit d'une étude descriptive monocentrique sans comparaison avec une population témoin de femmes sans facteurs de risque d'hypothyroïdie.

Le taux de participation est inférieur à la moitié des femmes enceintes de la région à la même période, toutefois la population analysée est considérée comme représentative car la sélection des cas était aléatoire et les motifs de refus (manque de temps et peur des aiguilles) n'étaient pas susceptibles d'influencer la survenue d'une hypothyroïdie.

En conclusion, les résultats montrent plusieurs variations entre les recommandations suédoises et internationales de l'Endocrine Society pour le dépistage et la gestion de l'hypothyroïdie pendant la grossesse. Dans la pratique clinique quotidienne, le dépistage des patientes avec une hypothyroïdie n'est pas optimal et les patientes déjà sous traitement en début de grossesse ont souvent un taux de TSH augmenté. Une meilleure gestion de ces cas serait souhaitable.

## **4 Le traitement de l'hypothyroïdie durant la grossesse : description de l'étude de Negro R. et al., « Universal Screening versus Case Finding for Detection and Treatment of Thyroid Hormonal Dysfunction During Pregnancy », février 2010**

### **4.1 Objectif**

Cette étude (19) a pour but d'évaluer l'effet des traitements thyroïdiens pendant la grossesse sur les complications maternelles et néonatales en cas de dépistage ciblé ou systématique des anomalies de la fonction thyroïdienne.

### **4.2 Type d'étude**

Il s'agit d'une étude prospective, randomisée et contrôlée en double aveugle.

### **4.3 Critère de jugement**

Le critère de jugement est la survenue de complications obstétricales ou néonatales.

### **4.4 Facteurs étudiés**

Les facteurs étudiés sont :

- Le statut thyroïdien des femmes : hypothyroïdie, hyperthyroïdie ou euthyroïdie
- La relation entre les facteurs de risque (FDR) et le statut thyroïdien
- Les complications obstétricales et néonatales
- Les bénéfices du traitement de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie chez les patientes sans FDR
- Les bénéfices d'un dépistage des troubles thyroïdiens chez les femmes sans FDR.

## 4.5 Matériel et méthode

### Population source et sujet étudié

Les femmes enceintes ont été recrutées au sein des unités de gynécologie-obstétrique des hôpitaux italiens de Lecce (hôpital Vito Fazzi) et Brindisi (hôpital Casa di Cura Salus), entre mars 2005 et février 2008.

Les critères d'inclusion étaient :

- grossesse spontanée
- grossesse simple à 11SA
- absence d'antécédent de trouble thyroïdien

Au total 4 562 femmes ont été incluses dans l'étude. Chacune a consenti à participer de manière écrite et éclairée. Un comité d'éthique a approuvé la réalisation de l'étude.

### Randomisation

Les femmes ont été réparties au hasard dans deux groupes à l'aide d'un programme informatique :

- Groupe 1 : dépistage en cas de FDR, n=2282 femmes (50%) :
  - 454 (19,9%) femmes avec FDR
  - 1828 (80,1%) femmes sans FDR
- Groupe 2 : dépistage systématique, n=2280 femmes (50%) :
  - 482 (21,1%) femmes avec FDR
  - 1798 (78,9%) femmes sans FDR

L'obstétricien n'a pas été informé du groupe auquel appartient ses patientes. Les facteurs de risque retenus sont ceux de l'Endocrine Society.

### Déroulement de l'étude

Les femmes des deux groupes ont bénéficié d'une prise de sang au moment de leur première consultation de grossesse pour mesurer les taux sériques de TSH, de T4L et d'anticorps anti-TPO.

Les échantillons de sang des femmes sans facteurs de risque du groupe 1 ont été congelés à -70°C et analysés durant le post-partum.

Les femmes sont considérées atteintes d'une hypothyroïdie si leur TSH est supérieure à 2,5mIU/L avec des anticorps anti-TPO positifs. En cas de pathologie diagnostiquée les femmes ont été adressées à un endocrinologue qui n'a pas d'information sur la randomisation. En cas d'hypothyroïdie, un traitement par lévothyroxine a été initié à des doses maintenant le taux de TSH dans la norme. Un contrôle de leur TSH a été fait aux deuxième et troisième trimestres.

A l'issue de la randomisation, 46 femmes ont été perdues de vue : 20 du groupe 1 et 16 du groupe 2. Cela n'a pas perturbé le déroulement de l'étude.

### Mesure des paramètres biologiques

Les hormones thyroïdiennes TSH et T4L ont été dosées par un appareil d'électrochimiluminescence de troisième génération. Les valeurs de référence étaient :

- TSH entre 0,27 et 4,2 mIU/L
- T4L entre 12 et 33,5 pmol/L

Les coefficients de variation intradosage et interdosage étaient respectivement de 2,5 et 9,3% pour la TSH et de 4,5 et 7,1% pour la T4L.

Les anticorps anti-TPO ont été titrés à l'aide d'un kit de radio-immunologie. Le résultat était considéré positif à partir d'un taux supérieur à 100 kIU/L.

### Hypothèses

Les auteurs ont formulé trois hypothèses :

- Le dépistage systématique serait associé à un taux de complication plus faible.
- Les anomalies de la fonction thyroïdienne seraient associées à un taux de complication plus élevé.
- Le dépistage systématique serait bénéfique en cas de diagnostic de pathologie thyroïdienne chez des femmes sans facteurs de risque.

## Analyses statistiques

Les auteurs ont recensé l'ensemble des complications survenues dans les groupes 1 et 2 en utilisant une régression logistique linéaire avec un intervalle de confiance à 95%. L'ensemble des données a été analysé par les logiciels SSPS version 15.0 et SAS version 9.1. Les résultats sont considérés comme significatifs s'ils sont inférieurs à 0,05.

Etant donné que les femmes avec facteurs de risque des deux groupes ont toutes été dépistées puis traitées pour leur hypothyroïdie, les auteurs ont fait le choix de ne comparer que les populations sans facteurs de risque pour qui la gestion différait.

### **4.6 Résultats**

Pour ne pas nous éloigner de l'objectif de ce mémoire, nous n'exposerons ici que les résultats en lien avec l'hypothyroïdie.

#### Statut thyroïdien

Dans le groupe 1 où le dépistage est ciblé, les auteurs ont recensé :

- 20 cas d'hypothyroïdie (4,4%) sur les 454 femmes avec un facteur de risque
- 34 cas d'hypothyroïdie (1,9%) sur les 1828 femmes sans facteur de risque

Dans le groupe 2 où le dépistage est systématique, on compte :

- 19 cas d'hypothyroïdie (4%) sur les 482 femmes avec un facteur de risque
- 44 cas d'hypothyroïdie (2,5%) sur les 1798 femmes sans facteur de risque

Les résultats biologiques des deuxième et troisième trimestres prouvent l'efficacité du traitement avec une normalisation de la TSH chez la plupart des femmes (tableau XI)

**Tableau XI** : Répartition des femmes en fonction de leur groupe et de leur TSH (d'après Negro et al., février 2010).

	Groupe 1		Groupe 2	
	Avec FDR	Sans FDR	Avec FDR	Sans FDR
TSH>2,5mIU/L au 1er trimestre	20	34*	19	44
TSH<3mIU/L au 2ème trimestre	18 (90%)	NR**	14 (73,7%)	43 (97,7%)
TSH<3mIU/L au 3ème trimestre	19 (95%)	NR**	18 (94,7%)	44 (100%)
TSH>5mIU/L	0	NR**	0	0

\*résultat obtenu en post-partum à partir des échantillons de sang congelé

\*\*NR : non réalisé

#### Relation entre les facteurs de risque et le statut thyroïdien

L'étude révèle une corrélation entre la présence ou non de facteurs de risque et le statut thyroïdien des patientes : de manière générale il y a moins de cas d'hypothyroïdie et plus de femmes euthyroïdiennes sans auto-anticorps dans le groupe sans facteurs de risque ( $\chi^2=12,8$  ;  $p=0,005$ ).

Dans le groupe 1, sont retrouvés 1,9% cas d'hypothyroïdie diagnostiqués chez les femmes sans facteurs de risque et 4,5% cas chez les femmes avec facteurs de risque. La liaison entre l'exposition à un facteur de risque et l'hypothyroïdie est statistiquement significative ( $\chi^2=10,2$  ;  $p< 0,001$ ).

Dans le groupe 2, sont retrouvés 2,4% cas d'hypothyroïdie chez les femmes sans facteurs de risque et 4,0% chez les femmes à risque: la relation est moins significative ( $\chi^2=3,48$  et  $p=0,062$ ).

#### Données cliniques des patientes

Les deux populations de patientes étudiées sont relativement semblables d'un point de vue démographique. Les caractéristiques cliniques des femmes incluses dans la cohorte sont représentées dans le tableau XII.

