



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-memoires-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Université de Lorraine

École de Sage-Femme de METZ

**Hypothyroïdie et Grossesse :
L'impact d'un dépistage précoce par la Sage-
Femme sur la prise en charge des gestantes**

Revue de la littérature portant sur 8 articles scientifiques

Mémoire de fin d'étude présenté et soutenu par

Justine HOFBAUER

Née le 15 juillet 1996

Directeur de mémoire : M^{me} MANGEOT Joëlle
Sage-femme Enseignante

Expert de mémoire : Dr GROZA Lelia
Endocrinologue

Promotion 2016 – 2020

Université de Lorraine

École de Sage-Femme de METZ

**Hypothyroïdie et Grossesse :
L'impact d'un dépistage précoce par la Sage-
Femme sur la prise en charge des gestantes**

Revue de la littérature portant sur 8 articles scientifiques

Mémoire de fin d'étude présenté et soutenu par

Justine HOFBAUER

Née le 15 juillet 1996

Directeur de mémoire : M^{me} MANGEOT Joëlle
Sage-femme Enseignante

Expert de mémoire : Dr GROZA Lelia
Endocrinologue

Promotion 2016 – 2020

REMERCIEMENTS

- ♣ Merci à mon expert de mémoire, Mme GROZA Lelia, Endocrinologue des Hôpitaux privés de Metz, pour toutes les connaissances qu'elle m'a apportées sur le sujet ainsi que pour son aide précieuse, son investissement et son soutien tout au long de ce travail de recherche.
- ♣ Merci à ma directrice de mémoire, Mme MANGEOT Joëlle, Sage-Femme Enseignante, pour ses conseils, sa patience et ses temps de relecture du travail.
- ♣ Merci à mes parents et à mon petit frère pour leur encouragement et bienveillance tout au long de ces cinq années de formation.
- ♣ Merci à la meilleure des tatas et sa petite famille, pour leur soutien et encouragement ainsi que leur générosité depuis le début de mes études.
- ♣ Merci à toute ma famille pour leur encouragement.
- ♣ Merci à mes ami(e)s en particulier, à toi, ma Ju, pour ton aide, tes conseils, ton soutien et bien d'autre encore. Mais aussi à toi, ma Bichette Ophélie, pour ton écoute lors de nos retrouvailles entre deux parties du mémoire, histoire de se changer les idées ! Ainsi qu'à toi Élodie, pour tes encouragements et ton soutien.
- ♣ Je terminerai mes remerciements, avec une pensée pour toi, mamie, qui est partie trop vite. En te dédiant cette pensée, je veux que tu sois fière de ce que je suis devenue.

SIGLIAIRE

ATA : American Thyroid Association

CSP : Code de Santé Publique

ETA : European Thyroid Association

HAS : Haute Autorité de Santé

HCG : human Chorionic Gonadotropin

INED : Institut National d'Études Démographiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

QI : quotient intellectuel

SA : semaine d'aménorrhée

T4I : T4 libre

TBG : Thyroid Binding Globulin

TPO : Thyroperoxydase

TRH : Thyrotropin Releasing Hormone

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	3
SIGLIAIRE.....	5
SOMMAIRE.....	6
INTRODUCTION	8
PARTIE I.....	9
1. LES GENERALITES SUR L'HYPOTHYROÏDIE.....	9
1.1 DEFINITION DE L'HYPOTHYROÏDIE.....	9
1.2 LES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES.....	9
1.3 ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE LA GLANDE THYROÏDE	10
2. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPOTHYROÏDIE PENDANT LA GROSSESSE....	11
2.2 LES MODIFICATIONS THYROÏDIENNES PENDANT LA GROSSESSE	11
2.2 LES ÉTIOLOGIES DE L'HYPOTHYROÏDIE	12
2.3 LES COMPLICATIONS OBSTETRIQUES ET FŒTALES.....	13
3. PRISE EN CHARGE DE L'HYPOTHYROÏDIE CHEZ LA FEMME ENCEINTE.....	14
3.1 LE DEPISTAGE	14
3.2 LE TRAITEMENT	15
3.3 LA PLACE DE LA SAGE-FEMME	16
PARTIE II.....	18
1. MÉTHODOLOGIE.....	18
1.1 PROBLÉMATIQUE	18
1.2 LES OBJECTIFS	18
1.3 LES HYPOTHÈSES	18
1.4 LES CRITÈRES.....	18
2. PRÉSENTATION DES ÉTUDES SÉLECTIONNÉES	19
2.1 ÉTUDE A	19
2.2 ÉTUDE B	20
2.3 ÉTUDE C	21
2.4 ÉTUDE D	22
2.5 ÉTUDE E	23
2.6 ÉTUDE F.....	25
2.7 ÉTUDE G	26
2.8 ÉTUDE H	27

PARTIE III.....	29
1. DISCUSSION DES RÉSULTATS	29
1.1 VÉRIFICATION DES HYPOTHÈSES.....	29
1.2 LES APPORTS DE LA LITTÉRATURE.....	31
2. PROPOSITION D’ACTIONS CONCRÈTE	34
2.1 LE DÉPISTAGE	34
2.2 LE TRAITEMENT	35
CONCLUSION	38

INTRODUCTION

Les dysfonctionnements thyroïdiens sont fréquents chez la femme, en particulier en période d'activité génitale : ils représentent la deuxième cause de maladie endocrinienne durant la grossesse après le diabète. En effet, la grossesse constitue une période de véritable bouleversement hormonal où la glande thyroïde maternelle va subir de nombreuses modifications afin de permettre une adaptation physiologique. Cette période de gestation nécessite donc des besoins accrus en hormones thyroïdiennes mais aussi un apport iodé suffisant : de ce fait, la femme enceinte est plus sujette à développer une hypothyroïdie. [3,5] A noter que cette insuffisance thyroïdienne non traitée et mal équilibrée n'est pas sans conséquence et comporterait un risque de complications obstétricales, fœtales et néonatales, justifiant la nécessité d'un dépistage précoce.

C'est pourquoi, la sage-femme, acteur principal de surveillance de la grossesse physiologique, doit mettre en œuvre tous les moyens dont elle dispose afin de garantir une évolution la plus favorable possible de la grossesse. Elle est le praticien qui réalise le premier examen prénatal, c'est elle qui va fréquemment dépister un antécédent ou une situation pathologique, auquel cas, elle devra faire appel à un médecin (Article L2122-1, loi de santé publique). [23] Elle jouera donc un rôle indispensable dans la prévention ou le dépistage des femmes enceintes présentant une hypothyroïdie.

Ainsi, cette revue de la littérature a pour objectif d'étudier les conséquences et la prise en charge de l'hypothyroïdie au cours de la grossesse. De là est née cette problématique « *en quoi le dépistage précoce de l'hypothyroïdie par la sage-femme a un impact sur la prise en charge des gestantes ?* ». L'objectif principal de cette étude a été de faire un état des lieux des connaissances sur le dépistage précoce de l'hypothyroïdie lors de la grossesse et secondairement de décrire les modalités d'appel du dépistage et d'expliquer la prise en charge en cas d'hypothyroïdie découverte lors du dépistage précoce. Enfin, les hypothèses émises sont les suivantes : « *l'hypothyroïdie a un impact néfaste sur le pronostic de la grossesse* », « *l'hypothyroïdie a un impact néfaste sur le pronostic du fœtus* », et « *la recherche de la pathologie thyroïdienne n'est pas systématique lors d'une grossesse* ».

C'est pourquoi, dans une première partie, nous aborderons les généralités, la physiopathologie ainsi que la prise en charge de l'hypothyroïdie au cours de la grossesse. Puis, dans une seconde partie, nous ferons une analyse des données issues de la littérature en rapport avec l'hypothyroïdie chez la femme enceinte. Et enfin, dans une troisième et dernière partie, nous discuterons les résultats mis en avant par les différents articles étudiés dans le but de proposer des axes d'amélioration pour la pratique professionnelle des sages-femmes.

PARTIE I

1. LES GENERALITES SUR L'HYPOTHYROÏDIE

1.1 DEFINITION DE L'HYPOTHYROÏDIE

L'hypothyroïdie se définit par une diminution de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes (représentées par la T4 ou tétra-iodothyronine ou thyroxine et la T3 ou tri-iodothyronine).

En fonction du type d'organe atteint, l'hypothyroïdie est dite primaire (ou périphérique) lorsqu'elle résulte d'une atteinte primitive de la glande thyroïde, alors qu'elle sera dite secondaire (ou centrale) lorsqu'elle est consécutive à une atteinte hypothalamo-hypophysaire caractérisée par un défaut de sécrétion de la TSH. [1, 2]

Elle peut être congénitale ou acquise.

Ainsi, le diagnostic de l'hypothyroïdie sera confirmé par un dosage biologique sanguin. En première intention, le diagnostic repose sur le dosage du taux de TSH. L'hypothyroïdie périphérique étant la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie, une diminution de la production d'hormones thyroïdiennes s'accompagne d'un mécanisme compensateur d'élévation de la TSH par rétrocontrôle négatif. Physiologiquement, l'intervalle de référence de la TSH est situé entre 0,4 et 4mUI/L dans la population générale. Or, les normes de références au cours de la grossesse sont différentes du fait des modifications hormonales physiologiques et celles-ci devront être corrélées à l'âge gestationnel. Selon « *The American Thyroid Association* » en 2011, les taux de TSH sériques recommandés sont entre 0,1 et 2,5mUI/L au premier trimestre, entre 0,2 et 3,0mUI/L au second trimestre et entre 0,3 et 3,0mUI/L au troisième trimestre. De ce fait, on parlera d'hypothyroïdie au cours de la grossesse face à une TSH supérieure à 2,5mUI/L au premier trimestre et supérieure à 3mUI/L au deuxième et troisième trimestre. [3, 4, 5, 6]

En cas d'un taux de TSH anormalement élevé, un examen biologique sanguin de deuxième intention sera réalisé, à savoir le dosage de la fraction libre du T4 (T4I). Le diagnostic d'une hypothyroïdie primaire sera évoqué face à un taux de TSH augmenté associé : soit à une T4I diminuée correspondant à une hypothyroïdie clinique (ou patente), soit à une T4I normale correspondant à une hypothyroïdie infra clinique (ou fruste). Cette dernière représente la forme la plus fréquente d'hypothyroïdie chez la femme en âge de procréer. [3, 4, 5]

A l'inverse, le diagnostic d'hypothyroïdie secondaire sera évoqué face un taux de T4I diminué associé : soit à une TSH diminuée ou normale donc inadapté à un taux bas de T4I, soit, exceptionnellement, à une TSH légèrement augmentée (entre 2,5 et 10mUI/L) correspondant à une TSH biologiquement inactive. Cette insuffisance thyroïdienne reste beaucoup plus rare que l'hypothyroïdie primaire. [3, 5]

1.2 LES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Les dysfonctions thyroïdiennes sont des affections quatre à cinq fois plus fréquentes chez la femme que chez l'homme. Parmi elles, l'insuffisance thyroïdienne est la pathologie la plus souvent rencontrée chez les femmes en âge de procréer et dont la fréquence augmente avec l'âge. En France, l'âge moyen de la première procréation recule avec les années : selon une étude réalisée par l'Institut National d'Études Démographiques, l'âge moyen du premier enfant était de 29,9 ans en 2008. Ceci explique la survenue d'une insuffisance thyroïdienne chez environ 5% des femmes françaises en âge de procréer. [3, 5]

Selon le rapport publié par l'ATA en 2011, la prévalence de l'hypothyroïdie dans la population générale est estimée entre 4,3 et 8,5% pour l'hypothyroïdie infra clinique et entre 0,3 et 0,4% pour l'hypothyroïdie clinique. Au cours de la grossesse, la prévalence des troubles thyroïdiens varie selon les études en fonction du taux de TSH utilisé : elle est estimée entre 2,2 et 2,5% pour les formes frustes et entre 0,3 et 0,7% pour les formes avérées. [5, 6]

Ainsi, les dysthyroïdies constituent la deuxième endocrinopathie chez la femme enceinte après le diabète. En effet, la grossesse constitue une période où l'organisme maternel subit un certain nombre de bouleversements hormonaux amenant certains spécialistes à parler d'« *orage endocrinologique* ». Durant la période de gestation, l'activité fonctionnelle de la thyroïde est stimulée de façon importante par l'intermédiaire de divers mécanismes provoquant une hausse d'environ 50% de la production en hormones thyroïdiennes. [3]

Le risque de survenue d'une hypothyroïdie pendant la grossesse est variable selon les femmes et dépend de plusieurs facteurs tels que l'apport iodé ou encore le contexte clinique de la patiente. En effet, le risque de développer une hypothyroïdie est multiplié par trois à cinq chez une patiente affectée par un diabète de type 1, et par six en cas d'antécédent familiaux et/ou personnels de pathologie thyroïdienne. « *The Endocrine Society* » en 2012 suggère que la présence de certains facteurs comme la race blanche (femmes caucasiennes ou asiatiques), l'âge maternel supérieur à 35 ans ou encore un poids supérieur à 90kg semblent être des facteurs associés à la survenue d'une hypothyroïdie pendant la grossesse. [5, 7]