**Tableau XII** : Caractéristiques cliniques des patientes (d'après Negro et al., février 2010).

	<b>Groupe 1 (n = 2282)</b>		<b>Groupe 2 (n = 2280)</b>	
	<b>Avec FDR</b>	<b>Sans FDR</b>	<b>Avec FDR</b>	<b>Sans FDR</b>
	<b>(n = 454)</b>	<b>(n = 1808)</b>	<b>(n = 482)</b>	<b>(n = 1732)</b>
<b>Age (années)</b>	29 ± 5	28.8 ± 4.9	28.7 ± 5.1	28.7 ± 4.9
<b>Multiparité</b>	323 (71.1%)	1296 (71.7%)	341 (70.7%)	1254 (72.4%)
<b>Tabac</b>	24 (5.3%)	96 (5.3%)	27 (5.6%)	101 (5.8%)
<b>Première consultation prénatale (SA)</b>	8.8 ± 1.7	8.8 ± 1.6	8.8 ± 1.5	8.8 ± 1.5
<b>TSH, 1er trimestre (mIU/L)</b>	1.5 ± 1.5	1.4 ± 1.2	1.4 ± 1.5	1.4 ± 1.4
<b>T4L, 1er trimestre (pmol/L)</b>	11.8 ± 2.6	11.9 ± 2.4	11.8 ± 2.5	11.9 ± 2.5
<b>Ac anti-TPO + (%)</b>	45 (9.9%)	141 (7.8%)	47 (9.8%)	151 (8.7%)
<b>ATCD familial de pathologie thyroïdienne (%)</b>	292 (64.3%)	0	283 (58.7%)	0
<b>Goitre (%)</b>	20 (4.4%)	0	23 (84.8%)	0
<b>Symptômes d'hypo- ou hyperthyroïdie (%)</b>	167 (36.8%)	0	179 (37.1%)	0
<b>Diabète de type 1 ou maladie auto-immune (%)</b>	22 (4.9%)	0	25 (5.2%)	0
<b>Irradiation de la thyroïde (%)</b>	2 (0.5%)	0	0	0
<b>ATCD de fausse-couche ou d'accouchement prématuré (%)</b>	30 (6.6%)	0	36 (7.5%)	0

### Complications obstétricales et néonatales

Sur l'ensemble des femmes incluses dans l'étude, 59,5% n'ont eu aucune complication, 25,6% en ont eu une, 6,6% en ont eu deux, 4,8% en ont eu trois et 3,5% en ont eu quatre ou plus.

Le tableau XIII montre le nombre de femmes ayant eu au moins une complication dans le groupe 1 (930) et dans le groupe 2 (900).

**Tableau XIII:** Nombre de femme ayant au moins une complication (d'après Negro et al., février 2010).

	Groupe 1 (total n = 2257)			Groupe 2 (total n = 2259)		
	Avec FDR	Sans FDR	Total	Avec FDR	Sans FDR	Total
<b>Euthyroïdie sans auto-anticorps</b>	166 (41,3%)	658 (39,5%)	824 (39,9%)	179 (41,7%)	637 (39,1%)	816 (39,7%)
<b>Euthyroïdie avec auto-anticorps</b>	10 (40%)	49 (47,1%)	59 (45,7%)	13 (48,1%)	45 (42,9%)	58 (43,9%)
<b>Hyperthyroïdie</b>	2 (100%)	5 (100%)	7 (100%)	1 (50%)	4 (57,1%)	5 (55,5%)
<b>Hypothyroïdie</b>	9 (45%)	31 <b>(91.2%)</b>	40 (74.1%)	6 (31.6%)	15 <b>(34.9%)</b>	21 (33.9%)
<b>Total</b>	187 (41.7%)	743 (41.1%)	930 (41.2%)	199 (41.7%)	701 (40.5%)	900 (39.8%)

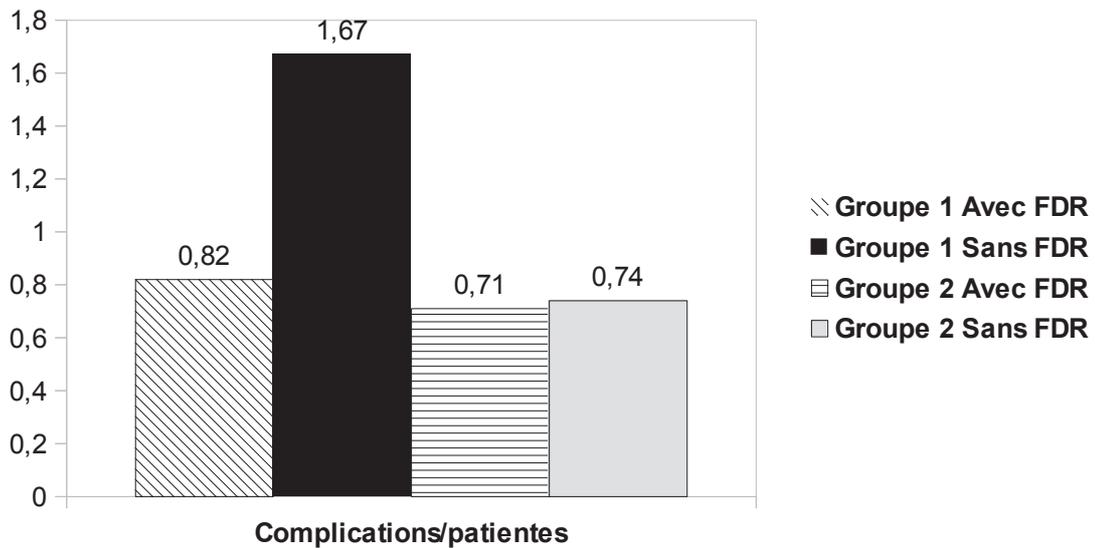
Au total il y a eu 1 545 complications survenues dans le groupe 1 et 1 559 dans le groupe 2. La différence n'est pas significative entre les deux groupes ( $\chi^2=0,16$  ;  $p=0,69$ ). Le fait de dépister les troubles de la fonction thyroïdienne de manière systématique ne réduit pas la fréquence totale de survenue de complications.

En ne considérant que la population sans facteurs de risque dont certaines femmes ont été dépistées et traitées (groupe 2) et d'autres pas (groupe 1), les résultats montrent :

- Il y a moins de complications dans le groupe 2 [OR=0,43 ; IC(95%)=0,26-0,70].
- La probabilité absolue pour une femme sans FDR du groupe 2 d'avoir une complication est de 0,044 [IC(95%)=0,031-0,063]
- La probabilité absolue pour une femme sans FDR du groupe 1 d'avoir une complication est de 0,098 [IC(95%)=0,071-0,133].

Chez les femmes avec facteurs de risque, l'étude ne montre pas de différences significatives concernant la survenue de complications entre les deux groupes [OR=0,60 ; IC(95%)=0,26-1,39].

La figure 2 illustre le fait que la probabilité d'avoir une complication augmente dans la population sans facteurs de risque du groupe 1 où le dépistage est ciblé (femmes non traitées). Alors que dans le groupe 2 et dans le groupe 1 avec facteurs de risque toutes les femmes sont traitées.



**Figure 2** : Complications par patientes avec un dysfonctionnement thyroïdien en fonction de leur groupe d'étude et de leur facteur de risque.

### Bénéfice du traitement des femmes sans facteurs de risque

Pour démontrer le bénéfice du traitement de l'hypothyroïdie chez les femmes sans facteurs de risque, les auteurs ont comparé la survenue d'au moins une complication chez les femmes sans facteurs de risque du groupe 1 à celles du groupe 2 :

- 31 femmes dans le groupe 1 : non traitées (91.2%)
- 15 femmes dans le groupe 2 : traitées (34.1%)

Pour ces femmes, le traitement est un réel avantage. L'OR pour prévenir la survenue d'une complication avec un traitement est de 1,8 [IC(95%) : 1,4-2,5].

### Rendement du dépistage pour les femmes sans facteur de risque

Le groupe 2 (dépistage systématique) compte 1 798 femmes sans facteurs de risque dont 51 (2,8%) ont une hypo- ou une hyperthyroïdie qui a été traitée [2,8% ; IC 95% (2,1% - 3,7%)]. Ce taux montre un rendement de 1 femme diagnostiquée pour 36 femmes dépistées [IC 95% (27-48)].

Pour préciser le bénéfice du dépistage des femmes sans facteurs de risque, les auteurs ont comparé la probabilité de survenue d'au moins une complication des femmes du groupe 1 (743 sur 1828 femmes sans FDR) à celles du groupe 2 (701 sur 1798 femmes sans FDR).

De nombreuses complications sont survenues chez des femmes avec une fonction thyroïdienne normale, le dépistage n'est donc pas significativement rentable: il faudrait 60 femmes pour prévenir la survenue d'au moins une complication [IC 95% (21- ∞)].

#### **4.7 Discussion et conclusion des auteurs**

Cette étude est le premier essai prospectif randomisé comparant un dépistage systématique à un dépistage ciblé des troubles thyroïdiens durant la grossesse.

Le dépistage systématique comparé au dépistage ciblé n'a pas entraîné une diminution des complications obstétricales et néonatales. Toutefois, les femmes sans facteurs de risque dépistées et traitées avaient significativement moins de complications que les femmes non dépistées. Le traitement de ces femmes a un réel avantage sur le risque de complications.

Les auteurs n'ont pas pu conclure sur l'avantage du dépistage car la majorité des complications ont été observée chez les patientes avec une fonction thyroïdienne normale. D'après eux les résultats sous-estiment le véritable intérêt du dépistage car certaines femmes seraient diagnostiquées, traitées et auraient moins de complications grâce au traitement.