1.3 ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE LA GLANDE THYROÏDE

La thyroïde constitue la plus volumineuse des glandes endocrines du corps humain. Sur le plan anatomique, elle est située à la base du cou. Elle pèse en moyenne 15 à 20g chez la femme adulte et son volume est variable en fonction de l'âge, du sexe, du morphotype et du statut iodé des sujets. [3, 4, 8]

Sur le plan histologique, le parenchyme thyroïdien est formé de lobules, eux-mêmes constitués de plusieurs follicules thyroïdiens. Le follicule correspond à l'unité fonctionnelle de la glande thyroïde. Il comprend deux types de cellules : les thyrocytes, qui représentent plus de 99% des cellules de la glande et qui sont responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes et les cellules claires (ou parafolliculaires) qui synthétisent et secrètent la thyro-calcitonine. Il s'agit de l'hormone hypocalcémiante intervenant dans la régulation du métabolisme calcique. [3]

Ainsi, la glande thyroïde constitue le siège de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes dans laquelle l'iode va jouer un rôle déterminant. En effet, l'iode constitue l'oligo-élément indispensable à cette synthèse : il va être absorbé à partir de l'alimentation, transporté par le sang et capté par les cellules folliculaires. Il sera ensuite oxydé sous l'action de la thyroperoxydase (TPO), puis incorporé à la thyroglobuline, ce qui donnera naissance aux précurseurs des hormones thyroïdiennes. Puis, en fonction des besoins de l'organisme, les hormones thyroïdiennes synthétisées seront soit stockées dans la thyroïde, soit elles seront libérées dans la circulation sanguine. Elles seront alors prises en charge par des protéines de transport dont la principale est la Thyroid Binding Globulin (TBG). A savoir que la majorité des hormones thyroïdiennes sécrétées est sous la forme T4 dite « *forme circulante* » alors que c'est la T3 qui est considérée comme la « *forme active* ». Ainsi, les protéines de transport vont permettre le maintien d'un taux d'hormones libres constant afin de protéger le corps de toute variation abrupte. [3, 4]

Dès lors, une régulation thyroïdienne apparaît comme nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme. C'est principalement l'axe hypothalamo-hypophysaire qui exerce cette fonction régulatrice par l'intermédiaire de deux hormones : la TRH (Thyrotropin-Releasing-Hormone sécrétée au niveau de l'hypothalamus) et la TSH (sécrétée par l'hypophyse). La TRH stimule la sécrétion de TSH qui elle-même va stimuler les sécrétions thyroïdiennes en augmentant le relargage de T3 et T4 dans la circulation sanguine. Ainsi, va s'exercer un véritable rétrocontrôle négatif de la part des hormones thyroïdiennes sur la TSH : toute augmentation de T3 et T4 va bloquer ou inhiber la sécrétion de la TSH et inversement.

La thyroïde sécrète des hormones qui vont permettre de régulariser l'ensemble des fonctions de l'organisme. En effet, les hormones thyroïdiennes jouent un rôle dans la maturation de l'organisme. Elles agissent sur le développement, la croissance et la différenciation de l'ensemble des tissus de l'organisme et en particulier du système nerveux central. Elles possèdent aussi de nombreuses actions au niveau du métabolisme (énergétique, lipidique, glucidique et protéique). Ces hormones sont donc indispensables à la vie. [3, 4]

2. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPOTHYROÏDIE PENDANT LA GROSSESSE

2.1 LES MODIFICATIONS THYROÏDIENNES PENDANT LA GROSSESSE

Au cours de la grossesse, il existe une adaptation physiologique de la fonction thyroïdienne. Sur le plan anatomique, l'aspect de la glande thyroïde se modifie : une augmentation d'environ 20 à 30% de son volume est observée chez la plupart des parturientes. Sur le plan physiologique, les modifications thyroïdiennes sont liées à l'état de gestation avec pour conséquence un hyperfonctionnement de la glande. Cela s'explique par plusieurs facteurs : l'augmentation de la synthèse des œstrogènes, l'augmentation de l'HCG, la diminution de la disponibilité en iode et l'activité de la désiodase placentaire de type III. [3, 4]

Dès le début du premier trimestre, le taux d'œstradiol dans le sang augmente de façon significative et physiologique entraînant une augmentation des taux circulants de la TBG. Cette élévation de la TBG pendant la grossesse s'accompagne d'une capacité accrue de liaison aux hormones thyroïdiennes entraînant une diminution du taux circulant d'hormones libres (T3I et T4I), spécifiquement entre 6 et 12 SA, puis la décroissance devient moins importante. De ce fait, un rétrocontrôle positif s'exerce sur l'axe hypothalamo-hypophysaire afin de stimuler l'activité thyroïdienne. Ainsi, pour s'adapter à ces modifications physiologiques, la thyroïde doit produire plus d'hormones thyroïdiennes afin que la TSH reste normale.

Par ailleurs, l'hormone Chorionique Gonadotrophine Humaine (HCG) sécrétée par les cellules trophoblastiques du placenta, possède une homologie structurale avec la TSH, lui conférant un effet thyroïdostimulant appelé « *TSH-like* ». En effet, elle va se lier aux récepteurs de la TSH entraînant une augmentation des taux de T4I et total corrélée à une baisse de la TSH par rétrocontrôle négatif. La sécrétion d'HCG atteint un pic maximal à la fin du premier trimestre de grossesse (entre 8 et 14 SA). Cela explique des taux de TSH se situant dans les limites inférieures de la normale au cours du premier trimestre de grossesse. Puis, avec l'évolution de la grossesse, les taux d'HCG vont diminuer puis se stabiliser permettant une augmentation de la concentration de TSH. À savoir que des taux élevés d'HCG peuvent entraîner une hyperthyroïdie transitoire responsable de ce que l'on appelle : « *hyperemesis gravidarum* » dont le symptôme principal correspond aux vomissements incoercibles. [3, 4]

De plus, au cours de la grossesse, la disponibilité en iode diminue du fait de plusieurs mécanismes. D'une part, la filtration glomérulaire de la femme enceinte augmente provoquant une perte iodée rénale non négligeable et ce, dès les premières semaines de la grossesse jusqu'au terme. De ce fait, le taux d'iode diminuant au niveau plasmatique induit une augmentation compensatoire de la clairance thyroïdienne et s'accompagne d'une élévation du captage en iode par la glande. D'autre part, et comme vu précédemment, la production des hormones thyroïdiennes est augmentée nécessitant des quantités d'iode plus importantes. Enfin, la glande thyroïde fœtale va devenir fonctionnelle à partir du deuxième trimestre. C'est à ce moment, qu'elle est capable de synthétiser ses propres hormones thyroïdiennes grâce à un apport iodé suffisant parvenant au fœtus par le placenta. Le fœtus étant incapable de fabriquer son propre stock en iode, c'est donc l'organisme maternel qui lui fournira l'apport en iode nécessaire. [3, 4, 9, 10]

Enfin, la croissance placentaire induit une synthèse accrue de la désiodase de type III. Cette enzyme placentaire provoque une dégradation périphérique de la T4I en reverse-T3 (T3I inverse), hormone dénuée d'activité biologique, expliquant l'augmentation du renouvellement de la T4I. La désiodase placentaire de type III permet de protéger le fœtus d'une éventuelle surexposition aux hormones thyroïdiennes maternelles. [5]

Ainsi, la grossesse induit des besoins accrus en hormones thyroïdiennes mais nécessite aussi un apport en iode suffisant. Ainsi, chez une femme ayant une glande thyroïde normale et des apports iodés suffisants, l'adaptation thyroïdienne va être rapide et précoce. A l'inverse, chez une femme présentant une glande thyroïde anormale et des apports iodés insuffisants, l'adaptation thyroïdienne ne parviendra pas à subvenir aux besoins augmentés et la patiente développera une hypothyroïdie. Ainsi, pour pallier à des apports iodés insuffisants, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande un apport quotidien de 200 à 250µg par jour chez la femme enceinte (et allaitante) quel que soit son statut iodé initial. [3, 5, 11,14]

2.2 LES ÉTIOLOGIES DE L'HYPOTHYROÏDIE

L'hypothyroïdie présente des étiologies multiples et variées.

Chez la femme en âge de procréer, la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie est la présence d'une pathologie auto-immune sous-jacente telle que la thyroïdite d'Hashimoto. Celle-ci se définit par la présence d'un goitre associé à un taux élevé d'anticorps anti-TPO : elle est responsable d'une destruction auto-immune graduelle de la thyroïde par la production d'auto-anticorps antithyroïdiens. [3, 4]

L'autre étiologie de l'hypothyroïdie fréquemment rencontrée est la carence iodée, définie à partir de l'excrétion urinaire en iode, exprimée en microgramme par litre. En effet, les besoins en iode varient en fonction de l'âge et de l'état physiologique de l'individu : chez la femme enceinte, les apports recommandés sont de 250µg par jour et on parlera de carence lorsque l'iodurie est inférieure à 150µg par litre. [3] Cependant, cette étiologie est souvent sous-estimée : elle peut être préexistante chez des femmes vivant dans des zones plus ou moins carencées ou alors survenir en début de grossesse chez des femmes ayant des apports insuffisants. De ce fait, la carence en iode reste un problème mondial de santé publique de par les conséquences qui lui sont associées : chez la mère, cette carence est responsable du syndrome d'hypothyroxinémie et de la formation d'un goitre. Et chez le fœtus, une carence en iode modérée est associée à un risque significatif d'anomalies du développement psychomoteur et/ ou d'altérations des fonctions cognitives ou encore d'anomalies du développement neurologique. Ainsi, les conséquences seront d'autant plus graves que la carence est importante. [3, 4]

De plus, et de manière plus rare, peut survenir une thyroïdite du post-partum, dans les six mois de celui-ci, s'accompagnant soit d'une hypothyroïdie transitoire, soit définitive. L'hypothyroïdie peut également apparaître suite à une intervention chirurgicale notamment après une thyroïdectomie totale ou encore après une radiothérapie à l'origine d'une destruction de la glande par irradiation. Enfin, d'autres causes expliquent aussi la survenue d'une hypothyroïdie notamment une cause iatrogène consécutive à la prise de certains médicaments. [1, 2, 3, 4]

2.3 LES COMPLICATIONS OBSTETRIQUES ET FŒTALES

Au cours de la grossesse, l'insuffisance thyroïdienne est fréquemment rencontrée et de nombreuses complications materno-fœtales lui sont associées en absence de diagnostic ou de traitement. Qu'il s'agisse d'une hypothyroïdie clinique ou infra clinique, trois types de complications ont été rapportées : obstétricales (risque d'anémie, diabète gestationnel, hypertension artérielle gravidique et pré-éclampsie, décollement placentaire, hématome rétro-placentaire, accouchement prématuré ou encore hémorragie du post-partum), fœtales (risque de prématurité, retard de croissance intra-utérin, détresse respiratoire néonatale, anomalies congénitales, mort fœtale in utero et périnatale ou encore risque d'admission en unité de soins intensifs) et néonatales (risque d'anomalies du développement cérébral fœtal responsable de troubles intellectuel chez l'enfant). [4, 5, 8, 11, 12]

Chez la mère, les études de Casey publiées en 2005 et 2007 montrent que l'hypothyroïdie est associée à un risque de diabète gestationnel multiplié par une fois et demi, un risque de décollement trophoblastique ou d'hématome rétro-placentaire trois fois plus important. Par ailleurs, le risque d'accouchement prématuré ou d'admission en soins intensifs néonataux est deux à trois fois plus élevé. [15-16] De plus, il est important de préciser que l'hypothyroïdie est associée à une augmentation du risque d'infertilité. En effet, l'article de Poppe montre que l'hypothyroïdie auto-immune est responsable d'endométrieose et du syndrome des ovaires poly-kystiques, aboutissant à une diminution ou une absence de la fertilité. [5, 6, 17]

Chez l'enfant, les conséquences seront d'autant plus graves que le déficit en hormones thyroïdiennes chez la mère est précoce et qu'il est déjà présent au premier trimestre de la grossesse, c'est-à-dire à un moment où la thyroïde fœtale n'est pas encore fonctionnelle. Ainsi, le premier trimestre constitue une fenêtre critique où l'hypothyroïdie va interférer avec le développement normal du cerveau fœtal favorisant l'apparition de complications neurologiques tel qu'un déficit intellectuel plus ou moins sévère avec apparition d'un retard psychomoteur vers les 10 mois de vie de l'enfant dans la majorité des études. Un quotient intellectuel (QI) diminué de quatre à sept points par rapport aux enfants nés de mères euthyroïdiennes est observé. [4, 5, 8, 11, 12] Selon l'étude d'Haddow et Al, cette baisse du QI est associée à une diminution modérée mais significative des performances cognitives, ainsi qu'à une baisse de la capacité d'apprentissage. De plus, un défaut de maturation osseuse caractérisée par un chevauchement des os du crâne fœtal peut aussi être observé en cas d'hypothyroïdie maternelle. [18]