Les résultats confirment ceux de l'étude de Vaidya et al. (24) sur le fait que le dépistage ciblé ne permet pas de détecter la majorité des cas d'hypothyroïdie.

## **5 Évaluation du coût du dépistage : description de l'étude de Dosiou et al., « Cost-Effectiveness of Universal and Risk-Based Screening for Autoimmune Thyroid Disease in Pregnant Women ? », mai 2012**

### **5.1 Objectif**

L'objectif de l'étude (20) est de comparer le rapport coût-utilité de trois stratégies de dépistage des maladies auto-immunes de la thyroïde (dont l'hypothyroïdie) chez les femmes enceintes au premier trimestre :

- Dépistage systématique
- Dépistage ciblé des femmes avec un facteur de risque
- Pas de dépistage

### **5.2 Type d'étude**

Il s'agit d'une évaluation médico-économique et d'une étude des prix de revient.

### **5.3 Critère de jugement**

Le critère de jugement est la mesure du rapport coût-utilité en année de vie pondérée par la qualité de vie (QALY).

### **5.4 Facteurs étudiés**

Les facteurs étudiés sont les coûts et les prestations liés aux traitements des maladies thyroïdiennes auto-immunes et des séquelles à vie qu'elles peuvent engendrer.

## **5.5 Matériel et méthode**

### **5.5.1 Choix des modèles**

Les auteurs ont utilisé des modèles d'évaluation économique :

#### Arbre de décision :

Grâce au logiciel TreeAge Pro 2009 les auteurs ont élaboré un arbre de décision pour identifier et évaluer les trois stratégies de dépistage. Il représente les différentes situations cliniques et stratégies thérapeutiques possibles. L'arbre comporte des nœuds et des branches qui aboutissent aux conséquences des différentes situations ou thérapeutiques qui ont été instaurées. Seul le bénéfice du traitement sur la diminution des complications obstétricales a été pris en compte car des études randomisées l'ont prouvé (annexe IV,A).

#### Modèle de Markov :

Au delà de l'arbre de décision, le modèle de Markov élaboré par les auteurs permet de simuler à plus long terme l'évolution de cinq situations cliniques possibles et les transitions annuelles entre les situations (annexe IV, B).

### **5.5.2 Techniques de dépistage et de traitement**

La technique de dépistage utilisée était le dosage sérique de la TSH et des anticorps anti-TPO. En cas de TSH élevée ( $>5\text{mIU/L}$ ), un dosage de la T4 totale (T4T) a été fait pour dissocier les hypothyroïdies infracliniques (TSH élevée, T4T normale) des hypothyroïdies avérées (TSH élevée, T4T bas). Dans les deux cas, les patientes ont été adressées à un endocrinologue. Le tableau XIV expose les différentes stratégies de dépistage et de traitement en fonction du statut thyroïdien des patientes.

**Tableau XIV** : Gestion de l'hypothyroïdie en fonction des résultats biologiques du premier trimestre (d'après Dosiou et al., mai 2012).

Résultats biologiques au premier trimestre	Pendant la grossesse		Première année du post-partum		Après	
	Bilan trimestriel (TSH, T4T)	Traitement	Bilan (TSH, T4L)	Traitement	Bilan annuel (TSH, T4L)	Traitement
TSH>5, T4T bas	Oui	Toujours	3 mois, 6mois, 12 mois	Toujours	Oui	Toujours
TSH>5, T4T normal	Oui	Toujours	3 mois, 6mois, 12 mois	Toujours	Oui	si hypothyroïdie
Ac anti-TPO + , TSH 2,5-5	Oui	Toujours	6 mois	en cas de thyroïdite du PP	Oui	si hypothyroïdie
Ac anti-TPO + , TSH<2,5	Oui	si TSH élevée	6 mois	en cas de thyroïdite du PP	Oui	si hypothyroïdie
Ac anti-TPO - , TSH<5	Non	Non	Non	en cas de thyroïdite du PP	Non	si hypothyroïdie

### 5.5.3 Probabilités

Les auteurs ont procédé à une revue de la littérature à la recherche d'études randomisées afin de calculer les probabilités des situations de l'arbre de décision et les transitions d'état de santé dans le modèle de Markov.

L'observance du traitement par lévothyroxine est estimée à 80 et 90% respectivement chez les femmes non enceintes et les femmes enceintes. Ils estiment également que le temps moyen de diagnostic d'une hypothyroïdie fruste après la grossesse est de 2,5 ans.

### 5.5.4 Estimations des coûts

Le coût des examens biologiques a été obtenu à partir de données de l'assurance maladie américaine de 2009 : «The Medicare Clinical Laboratory Fee Schedule ». Les frais des consultations ont été obtenus à partir des montants définis par l'assurance maladie (Medicare) de 2009. Le coût du traitement par lévothyroxine a été obtenu à partir des données

pharmacologiques de 2009 publiées dans le « Redbook ». Le prix de la consultation d'endocrinologie a été estimé équivalent au tarif d'une consultation externe de 40 minutes.

Les dépenses liées au dépistage ont été calculées à partir du coût du titrage des anticorps anti-TPO et du dosage de la TSH. Le coût total de la prise en charge de l'hypothyroïdie a été calculé pour différentes situations possibles en considérant les coûts de 15 minutes de soin ambulatoire, des examens biologiques (TSH, T4T ou T4L) et d'une année de traitement par lévothyroxine. Pour les femmes non dépistées, le bilan des dépenses a été obtenu à partir d'études précédentes.

Tous les coûts ont été ajustés à la valeur du dollar (\$) de 2009. Grâce à la modélisation de Markov, les dépenses liées à la durée de vie ont pu être associées aux coûts du diagnostic et du traitement de l'hypothyroïdie.

### **5.5.5 Mesure de la qualité de vie**

Une cotation allant de 0 à 1 a été utilisée pour décrire la qualité de vie des patientes quant aux différents états de santé possibles : 0 signifie l'état de mort et 1 l'état de santé idéal. Il s'agit d'un indicateur économique nommé QALY « Quality Adjusted Life Year » signifiant le nombre d'année de vie gagnée pondérée par la qualité de vie. De cette manière les auteurs ont attribué les valeurs suivantes :

- Fausse couche spontanée : 0,90
- Accouchement prématuré : 0,91
- Fonction thyroïdienne normale : 1
- Hypothyroïdie infra-clinique, asymptomatique : 1
- Hypothyroïdie infra-clinique, symptomatique, non traitée : 0,90
- Hypothyroïdie infra-clinique, symptomatique, traitée : 1

Pour la valeur attribuée à avoir un enfant dont le coefficient intellectuel (QI) est égal ou inférieur à 85, les auteurs ont interrogé cinq pédiatres puis une moyenne a été faite. Ainsi ils ont estimé une moins bonne qualité de vie des patientes dont l'enfant a un QI plus bas.

### 5.5.6 Hypothèses

Les auteurs ont formulé neuf hypothèses :

- L'hyperthyroïdie n'a pas été étudiée du fait de la symptomatologie évocatrice associée à des complications pendant la grossesse et que l'hyperthyroïdie infra-clinique n'a pas de conséquences néfastes.
- Pendant la grossesse le taux de T4T est 1,5 fois supérieur au taux des femmes non enceintes.
- Les femmes avec une hypothyroïdie symptomatique diagnostiquée nécessitent un traitement et un suivi à vie.
- Les femmes avec une hypothyroïdie fruste pendant la grossesse n'ont plus de traitement un an après l'accouchement.
- Les femmes non soumises à un dépistage atteintes d'une hypothyroïdie fruste sans signes cliniques ne seront jamais diagnostiquées alors que celles avec des signes cliniques ont une probabilité de 25% d'être diagnostiquées dans les 12 mois de post-partum.
- Toutes les patientes diagnostiquées devraient bénéficier d'un traitement pour normaliser leur TSH.
- Les patientes ayant bénéficié d'un dépistage durant la grossesse et avec des anticorps anti-TPO positifs auront toutes un diagnostic de thyroïdite du post-partum. Les autres femmes symptomatiques durant le post-partum auront une probabilité de 25% d'être diagnostiquées et les 75% autres vont engager des frais supplémentaires pour évaluer leurs symptômes.
- Les femmes sont considérées vivantes durant la première année du post-partum.
- Les femmes dépistées avec des anticorps anti-TPO positifs et une TSH initialement normale qui augmentent leur TSH ultérieurement ne sont pas considérées à risque de complication obstétricale. Toutefois elles bénéficient d'un suivi et d'un traitement spécifique.

## 5.6 Résultats

### 5.6.1 Analyse de base

D'après les hypothèses énoncées, le dépistage ciblé comparé à l'absence de dépistage permet d'augmenter l'espérance de vie ajustée à sa qualité de 3,69 jours pour un coût supplémentaire de 68\$, soit un rapport coût-utilité de 6753\$ par année de vie ajustée sur sa qualité (QALY).

Le dépistage systématique par rapport au dépistage ciblé augmente de 198\$ le coût de la vie en « bonne santé » avec un gain de 9,97 jours, soit un rapport coût-utilité de 7258\$ par QALY (tableau XV).

**Tableau XV :** Résultats économiques et qualité de vie des patientes en fonction de différentes stratégies de dépistage.

	Coût (\$)	Coûts supplémentaires (\$)	QALY (année)	QALY supplémentaires	Rapport coût-utilité (\$/QALY)
Pas de dépistage	11150		27,12		
Dépistage ciblé	11218	68	27,13	0,010 (3,69 jours)	6753 *
Dépistage systématique	11416	198	27,58	0,027 (9,97 jours)	7258 **

\*dépistage ciblé comparé à l'absence de dépistage

\*\*dépistage systématique comparé au dépistage ciblé

### 5.6.2 Analyses de sensibilité

#### Variabilité des coûts du dépistage

Malgré la grande variabilité du coût du dosage de la TSH allant de 10 à 50\$, le dépistage systématique est rentable par rapport à l'absence de dépistage. Lorsque les coûts de dépistage et de diagnostic sont doublés, le dépistage ciblé est rentable par rapport à l'absence de dépistage avec un rapport coût-utilité de 9265\$ par QALY. Le dépistage systématique est également rentable par rapport au dépistage ciblé avec un rapport de 10223\$ par QALY.

## Coûts supplémentaires liés au suivi des femmes enceintes traitées

Les femmes enceintes traitées par lévothyroxine durant leur grossesse nécessitent un suivi régulier par un endocrinologue ainsi que des analyses biologiques supplémentaires. Toutefois le rapport coût-utilité du dépistage ciblé par rapport à l'absence de dépistage est de 6836\$ par QALY et le rapport pour le dépistage systématique comparé au dépistage ciblé est de 7345\$ par QALY.

### **5.6.3 Rapport coût-utilité de différents scénarios cliniques**

#### Complications obstétricales

Les auteurs ont analysé quatre scénarios en supposant que le traitement de l'hypothyroïdie améliore les résultats obstétricaux.

Scénario 1 : Les femmes avec des anticorps anti-TPO positifs et une TSH inférieure à 2,5mIU/L au premier trimestre et qui vont augmenter leur TSH au delà de 5mIU/L plus tard dans la grossesse ont un risque d'accouchement prématuré de 16,3%. Avec un traitement ce risque diminue à 4,8%.

Rapports coût-utilité :

- Dépistage ciblé / absence de dépistage : 6 791 \$/QALY
- Dépistage systématique / dépistage ciblé : 7 294 \$/QALY

Scénario 2 : Le taux de fausse-couche chez les femmes avec des anticorps anti-TPO négatifs et une TSH entre 2,5 et 5mIU/L diminue de 6,1 à 3,6% avec un traitement.

Rapports coût-utilité :

- Dépistage ciblé / absence de dépistage : 8 460 \$/QALY
- Dépistage systématique / dépistage ciblé : 9 945 \$/QALY

Scénario 3 : Les femmes avec des anticorps anti-TPO négatifs et une TSH supérieure à 5mIU/L ont un risque diminué d'accouchement prématuré (7,0 à 5,6%) et une diminution du risque de fausse-couche (7,6 à 3,6%) avec un traitement.

Rapports coût-utilité :

- Dépistage ciblé / absence de dépistage : 6 780 \$/QALY
- Dépistage systématique / dépistage ciblé : 7 299 \$/QALY

Scénario 4 : Les femmes avec des anticorps anti-TPO positifs et une TSH inférieure à 2,5mIU/L au premier trimestre recevant un traitement diminuent leur risque de fausse-couche de 6,1 à 3,6%.

Rapports coût-utilité :

- Dépistage ciblé / absence de dépistage : 8 224 \$/QALY
- Dépistage systématique / dépistage ciblé : 8 641 \$/QALY

Avec un seuil de rentabilité standardisé à 50 000 \$/QALY, tous les scénarios décrits sont rentables.

#### Effet sur le QI des enfants de femmes non traitées

Dans ce scénario, les auteurs supposent l'effet néfaste de l'hypothyroïdie infraclinique non traitée sur le QI des enfants et son amélioration en cas de traitement. Le dépistage ciblé et le dépistage systématique sont rentables avec une hausse de l'espérance de vie ajustée sur la qualité et un coût de revient plus faible qu'en l'absence de dépistage. Le plus rentable est le dépistage systématique qui offre 14,1 jours en « bonne santé » supplémentaires et permet une économie de 1533\$ par rapport à l'absence de dépistage. Ce résultat est confirmé par des analyses de sensibilité faisant varier les hypothèses liées au QI.

Les auteurs ont également fait l'hypothèse d'une amélioration du pronostic obstétrical et infantile grâce au traitement. Ici encore, le dépistage ciblé et le dépistage systématique sont rentables.

Dans le cas d'une hypothyroïdie avérée non traitée causant un déficit intellectuel chez les enfants, le dépistage systématique est plus économique que le dépistage ciblé.

## Bénéfices attribués aux femmes avec une hypothyroïdie symptomatique

En supposant que les femmes avec une hypothyroïdie infra-clinique n'aient aucune complication et qu'elles ne nécessitent aucun traitement, et que le seul avantage du dépistage est de détecter et de traiter les hypothyroïdies symptomatiques, le dépistage systématique reste rentable.

### **5.7 Discussion et conclusion des auteurs**

L'étude a permis de montrer que le dépistage systématique des maladies thyroïdiennes auto-immunes chez les femmes enceintes était économiquement rentable par rapport au dépistage ciblé des patientes les plus à risque, avec un rapport coût-utilité de 7258\$ par année de vie associée à sa qualité (QALY). Le résultat est bien en dessous du seuil de rentabilité estimé à 50000\$ par QALY. L'analyse a été renforcée par la variation de différents paramètres influençant les situations cliniques. Le dépistage ciblé et le dépistage systématique sont moins onéreux du fait de la diminution du coefficient intellectuel des enfants nés de mères non traitées pour leur hypothyroïdie.

La force de cette étude est l'utilisation de données issues d'essais contrôlés randomisés sur la survenue de complications obstétricales liées à l'hypothyroïdie. A partir de ces données, les auteurs ont formulé des hypothèses illustrant le modèle de base en sous-estimant le potentiel économique du dépistage.

Toutefois les auteurs évoquent certaines limites à leur étude. En effet, lorsque les données de la littérature manquaient, ils ont effectué des estimations de probabilité tout en minimisant les incertitudes par des hypothèses les plus prudentes. L'absence de données sur le QI des enfants explique qu'elles n'ont pas été incluses dans le modèle de base entraînant une sous-estimation du potentiel avantage du dépistage. Ils précisent également que les résultats ne s'appliquent qu'aux femmes ayant accès aux soins prénataux.

De plus, les deux principales études randomisées utilisées comme source proviennent de populations du sud de l'Italie où les apports en iode sont légèrement insuffisants et où la première consultation de grossesse a lieu vers 9-10 SA. Les auteurs conseillent donc de la

prudence avant d'utiliser ces résultats dans des pays avec une population non carencée en iode et où le dépistage a lieu à un âge gestationnel différent. Aussi, les coûts ont été calculés à partir des données de l'assurance maladie américaine. Par conséquent, les résultats ne sont pas applicables à des pays avec des coûts médicaux différents.

En conclusion, le dépistage systématique et le dépistage ciblé des pathologies thyroïdiennes auto-immunes durant le premier trimestre de grossesse sont économiquement rentables par rapport à l'absence de dépistage. De plus, le dépistage systématique est rentable par rapport au dépistage ciblé des femmes les plus à risque, même en absence de traitement de l'hypothyroïdie infraclinique. Les auteurs suggèrent alors un dépistage des pathologies thyroïdiennes chez toutes les femmes enceintes.

# DISCUSSION

Le but de ce mémoire est de discuter de l'intérêt du dépistage systématique des troubles thyroïdiens chez la femme enceinte et les critères nécessaires à sa mise en œuvre. Pour y répondre nous allons analyser les articles décrits précédemment et les confronter à d'autres publications sur le sujet.

## **1 Analyse critique des données de la littérature**

### **1.1 Les conséquences de l'hypothyroïdie maternelle pendant la grossesse chez la mère et chez l'enfant**

#### **1.1.1 Les complications obstétricales**

L'étude récente de Männistö et al. (15) que nous avons présentée précédemment montre que l'hypothyroïdie infraclinique est responsable d'une augmentation du risque de prééclampsies, de diabètes gestationnels, de menaces d'accouchement prématuré et d'un taux plus important de césariennes entraînant une augmentation des hospitalisations en unité de soins intensifs. Cette cohorte rétrospective mais multivariée étudie un grand échantillon de patientes (n=223512) d'origines ethniques très variées sur une période de 7 ans. Les auteurs ont pris soin d'exclure les grossesses multiples, les accouchements avant 23 SA, les patientes en surpoids, les utérus cicatriciels et les patientes avec une hypertension chronique ou un diabète préexistant afin de limiter des biais d'évaluation qui influenceraient le pronostic de la grossesse. Les résultats ont été calculés en OR avec un intervalle de confiance étroit à 99%. Pour la gestion de l'hypothyroïdie, les auteurs ne donnent aucune information sur l'éventuel traitement des patientes. Nous ne pouvons donc pas savoir si les complications sont liées à une mauvaise observance du traitement ou à son absence.