Enfin, un déficit maternel en hormones thyroïdiennes contribue également au risque de survenue d'un goitre fœtal, souvent décelé par une échographie anténatale. Ce goitre est associé à un hydramnios, une hyper-extension du cou, une obstruction de la trachée et de l'œsophage responsable d'une détresse respiratoire voire d'un décès néonatal. Dès lors, un traitement sera mis en place par injection de T4I en intra-amniotique puis un relais par voie orale à la naissance. [4]

Pour conclure, il est à noter que la présence d'une hypothyroïdie avérée (ou clinique) et non traitée semble majorer la survenue des complications. Alors que les retentissements de l'hypothyroïdie fruste (ou infra clinique) sur le déroulement de la grossesse semblent plus difficiles à évaluer en raison des valeurs seuils de TSH qui diffèrent selon les études. [12]

3. PRISE EN CHARGE DE L'HYPOTHYROIDIE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

3.1 LE DEPISTAGE

Les dernières lignes directives établies par l'ATA en 2017 précisent que le dépistage universel du dysfonctionnement thyroïdien, avant ou pendant la grossesse, reste controversé. C'est pourquoi, à l'heure actuelle, les recommandations sont en faveur d'un dépistage ciblé reposant sur l'identification de toutes femmes enceintes dites « *à haut risque* » de maladie thyroïdienne. [19]

Ainsi, les médecins gynécologues-obstétriciens ainsi que les sages-femmes recherchent, chez toutes les femmes enceintes, par l'intermédiaire d'une anamnèse rigoureuse au cours de la première visite prénatale, des facteurs de risques. Ils peuvent prendre la forme d'antécédents personnels de dysthyroïdie (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie), de signes ou symptômes « évocateurs » de dysfonctionnement thyroïdien, une positivité connue des anticorps thyroïdiens ou la présence d'un goitre, d'antécédents d'irradiation de la tête ou du cou ou une chirurgie thyroïdienne antérieure, un âge maternel supérieur à 30 ans, la présence d'une maladie auto-immune tel que un diabète de type 1, d'antécédents de perte de grossesse, d'accouchement prématuré ou d'infertilité, d'antécédents de grossesses multiples (supérieure à 2), d'antécédents familiaux de maladie thyroïdienne auto-immune ou de dysfonctionnement thyroïdien, une obésité morbide (IMC supérieure à 40kg/m²), une utilisation d'amiodarone ou de lithium ou l'administration récente de contraste iodé radiologique, un lieu d'habitation en zone connue d'insuffisance iodée modérée à sévère. [19]

Or, en période de gestation, le facteur de risque « *symptômes évocateurs* » est difficile à évaluer du fait de la pauvreté des signes cliniques spécifiques pouvant être confondus avec ceux de la grossesse, notamment asthénie, rétention hydrique, constipation, crampes musculaires. Cependant, l'apparition de manifestations plus spécifiques à la pathologie comme une bradycardie, prise de poids rapide, alopecie, sécheresse cutanée, goitre viendront orienter le diagnostic. [3] C'est pourquoi, toute femme enceinte identifiée comme étant « *à risque* » de dysfonction thyroïdienne bénéficiera de tests biologiques sanguins qui permettront d'en confirmer le diagnostic. Pour cela, un dosage de la concentration sérique en TSH sera réalisé en première intention. Si le taux de TSH est élevé, le diagnostic d'hypothyroïdie sera porté et nécessitera, un dosage sérique de seconde intention, à savoir le dosage de la concentration en T4I ainsi que des anticorps anti-TPO afin de préciser le type d'hypothyroïdie, clinique ou infra clinique. [19]

Mais, à ce jour, le dépistage ciblé présente des limites dans son efficacité et se pose la question d'un dépistage systématique pendant la grossesse au vu des retentissements non négligeables engendrés par une hypothyroïdie. En effet, comme vu précédemment, il existe une difficulté à identifier les patientes dites « *à risque* » : selon des études récentes, 30 à 80% des patientes affectées par une dysfonction thyroïdienne auraient été négligées et n'auraient donc pas été dépistées. [33, 34] En effet, les femmes enceintes sont majoritairement affectées par une hypothyroïdie infra clinique pauci-symptomatique difficilement identifiable en ne se basant que sur les facteurs de risque établis par les sociétés savantes. Ainsi, près d'un tiers des femmes souffrant d'hypothyroïdie pendant la grossesse risque d'être méconnu. [12]

Toutes ces données semblent être en faveur de la mise en place d'un dépistage universel de l'insuffisance thyroïdienne chez la femme enceinte qui permettrait, selon les recommandations de l'ATA 2017, de dépister et de traiter toutes les femmes atteintes d'hypothyroïdie clinique, mais aussi d'identifier et de traiter de manière sélective celles atteintes d'hypothyroïdie infra clinique, et d'établir une surveillance étroite et appropriée des femmes euthyroïdiennes présentant une auto-immunité thyroïdienne isolée. [19] Or, le manque d'essais contrôlés randomisés à ce sujet apportant une preuve tangible sur la réduction des répercussions materno-fœtales, tend à maintenir pour le moment un dépistage ciblé. [3, 12] Les recommandations actuelles établies par les sociétés savantes telles que la « Haute Autorité de Santé 2007 », « The Endocrine Society 2012 », « The European Thyroid Association 2014 », « The ATA 2017 » prévalent. Elles permettent de guider la pratique des soignants, qui devront toujours garder un jugement clinique individuel et prendre en compte la patiente dans sa globalité, tout en évaluant la balance bénéfice – risque d'une intervention. [7, 13, 19, 20]

3.2 LE TRAITEMENT

Comme vu précédemment, l'hypothyroïdie clinique ou infra clinique est associée à des conséquences obstétricales et fœtales défavorables. C'est pourquoi, il est recommandé de dépister précocement les femmes dites « à haut risque », afin de mettre en place une supplémentation médicamenteuse, à un moment où le fœtus est dépendant des hormones thyroïdiennes maternelles.