D'autres auteurs ont mis en cause l'hypothyroïdie dans la survenue de complications obstétricales. En 2004, Abalovich et al. (25) ont montré que les femmes enceintes avec une hypothyroïdie étaient plus exposées aux risques de fausse-couches, d'anémie, d'hypertension gravidique, de décollement placentaire et d'hémorragie du post-partum. Les patientes avec une hypothyroïdie avérée étaient plus touchées que celles avec une forme fruste probablement à cause de l'hypothyroxinémie surajoutée. Ces auteurs ont également souligné que la bonne observance du traitement par lévothyroxine permettait de diminuer les complications. De

même, Schneuer et al. (26) en 2012 ont montré la valeur prédictive d'un taux de TSH augmenté au premier trimestre de grossesse et la survenue de complications.

### **1.1.2 Les complications chez l'enfant**

L'étude de Finken et al. (16) a mis en évidence le lien entre l'hypothyroxinémie maternelle au premier trimestre de grossesse et une diminution des performances cognitives chez les enfants à 5-6 ans. L'atteinte cognitive touche essentiellement le temps de réaction lors de l'élaboration d'une tâche simple. Le phénomène est augmenté en cas de TSH élevée. Les tests étaient réalisés chez des enfants avec un âge avancé rendant les résultats d'autant plus fiables. Parmi les autres points forts, notons une très bonne méthodologie avec des tests réalisés en aveugle et en présence d'un examinateur formé et entraîné. Les enfants ont tous eu des instructions et un temps d'entraînement. En cas de passage des tests dans de mauvaises conditions les enfants ont été exclus. La durée de l'étude a conduit à un nombre important de perdus de vue associé à des exclusions régulières, cependant l'échantillon d'enfants était suffisant (n=1765). Soulignons également la qualité de l'analyse multivariée avec de nombreuses données démographiques sur la population.

D'autres essais cliniques ont montré l'impact de l'hypothyroïdie maternelle sur les complications neurologiques de leur descendance. Haddow et al. (27) étaient les premiers en 1999 à publier une étude prospective à ce sujet. Ils ont révélé que les enfants, à l'âge de 9 ans, nés de mères avec une TSH élevée durant la grossesse avaient une diminution modérée mais significative des performances cognitives et notamment une baisse de sept points du QI. L'hypothyroïdie non diagnostiquée ou non traitée pendant la grossesse serait associée à un mauvais pronostic pour la descendance et à un risque multiplié par trois d'avoir des difficultés d'apprentissage.

La plupart des études sont observationnelles et examinent des mères avec une hypothyroxinémie en début de grossesse et l'impact sur le fœtus. Les études traitant spécifiquement des conséquences de l'hypothyroïdie infraclinique sont rares. Li et al. (28) ont mesuré séparément l'hypothyroïdie infraclinique, l'hypothyroxinémie et l'hypothyroïdie auto-immune. Ces trois pathologies étaient responsables d'une augmentation du risque de retard de développement moteur et intellectuel chez des enfants de 25-30 mois.

Les études actuelles évaluent le statut thyroïdien maternel aux alentours de 12 à 16 semaines de grossesse. Pour les études futures, il pourrait être intéressant de tester les mères dès 6 à 10

semaines, au moment où le fœtus est complètement dépendant des hormones thyroïdiennes maternelles.

## **1.2 Les limites du dépistage ciblé**

A l'heure actuelle aucune recommandation ne préconise un dépistage systématique des troubles thyroïdiens en début de grossesse, toutes conseillent un dépistage ciblé des femmes avec facteurs de risque. Les études se multiplient afin de montrer l'intérêt du dépistage systématique.

Nous avons décrit l'étude de Vaidya et al. (17) qui démontre à travers une cohorte prospective de 1 560 femmes enceintes que 30% d'hypothyroïdie ne sont pas diagnostiquées avec un dépistage ciblé. Ces résultats sont obtenus à partir de normes biologiques non spécifiques à la grossesse. Dans un second temps, en adaptant les normes, la moitié des cas d'hypothyroïdie ne sont pas dépistées. Les auteurs suggèrent donc, de la part des laboratoires, l'instauration de normes spécifiques aux trimestres de la grossesse pour les dosages de TSH et de T4L. Un biais de sélection perturbe toutefois l'interprétation des résultats : les critères d'inclusion et d'exclusion ne sont pas clairement définis ne précisant pas le moment du dépistage. Soulignons également que l'étude était monocentrique avec une population britannique en majorité de race blanche. D'après les derniers bilans européens sur les carences iodées (29), la Grande-Bretagne a des apports adéquats. Alors que la France aurait un léger déficit. Il faut donc être vigilant dans l'interprétation des résultats à une autre population.

En 2010, Horacek et al. (30) sont parvenus aux mêmes conclusions. Dans leur étude, près de la moitié des femmes enceintes en début de grossesse échapperaient au diagnostic d'hypothyroïdie lorsque le dépistage n'est effectué qu'en présence de facteurs de risque. Des chercheurs américains de l'université de Boston, Donny Chang et al. (31), ont étudié une cohorte de 983 femmes enceintes d'origines ethniques et de milieux socio-économiques variés. Encore une fois les résultats mettent le doigt sur la défaillance du dépistage ciblé avec 80,4% cas d'hypothyroïdie non dépistés. Une quatrième étude prospective multicentrique (32) menée à Shenyang en Chine durant 3 ans conclue à l'absence de dépistage chez 81,6% de femmes avec une hypothyroïdie.

Ces quatre études analysant des populations de trois continents différents sont parvenues aux mêmes conclusions. Les auteurs suggèrent un dépistage systématique le plus tôt possible dans la grossesse. Cependant, la technique de dépistage n'est pas identique pour tous les auteurs. Certains associent au dosage de la TSH, un dosage de la T4L afin de différencier les hypothyroïdies avérées des formes frustes et une titration des anticorps anti-TPO pour caractériser l'origine auto-immune de la maladie. D'autres auteurs en accord avec l'Endocrine Society et l'HAS suggèrent un dosage de la TSH en première intention, les autres dosages qu'en cas d'anomalie.

D'autres études ont évalué l'application des recommandations en pratique clinique. Vaidya et al. (32) ont démontré une grande variation des pratiques dans la gestion du traitement et du dépistage de l'hypothyroïdie maternelle pendant la grossesse en Europe à travers une large enquête menée auprès des membres de l'Association Européenne de la Thyroïde (the European Thyroid Association).

Michaela Granfors et son équipe (18) ont réalisé cette même enquête en Suède. Les résultats que nous avons exposé précédemment, montrent des variations entre les recommandations suédoises et internationales de l'Endocrine Society. Aucune recommandation ne prévoit un dépistage systématique. En pratique clinique nous avons pu constater que les 10 recommandations de l'Endocrine Society à dépister l'hypothyroïdie ne sont pas toujours appliquées.

Nous avons pu constater que malgré l'élaboration de recommandations, celles-ci ne sont pas toujours appliquées. Le suivi des recommandations du dépistage ciblé impliquant l'identification des facteurs de risque n'est pas optimal, nous pouvons alors nous demander si le dépistage systématique ne serait pas plus facile à appliquer.

### **1.3 Le traitement de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte**

Dans le débat opposant le dépistage systématique au dépistage ciblé, la question du traitement de l'hypothyroïdie occupe une place centrale. L'endocrine Society recommande le traitement par lévothyroxine de l'hypothyroïdie avérée avec un très bon niveau de preuve mais pour l'hypothyroïdie fruste les preuves sont faibles (10).

L'étude randomisée de Negro et al. (19) démontre l'importance du traitement de l'hypothyroïdie auto-immune sur la diminution des complications obstétricales et néonatales. Les auteurs sont parvenus à cette conclusion grâce à la comparaison entre une population soumise à un dépistage systématique et une population soumise à un dépistage ciblé. Le dépistage ciblé impliquait la congélation des prélèvements sanguins des femmes sans facteurs de risque pour être analysés en post-partum. L'étude a été approuvée par un comité éthique car aucune recommandation nationale ne préconise le dépistage des patientes sans facteurs de risque. L'essai s'est déroulé en Italie, un pays où les apports en iode sont insuffisants (29) mais équivalents aux apports en France. Toutefois cette étude se limite aux hypothyroïdies d'origines auto-immunes.

Dans ce domaine rares sont les grandes études comparatives ou randomisées opposant directement les femmes traitées aux femmes non traitées. Par conséquent il est difficile d'obtenir un bon niveau de preuve du bénéfice du traitement. La plupart des études comparent des femmes traitées à des femmes euthyroïdiennes ou qui ne sont pas correctement traitées. Abalovich et al. (25) ont montré en 2002 une diminution du risque de fausse-couche et de prématurité grâce au traitement de l'hypothyroïdie (avérée et infraclinique).

En 2003, Blazer et al. (33) ont montré que les nouveau-nés nés de mères traitées avaient un poids de naissance plus faible et un risque augmenté de dysgénésie thyroïdienne par rapport à la population normale. Néanmoins l'absence de données sur l'observance du traitement nous amène à nous demander si la relation est due à une posologie insuffisante de lévothyroxine, ou s'il s'agit de conséquences de la maladie elle-même.