Le traitement substitutif de choix utilisé est la Lévothyroxine® (ou T4I). Il s'agit d'une hormonothérapie substitutive obtenue à partir d'hormones thyroïdiennes de synthèse permettant un apport supplémentaire en T4, qui sera ensuite métabolisé au niveau placentaire en T3 active. Ce traitement a pour objectif de maintenir un état euthyroïdien, c'est-à-dire un taux de TSH dans la moitié inférieure de la plage de référence spécifique à la grossesse. Il nécessite de prendre en compte le poids de la patiente mais aussi l'étiologie de l'hypothyroïdie, deux paramètres pouvant influencer sur les besoins en hormones thyroïdiennes. [5] En France, différentes formes pharmaceutiques sont disponibles commercialisées sous les noms de LEVOTHYROX®, L-THYROXINE®, THYROFIX® ou T-CAPS® et bien d'autres encore [21].

Les dernières recommandations établies par l'ATA 2017 sont l'administration de T4I par voie orale comme traitement de référence de l'hypothyroïdie, en privilégiant la prise le matin et à distance de toute substance pouvant gêner son absorption (telle qu'une prise de fer, antiacides locaux, pansements gastro-intestinaux). [5]

- Chez les femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie clinique connue en période pré-conceptionnelle et déjà supplémentées : il conviendra d'augmenter la dose de T4I de 30 à 50% dès les premiers jours de la grossesse en raison de l'augmentation accrue des besoins en hormones thyroïdiennes dès 4 à 6 semaines de gestation (selon les mécanismes physiopathologiques détaillées au paragraphe 2.1). Il convient d'informer ces femmes de la demande accrue en T4I pendant la grossesse et donc de les sensibiliser à informer rapidement le soignant qui assure leur suivi dès leur désir ou confirmation de grossesse afin de mettre en place une prise en charge adaptée. [3, 4, 5, 19]
- Chez les femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie infra-clinique séropositives aux anticorps anti-TPO avec une concentration de TSH supérieure à la plage de référence spécifique à la grossesse mais aussi chez les femmes séronégatives aux anticorps anti-TPO avec une concentration de TSH

supérieure à 10mUI/L. En revanche, le traitement n'est pas recommandé pour les femmes séronégatives aux anticorps anti-TPO avec une concentration de TSH normale. [3, 19]

Ainsi, l'instauration d'un traitement substitutif chez les femmes atteintes d'hypothyroïdie clinique ou infra clinique ou celles présentant un risque de développer une hypothyroïdie (patientes euthyroïdiennes positives aux anticorps anti-TPO, patientes ayant subi une post-hémithyroïdectomie, patientes traitées par iode radioactif) nécessite une surveillance par des dosages biologiques sanguins réguliers. À savoir, un dosage de la concentration sérique de TSH toutes les quatre semaines jusqu'à 16 à 20 semaines de gestation et au moins une fois vers 30 semaines de gestation, selon les recommandations de l'ATA en 2017, pour permettre un ajustement optimal du traitement afin de maintenir un taux de TSH dans les plages de référence spécifique au trimestre de la grossesse. Ainsi, une TSH élevée devra faire augmenter la dose de T4I et inversement en cas de TSH diminuée. Un changement de posologie nécessitera un délai de 30 jours avant un nouveau contrôle de la fonction thyroïdienne. [4, 5, 19]

Il existe une particularité en ce qui concerne la surveillance de l'hypothyroïdie clinique connue diagnostiquée avant la grossesse : en effet, les recommandations de l'ATA 2017, précisent qu'il est nécessaire d'effectuer un dosage sérique de la TSH avant la conception et que la dose de T4I doit être ajustée afin d'obtenir un taux de TSH compris entre la limite inférieure et 2,5mUI/L. Un moyen pour y parvenir consiste à administrer deux comprimés supplémentaires par semaine à la posologie quotidienne actuelle de la patiente. [19]

Cependant, les recommandations concernant le traitement de l'hypothyroïdie infra clinique divergent selon les sociétés savantes. Certaines organisations professionnelles ne recommandent pas de traiter les femmes enceintes présentant une hypothyroïdie infra clinique, du fait d'un manque d'études contrôlées randomisées prouvant les bénéfices de ce traitement, comme c'est le cas pour « *The American College of Obstetrics and Gynecology 2002* ». [3] Et d'autres, comme « *The Endocrine Society 2012* », recommande le traitement par T4I chez les femmes enceintes présentant une hypothyroïdie infra clinique qu'elles soient positives ou négatives aux anticorps anti-TPO. [7] L'ETA 2014 recommande, quant à elle, le traitement par T4I chez celles souffrant d'hypothyroïdie infra clinique et séropositives aux anticorps anti-TPO. [20] Enfin, l'ATA 2017 recommande de traiter les femmes enceintes présentant une hypothyroïdie infra clinique associée à des anticorps anti-TPO positifs ou celles présentant des anticorps anti-TPO négatifs avec une TSH supérieur à 10mUI/L. [19] En revanche, pour ce qui concerne le traitement de l'hypothyroïdie clinique et au vu des données disponibles, l'ensemble des sociétés savantes semblent unanimes dans l'intérêt d'initier le traitement substitutif. [3, 4, 7, 19, 20]

A l'heure actuelle, les recommandations ne sont pas uniformes ce qui rend la prise en charge variable en termes de dépistage, diagnostic et traitement. D'où l'importance d'établir des recommandations claires pour faciliter la prise en charge de ces femmes.

3.3 LA PLACE DE LA SAGE-FEMME

Le métier de sage-femme est une profession médicale à compétences définies : c'est en ce sens que leur champ d'interventions auprès des femmes et des nouveau-nés en bonne santé a été établi par le code de santé publique. Selon l'article L4151-1 du CSP : « *L'exercice de la profession de sage-femme comporte la pratique des actes nécessaires au diagnostic, à la surveillance de la grossesse, à la préparation psychoprophylactique à l'accouchement, à la surveillance et à la pratique de l'accouchement, des soins postnataux en ce qui concerne la mère et l'enfant, sous réserve de faire appel à un médecin en*

cas de pathologie et de respecter les modalités fixées par le code de déontologie de la profession de sage-femme ». Spécialiste de la physiologie, la sage-femme adresse ses patientes à un médecin lorsqu'elle décèle une pathologie : « *en cas de pathologie maternelle, fœtale ou néonatale pendant la grossesse, l'accouchement ou les suites de couches, et en cas d'accouchement dystocique, la sage-femme doit faire appel à un médecin* » selon l'article L4151-3 du CSP. [22, 23, 24]

Les sages-femmes sont souvent les premiers professionnels de santé à constater l'existence d'une grossesse et à en assurer la prise en charge. Elles vont accompagner les femmes dans une période où s'entremêlent doutes et inquiétudes. Ainsi, à chaque consultation, la sage-femme devra être à l'écoute de la femme enceinte et du couple, elle devra mener une anamnèse rigoureuse ainsi qu'un examen clinique afin de dépister la survenue d'une pathologie. Elle sera libre de prescrire des examens paracliniques qui permettront de confirmer ou non le diagnostic : dès lors, elle devra référer la situation à un médecin. [25]

La loi précise que « *les sages-femmes peuvent pratiquer les soins prescrits par un médecin en cas de grossesse ou de suites de couches pathologiques* » selon l'article L4151-3 du CSP. [23] La sage-femme pourrait, avec l'accord du médecin, poursuivre le suivi obstétrical. Or, toute la complexité de décider du moment auquel il est nécessaire de transmettre sa patiente, réside dans la difficulté voire l'impossibilité à préciser la frontière entre physiologie et pathologie. Ainsi, en fonction des éléments anamnestiques et cliniques mais aussi des critères de gravités de la pathologie recueillis, la sage-femme décidera d'orienter sa patiente vers un obstétricien.