En 2012, Lazarus et al. (34) ont voulu démontrer l'efficacité du traitement par lévothyroxine sur les complications neuropsychologiques de l'enfant à travers une étude randomisée. Ils ne sont pas parvenus à le prouver. Cette étude s'oppose à celle de Negro, qui a lui-même relevé d'important biais remettant en cause les résultats de l'analyse de Lazarus (35). Il dénonce notamment une initiation tardive du traitement, au deuxième trimestre, soit après la formation des structures cérébrales.

A l'heure actuelle les données sur le traitement de l'hypothyroïdie infraclinique sont insuffisantes et ne permettent pas de le recommander objectivement. En revanche, en cas d'hypothyroïdie avérée les études ont démontré le bénéfice du traitement.

## 1.4 Le coût du dépistage

L'analyse du rapport coût-efficacité s'avère indispensable avant l'instauration d'un dépistage à grande échelle. Dans le cadre du dépistage de l'hypothyroïdie en début de grossesse nous recensons à ce jour trois évaluations.

Dosiou et al., dans une évaluation médico-économique (20) analysant trois stratégies de dépistage des troubles thyroïdiens chez la femme enceinte ont montré que le dépistage systématique est plus rentable que le dépistage ciblé et que l'absence de dépistage. Pour cela ils ont fait le choix d'une étude coût-utilité. Ainsi ils ont pu mesurer le lien entre le coût d'une stratégie de dépistage et les conséquences de celles-ci sur la qualité de vie des patientes. L'unité de mesure utilisée est le QALY qui correspond au nombre d'années de vie gagnées, associé à la qualité de vie des patients. Cette mesure implique un jugement de valeur sur la qualité de vie pas forcément représentatif de l'ensemble de la population. Une modélisation associant un arbre de décision et un modèle de Markov a permis de simuler les différentes situations cliniques. L'arbre de décision est un outil graphique très utilisé en économie de la santé mais est limité dans le temps. C'est pourquoi les auteurs l'ont associé au modèle de Markov qui simule les différents états de santé possible avec des transitions entre chacun. Ce modèle a des limites telles que la non prise en compte d'évènements extérieurs qui influenceraient l'évolution de la pathologie. Toutefois ce sont deux modèles très répandus et appropriés à ce type d'étude (36,37). La force de l'évaluation est renforcée par l'élaboration d'hypothèses et de scénarios cliniques faisant référence à des essais randomisés. Les résultats sont significatifs avec un rapport coût-utilité de 7 258\$ par QALY en faveur du dépistage systématique (seuil de rentabilité estimé à 50 000\$). La rentabilité du dépistage est confirmée dans les analyses de sensibilité faisant intervenir plusieurs variables. Dans tous les cas de figure les hypothèses ont pu être validées. Les résultats ont confirmé ceux que le même auteur avait obtenu en 2008 (38) dans une première évaluation du coût.

En 2009, Thung et al. (39) avaient réalisé le même type d'étude. Leurs résultats montraient la rentabilité du dépistage systématique et du traitement de l'hypothyroïdie infraclinique sur le pronostic neurologique des enfants. Mais l'absence de preuves issues d'études randomisées à ce sujet a empêché les auteurs de conclure.

## 2 Vers un dépistage systématique

Les données épidémiologiques sur la prévalence de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte sont rares ou peu spécifiques. Dans les études que nous avons présentées les chiffres varient de 1,5% pour la prévalence de l'hypothyroïdie fruste (15) à 9,5% pour l'hypothyroïdie (16) et 2,6% pour l'hypothyroïdie en général (17,19). L'Endocrine Society évoque une fréquence de 0,3 à 0,5% pour l'hypothyroïdie avérée et de 2 à 3% pour l'hypothyroïdie infraclinique (9). Cette variabilité entre les études s'explique par l'absence de standardisation des normes biologiques. Dans certains essais les normes ne sont pas adaptées à l'état de grossesse des patientes ni à leur trimestre. Pourtant les connaissances sur la physiologie thyroïdienne chez la femme enceinte justifient un seuil de TSH à 2,5mIU/L durant le premier trimestre et à 3,0mIU/L aux deuxième et troisième trimestres (9).

Le dépistage repose sur un dosage de la TSH dont la sensibilité est très bonne pendant la grossesse à condition d'une adaptation des normes. Les autres paramètres tels que la T4L et la T4T ont un intérêt discutable dû au problème d'interprétation chez la femme enceinte. Nous nous positionnons donc en faveur d'un simple dosage de la TSH en première intention, comme proposé par l'Endocrine Society. La précocité du dépistage nous apparaît être importante afin d'initier le plus tôt possible un traitement par lévothyroxine, au moment où le fœtus est sous la dépendance des hormones maternelles. Il conviendrait parfaitement à ce que le dosage de la TSH soit prescrit dès le diagnostic de grossesse posé.

A travers ce mémoire nous avons démontré de manière significative que l'hypothyroïdie durant la grossesse est responsable de multiples conséquences graves chez la mère et l'enfant. Nous avons également constaté les limites du dépistage ciblé aux patientes à risque. De plus le bénéfice économique du dépistage systématique est prouvé. Ces trois critères sont largement satisfaits. L'intérêt de bien traiter les hypothyroïdies connues en augmentant la posologie de Lévothyroxine dès le début de grossesse est accepté par tous. Cependant, pour les hypothyroïdies frustes, seulement une étude randomisée a montré l'efficacité du traitement sur la diminution des complications obstétricales. Concernant la diminution des complications survenant chez l'enfant, les preuves sont à ce jour encore insuffisantes. Malgré tout, les avantages du dépistage systématique nous paraissent supérieurs au dépistage ciblé.

N'oublions pas que les recommandations sont là pour guider la pratique des soignants. Il est important de toujours garder un jugement clinique et adapté à chacun de nos patientes afin de leur apporter les meilleurs soins.

Nous avons la conviction que les recommandations futures évolueront vers un dépistage systématique des troubles thyroïdiens en début de grossesse. Si tel est le cas, nous suggérons la mise en place d'un programme de formation des professionnels de santé responsables du suivi de grossesse qui ne sont pas spécialistes des dysthyroïdies afin qu'ils puissent initier un traitement en collaboration avec un endocrinologue.

# CONCLUSION

Le dépistage de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte est encore l'objet d'une controverse. Alors que les recommandations actuelles sont en faveur d'un dépistage ciblé des patientes à risque, les études se multiplient afin de justifier un dépistage systématique. Dans notre travail nous avons voulu étudier différents critères essentiels à la mise en place du dépistage systématique des troubles thyroïdiens en début de grossesse.

Les résultats de nos recherches ont largement démontré que l'hypothyroïdie est responsable de nombreuses complications durant la grossesse telle qu'une augmentation du risque de prééclampsie, de prématurité et de retard de croissance intra-utérin. Les enfants nés de ces mères sont également exposés à des risques de mauvais développement neuropsychologique responsable d'un déficit des performances cognitives.

D'autres études ont montré les limites du dépistage ciblé en indiquant un nombre important de femmes enceintes avec une hypothyroïdie qui ne sont pas diagnostiquées. De plus l'application des recommandations ne serait pas optimale et mal suivies par les praticiens.

L'intérêt du traitement de l'hypothyroïdie fruste sur la diminution des conséquences obstétricales est démontré. En revanche, les preuves sont encore insuffisantes pour justifier le bénéfice du traitement sur les conséquences chez l'enfant. Actuellement, les auteurs recommandent avec un très bon niveau de preuve le traitement par lévothyroxine en cas de pathologie avérée. En cas de forme fruste, malgré le faible niveau de preuves, le traitement est recommandé selon un accord professionnel.

Pour justifier d'avantage le dépistage systématique, des auteurs en ont évalué le coût. Les rapports coût-utilités mesurés montrent de manière significative que le dépistage systématique est plus rentable que le dépistage ciblé et que l'absence de dépistage.

Nous sommes donc face à une maladie qui, lorsqu'elle touche la femme enceinte, peut entraîner de graves conséquences chez la mère et chez l'enfant. Son dépistage consiste dans un premier temps à un dosage de la TSH le plus tôt possible durant la grossesse. En cas de dépistage positif, un traitement par lévothyroxine mérite d'être débuté le plus rapidement possible.

L'ensemble des critères que nous avons évalués pour un dépistage systématique de l'hypothyroïdie en début de grossesse nous semblent largement satisfaits pour en proposer à l'avenir sa généralisation.