Dans le cadre de l'hypothyroïdie précédent ou apparue pendant la grossesse, il existe un suivi complémentaire de la pathologie thyroïdienne où la patiente bénéficiera d'un suivi en alternance, associant une sage-femme et un endocrinologue. Le médecin décidera de l'instauration d'un traitement et la consultation menée avec la sage-femme aura pour objectif de renouveler le traitement ainsi que d'évaluer l'évolution de la pathologie.

Pour finir, la profession de sage-femme nécessite un niveau de connaissance avérée de la physiologie afin de savoir repérer le moment où la grossesse tend vers la pathologie. [25, 26]

PARTIE II

1. MÉTHODOLOGIE

1.1 PROBLÉMATIQUE

Au fil de mes stages en tant qu'étudiante sage-femme, j'ai pu constater que les dysfonctionnements thyroïdiens étaient fréquents au cours de la grossesse. Ainsi, après analyse de la littérature, nous avons décidé de nous interroger sur les conséquences et la prise en charge de l'hypothyroïdie pendant la grossesse. De là est née cette problématique : « *en quoi le dépistage précoce de l'hypothyroïdie par la sage-femme a un impact sur la prise en charge des gestantes ?* »

1.2 LES OBJECTIFS

1.2.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude a été de faire un état des lieux des connaissances sur le dépistage précoce de l'hypothyroïdie lors de la grossesse.

1.2.2 Objectif secondaire

Les objectifs secondaires de cette étude ont été de décrire les modalités d'appel du dépistage ainsi que d'expliquer la prise en charge en cas d'hypothyroïdie lors du dépistage précoce.

1.3 LES HYPOTHÈSES

La première hypothèse de cette étude a été la suivante : l'hypothyroïdie a un impact néfaste sur le pronostic de la grossesse. La seconde a été : l'hypothyroïdie a un impact néfaste sur le pronostic du fœtus. Et, enfin la troisième hypothèse a été : la recherche de la pathologie thyroïdienne n'est pas systématique lors d'une grossesse.

1.4 LES CRITÈRES

1.4.1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de cette étude a été : le nombre de complications de la grossesse associé à l'hypothyroïdie.

1.4.2 Critères de jugement secondaire

Les critères de jugement secondaires de cette étude ont été : le nombre de complications fœtales ainsi que le nombre de dosage de la TSH réalisé chez les femmes enceintes ayant des facteurs de risque d'hypothyroïdie.

1.4.3 Critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion

L'étude a inclus des articles portant sur l'hypothyroïdie chez la femme enceinte et exclu ceux ne se rapportant pas au sujet. Pour ce faire, la sélection des articles de ce travail de recherche a été réalisée selon le diagramme de flux PRISMA. Différents moteurs de recherche ont été utilisés notamment PubMed, EM-consulte, la Cochrane et National Center for Biotechnology Information (NCBI) afin de trouver des articles se rapportant à la problématique de l'étude. De plus, cette recherche d'articles sur les différentes bases de données s'est appuyée sur neuf mots clés tels que : hypothyroïdie, grossesse, dépistage, femmes enceintes, dysfonctionnement thyroïdien, traitement, diagnostic, complications fœtales et sage-femme.

Au total, 28 articles ont pu être consultés en texte intégral. En effet, l'accès à l'intégralité des articles, et non seulement au résumé, a constitué une des principales difficultés dans la recherche des études scientifiques au sein de ce travail de recherche. Parmi ces 28 articles choisis, 15 ont été sélectionnés en fonction de leur intérêt et de leur pertinence par rapport au sujet de l'étude. Enfin, une analyse détaillée de chaque article tenant compte à la fois de leur apport concernant la problématique de l'étude mais aussi de leur structure aux normes IMReD, a permis de sélectionner 10 articles et d'en exclure 3 en raison de leur ancienneté de publication et de leur faible apport au sujet de cette revue. Cette étude a donc inclus 8 articles scientifiques datant de 2010 à 2017.

2. PRÉSENTATION DES ÉTUDES SÉLECTIONNÉES

2.1 ÉTUDE A

« Prevalence of Overt and Subclinical Thyroid Dysfunction Among Pregnant Women and Its Effect on Maternal and Fetal Outcome »

« Prévalence de la dysfonction thyroïdienne manifeste et subclinique chez la femme enceinte et son effet sur le devenir maternel et fœtal »

Cette étude a été réalisée par Ajmani S.N, Aggarwal D, Bhatia P et Al, entre mars 2012 et mars 2013 à l'hôpital Kasturba en Inde, incluant 400 femmes enceintes en bonne santé, n'ayant aucun antécédent médical, présentant une grossesse unique entre 13 et 26 semaines de gestation. Un dosage de la TSH a été effectué chez toutes les patientes incluses dans l'étude en se basant sur les seuils de référence définis par les directives « *The American Thyroid Association 2011* ». En cas de TSH perturbée, un dosage de T4I et d'anticorps anti-TPO a été effectué. A cette issue, les patientes ont été réparties en 5 groupes et celles présentant un dysfonctionnement thyroïdien se sont vues initier un traitement.

2.1.1 Objectifs

L'objectif principal de cette étude a été de déterminer la prévalence actuelle de la dysfonction thyroïdienne chez la femme enceinte en bonne santé et d'étudier l'impact du dysfonctionnement thyroïdien sur les résultats maternels et fœtaux. Pour cela, le logiciel SPSS ainsi que les tests de Fischer et le test t de Student ont été utilisés pour les analyses statistiques.