# RÉFÉRENCES

1. luton.qxd - 2004\_Go\_131\_luton.pdf [Internet]. [cité 2 nov 2013]. Disponible sur: [http://www.cngof.asso.fr/d\\_livres/2004\\_Go\\_131\\_luton.pdf](http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2004_Go_131_luton.pdf)
2. Godouet-Getti Béatrice. Thyroïde et unité foetoplacentaire. Échos Eur Thyroid Assoc. 2008;16ème Symposium:29.
3. Caron P, Glinoyer D, Lecomte P, Orgiazzi J, Wémeau J-L. Apport iodé en France : prévention de la carence iodée au cours de la grossesse et l'allaitement. [Httpwwwem-Premiumcomscd-Rproxy-Strasbgfrdatarevues0003426600670004281](http://www.em-premium.com/scd-rproxy-Strasbgfrdatarevues0003426600670004281) [Internet]. 16 févr 2008 [cité 8 févr 2014]; Disponible sur: <zotero://attachment/110/>
4. Galofre JC, Davies TF. Autoimmune Thyroid Disease in Pregnancy: A Review. *J Womens Health*. nov 2009;18(11):1847-1856.
5. Coffin C, Marpeau Loïc. Pathologies thyroïdiennes. Traité d'obstétrique. Elsevier Masson; 2010.
6. Prévention des désordres thyroïdiens au cours de la grossesse - main.pdf [Internet]. [cité 2 nov 2013]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com/scd-rproxy.u-strasbg.fr/showarticlefile/256024/main.pdf>
7. Fischer-Ghanassia Patricia, Ghanassia Edouard. Thyroïde et grossesse. *Endocrinologie Nutrition*. 6e éd. Vernazobres-Gregg; 2011.
8. Hypothyroïdies frustes - Recommandations VF - [hypothyroidies\\_frustes\\_-\\_recommandations\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hypothyroidies_frustes_-_recommandations_vf.pdf) [Internet]. [cité 1 nov 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hypothyroidies\\_frustes\\_-\\_recommandations\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hypothyroidies_frustes_-_recommandations_vf.pdf)
9. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoyer D, et al. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2007;92(8\_supplement):s1-s47.

10. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2012;97(8):2543-2565.
11. Home - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 8 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov.scd-rproxy.u-strasbg.fr/pubmed>
12. Endocrine Press [Internet]. [cité 8 févr 2014]. Disponible sur: <http://press.endocrine.org.scd-rproxy.u-strasbg.fr/>
13. Impact-Factors 2012.xls - Impact-Factors-2012.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2014]. Disponible sur: [http://hepatoweb.com/Documents\\_PDF/Impact-Factors-2012.pdf](http://hepatoweb.com/Documents_PDF/Impact-Factors-2012.pdf)
14. DEPISTAGE - 011\_depistage\_CA\_SA.pdf [Internet]. [cité 15 oct 2013]. Disponible sur: [http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module1/sous\\_module1/011\\_depistage\\_CA\\_SA.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module1/sous_module1/011_depistage_CA_SA.pdf)
15. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes in a Contemporary US Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2013;98(7):2725-2733.
16. Finken MJJ, van Eijnsden M, Loomans EM, Vrijkotte TGM, Rotteveel J. Maternal Hypothyroxinemia in Early Pregnancy Predicts Reduced Performance in Reaction Time Tests in 5- to 6-Year-Old Offspring. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2013;98(4):1417-1426.
17. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of Thyroid Dysfunction in Early Pregnancy: Universal Screening or Targeted High-Risk Case Finding? *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2007;92(1):203-207.
18. Granfors M, Åkerud H, Berglund A, Skogö J, Sundström-Poromaa I, Wikström A-K. Thyroid Testing and Management of Hypothyroidism During Pregnancy: A Population-based Study [Internet]. 2013 [cité 5 févr 2014]. Disponible sur: <zotero://attachment/116/>

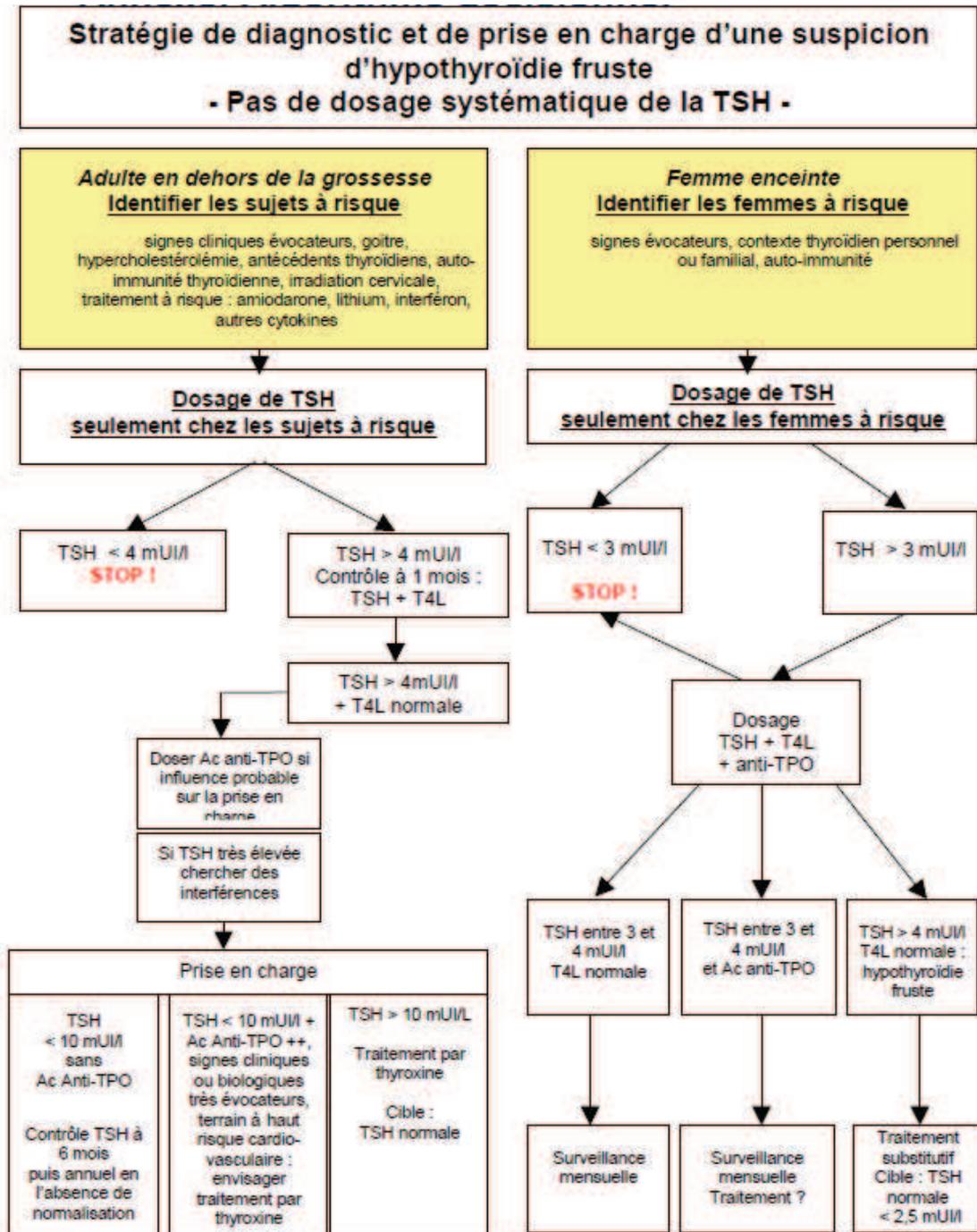
19. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal Screening *Versus* Case Finding for Detection and Treatment of Thyroid Hormonal Dysfunction During Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2010;95(4):1699-1707.
20. Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, Stagnaro-Green A. Cost-Effectiveness of Universal and Risk-Based Screening for Autoimmune Thyroid Disease in Pregnant Women. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2012;97(5):1536-1546.
21. Van Eijsden M, Vrijkotte TG, Gemke RJ, van der Wal MF. Cohort Profile: The Amsterdam Born Children and their Development (ABCD) Study. *Int J Epidemiol.* 2 sept 2010;40(5):1176-1186.
22. Mirabella G, Westall CA, Asztalos E, Perlman K, Koren G, Rovet J. Development of contrast sensitivity in infants with prenatal and neonatal thyroid hormone insufficiencies. *Pediatr Res.* juin 2005;57(6):902-907.
23. Zoeller RT, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *J Neuroendocrinol.* oct 2004;16(10):809-818.
24. Detection of Thyroid Dysfunction in Early Pregnancy: Universal Screening or Targeted High-Risk Case Finding? [Internet]. [cité 23 sept 2013]. Disponible sur: <http://jcem.endojournals.org.scd-rproxy.u-strasbg.fr/content/92/1/203.full>
25. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and Subclinical Hypothyroidism Complicating Pregnancy. *Thyroid.* janv 2002;12(1):63-68.
26. Schneuer FJ, Nassar N, Tasevski V, Morris JM, Roberts CL. Association and Predictive Accuracy of High TSH Serum Levels in First Trimester and Adverse Pregnancy Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2012;97(9):3115-3122.
27. 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.* 19 août 1999;341(8):549-555.

28. Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)*. juin 2010;72(6):825-829.
29. Vitti P, Delange F, Pinchera A, Zimmermann M, Dunn JT. Europe is iodine deficient. *The Lancet*. avr 2003;361(9364):1226.
30. Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Sviliias I, et al. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol*. 3 août 2010;163(4):645-650.
31. Chang DLF, Leung AM, Braverman LE, Pearce EN. Thyroid Testing during Pregnancy at an Academic Boston Area Medical Center. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2011;96(9):E1452-E1456.
32. Vaidya B, Hubalewska-Dydejczyk A, Laurberg P, Negro R, Vermiglio F, Poppe K. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey. *Eur J Endocrinol*. 1 janv 2012;166(1):49-54.
33. Blazer S, Moreh-Waterman Y, Miller-Lotan R, Tamir A, Hochberg Z. Maternal hypothyroidism may affect fetal growth and neonatal thyroid function. *Obstet Gynecol*. août 2003;102(2):232-241.
34. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal Thyroid Screening and Childhood Cognitive Function. *N Engl J Med*. 9 févr 2012;366(6):493-501.
35. Negro R. Thoughts about the 'Antenatal Thyroid Screening and Childhood Cognitive Function' Study. *Eur Thyroid J*. 2012;1(2):132-133.
36. Guide Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS - guide\_methodo\_vf.pdf [Internet]. [cité 9 févr 2014]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodo\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)
37. GuidelittératureFINAL.PDF - analiterat.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2013]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>

38. Dosiou C, Sanders GD, Araki SS, Crapo LM. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Endocrinol.* 27 mai 2008;158(6):841-851.
39. Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol.* mars 2009;200(3):267.e1-267.e7.

# ANNEXES

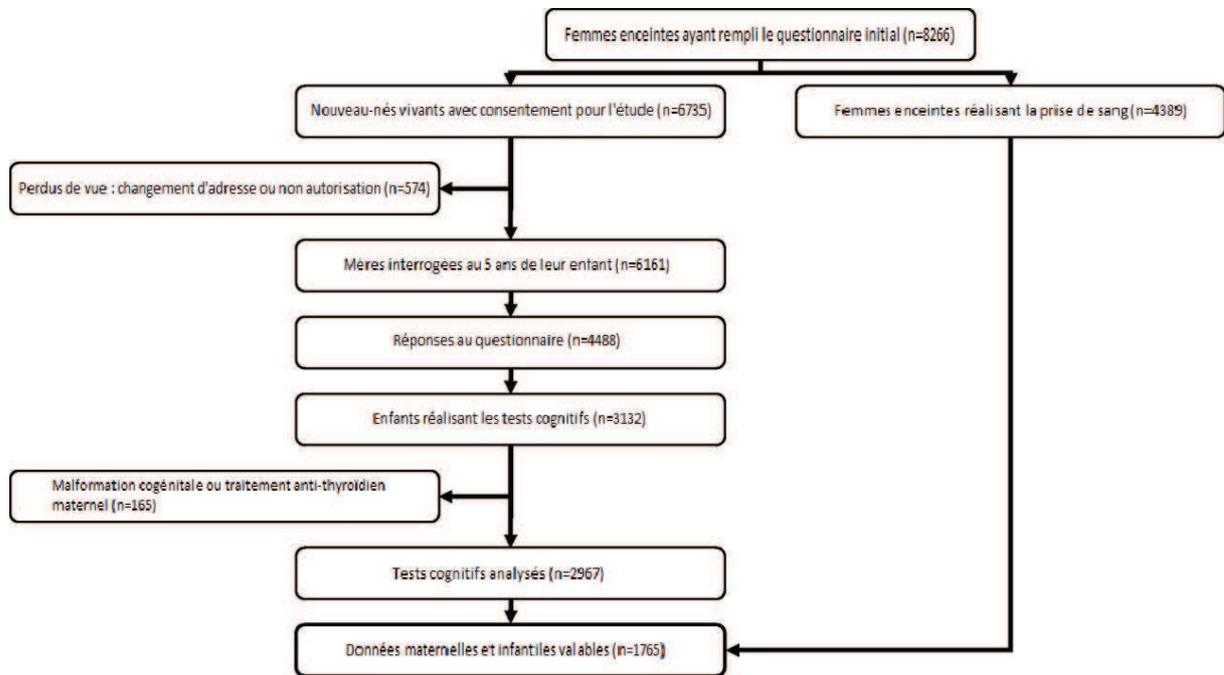
Annexe I : Algorithme décisionnel de l'HAS, avril 2007.



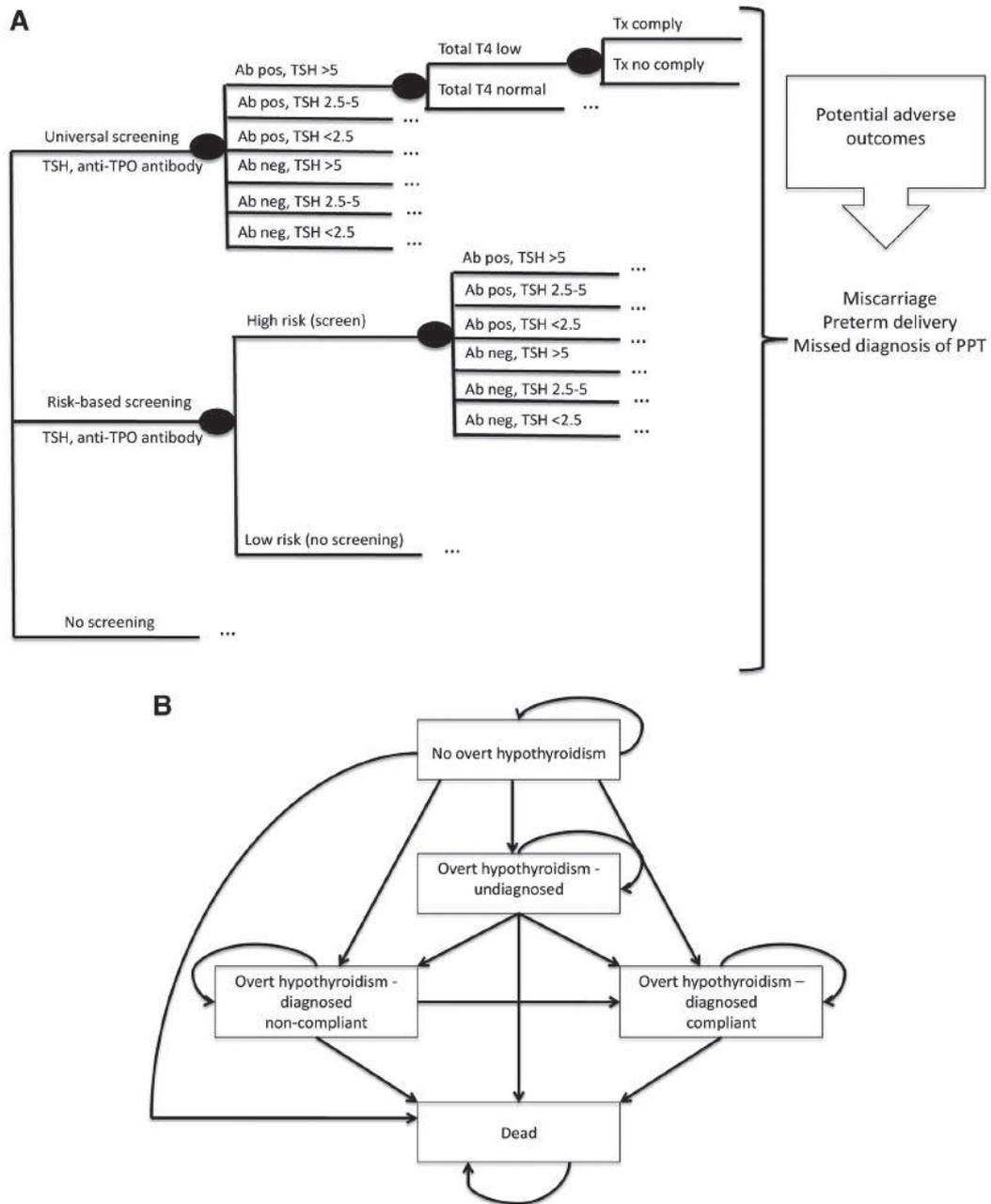
**Annexe II :** Les critères établis par l’OMS en 1970 pour la mise en œuvre du dépistage d’une maladie.

- La maladie dont on recherche les cas constitue une menace grave pour la santé publique.
- Un traitement d’efficacité démontrée peut être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée.
- Les moyens appropriés de diagnostic et de traitement sont disponibles.
- La maladie est décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique.
- Une épreuve ou un examen de dépistage efficace existe.
- L’épreuve utilisée est acceptable pour la population.
- L’histoire naturelle de la maladie est connue, notamment son évolution de la phase de latence à la phase symptomatique.
- Le choix des sujets qui recevront un traitement est opéré selon des critères préétablis.
- Le coût de la recherche des cas (y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades) n’est pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.
- La recherche des cas est continue et elle n’est pas considérée comme une opération exécutée « une fois pour toutes »

**Annexe III : Population source dans l'étude de Finken et al.**



**Annexe IV :** Modélisations utilisées pour évaluer le rapport coût-utilité du dépistage systématique des femmes enceintes par rapport au dépistage ciblé et à l'absence de dépistage dans l'étude de Dosiou et al., mai 2012.



**A** : Modèle de décision, applicable jusqu'à la fin de la première année du post-partum.

**B** : Modèle de Markov, fait suite au modèle de décision. Les états de santé possibles sont représentés par des rectangles. Les transitions annuelles possibles entre deux états de santé sont représentées par des flèches.