2.1.2 Résultats

Parmi les 400 patientes incluses dans cette étude, 53 ont présenté une fonction thyroïdienne perturbée amenant à une prévalence de 13,25% dont 12% d'hypothyroïdie répartie en 3% d'hypothyroïdie manifeste et 9% d'hypothyroïdie infra-clinique. Puis, après analyse des caractéristiques maternelles, les résultats ont montré une corrélation entre un indice de masse corporelle élevé et la survenue d'une hypothyroïdie : l'IMC moyen était de 22,88 pour les femmes euthyroïdiennes contre 24,58 pour celles souffrant d'hypothyroïdie manifeste ($p < 0,05$).

Ensuite, un lien significatif entre une hypothyroïdie et la survenue de complications maternelles a été rapporté : les femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie manifeste ont présenté plus de risque de décollement placentaire (16,6% contre 0,8% et $p = 0,009$) et celles souffrant d'hypothyroïdie subclinique ont présenté un risque plus élevé de pré-éclampsie (22,3% contre 7,8% et $p = 0,010$) en comparaison aux femmes euthyroïdiennes. Cette étude a aussi montré que le taux de césarienne était significativement plus élevé chez les patientes atteintes d'une hypothyroïdie manifeste que chez les patientes euthyroïdiennes (41,6% contre 17,1% et $p = 0,0031$) dont l'indication la plus fréquente était la détresse fœtale.

De plus, un autre lien significatif a été mis en évidence notamment entre une hypothyroïdie maternelle et la survenue de complications fœtales : les femmes enceintes souffrant d'hypothyroïdie manifeste ont présenté plus de risque d'avortements spontanés (16,6% contre 2,39% et $p = 0,054$), de naissance prématurée (33,3% contre 5,8% et $p = 0,04$), de faible poids de naissance (50% contre 12,11% et $p < 0,05$), de retard de croissance intra-utérin (25% contre 4,9% et $p = 0,02$) et de mort fœtale (16,6% contre 1,7% et $p = 0,024$) que chez celles euthyroïdiennes. Alors que chez les femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie subclinique, la seule complication fœtale statistiquement significative, en comparaison aux femmes enceintes euthyroïdiennes, était la naissance prématurée (25% contre 5,8% et $p = 0,02$). Enfin, cette étude s'est intéressée au score d'APGAR des nouveau-nés de mères souffrant d'hypothyroïdie et les résultats ont montré que 37,5% des nouveau-nés de mère hypothyroïdienne manifeste ont présenté un score d'APGAR inférieur à 7 à 1 minute de vie contre 5,4% des nouveau-nés de mère euthyroïdienne ($p = 0,0088$).

2.1.3 Conclusion

Pour conclure, cette étude a rapporté une prévalence importante des troubles thyroïdiens avec une majorité de femmes enceintes souffrant d'hypothyroïdie infra-clinique. Or, l'étude a montré que la présence d'une hypothyroïdie, qu'elle soit manifeste ou subclinique, est associée à des conséquences défavorables tant pour la mère que le fœtus. D'où l'intérêt à encourager le dépistage systématique chez la femme enceinte ou désireuse de l'être afin de prévenir les effets indésirables maternels et fœtaux. [27]

2.2 ÉTUDE B

« Effects of Subclinical Hypothyroidism on Maternal and Perinatal Outcomes during Pregnancy : A Single-Center Cohort Study of a Chinese Population »

« Les effets de l'hypothyroïdie subclinique sur les résultats maternels et périnataux pendant la grossesse : une étude de cohorte monocentrique d'une population chinoise »

Cette étude prospective a été réalisée par Chen L.M, Du W.J, Dai J et Al entre février 2009 et février 2012, dans le troisième hôpital affilié à l'Université de médecine de Whenzhou en Chine. Au total, 8012 femmes enceintes ont été inscrites dans l'étude après avoir réalisé un dosage de la fonction thyroïdienne interprété selon les valeurs de référence locale spécifique au trimestre.

2.2.1 Objectifs

L'objectif principal de cette étude a été d'évaluer les effets de l'hypothyroïdie subclinique sur les issues maternelles et périnatales pendant la grossesse. Pour cela, le logiciel SPSS 16.0 a été utilisé pour les analyses statistiques. Le test t de Student et le test du Khi² ont été utilisés pour comparer les données. La valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

2.2.2 Résultats

Au total, 8012 femmes enceintes ont été incluses dans l'étude dont 371 femmes souffrant d'hypothyroïdie subclinique et 7641 femmes euthyroïdiennes. L'étude a analysé les concentrations de TSH et de T4I chez les patientes atteintes d'hypothyroïdie subclinique définie comme des taux de TSH se situant en dehors des plages de références et des taux de T4I normaux tout au long de la grossesse. Suite à cela, les résultats ont mis en évidence de façon significative que les femmes enceintes présentant une hypothyroïdie subclinique avaient un risque plus élevé d'hypertension artérielle gestationnelle (3,504%

contre 1,819% et $p = 0,020$) et de rupture prématurée des membranes (8,625% contre 4,973% et $p = 0,002$) par rapport à celles euthyroïdiennes. De plus, en tenant compte des facteurs de risque possible, la présence d'une hypothyroïdie subclinique multiplierait par deux le risque d'hypertension artérielle gestationnelle ($\chi^2 = 7,345$; OR ajusté = 2,243 ; IC à 95% [1,251-4,024]) et par six le risque de rupture prématurée des membranes ($\chi^2 = 72,102$; OR ajusté = 6,014 ; IC à 95% [3,975-9,099]).

Il en a été de même pour les nouveau-nés de ces femmes, exposés à un risque plus important de retard de croissance intra-utérin (2,965% contre 1,008% et $p < 0,001$) et d'insuffisance pondérale (4,582% contre 1,885% et $p < 0,001$) par rapport aux nouveau-nés de mères euthyroïdiennes. Après ajustement des facteurs de risque possible, les résultats ont montré que la présence d'une hypothyroïdie subclinique multiplierait par trois le risque de retard de croissance intra-utérin ($\chi^2 = 13,272$; OR ajusté = 3,336 ; IC à 95% [1,745-6,377]) et par trois le risque de faible poids à la naissance ($\chi^2 = 13,558$; OR ajusté = 2,919 ; IC à 95% [1,650-5,163]). Un taux de malformation a aussi été observé chez 28 fœtus et nourrissons avec une proportion significativement plus élevée dans le groupe d'enfant nés de mère hypothyroïdienne subclinique que dans celui d'enfant nés de mère euthyroïdienne (1,078% contre 0,314% et $p < 0,05$).

De plus, l'étude s'est intéressée au moment du dépistage de ces femmes atteinte d'hypothyroïdie sur les répercussions maternelles et périnatales. Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour les patientes dépistées au premier trimestre. En revanche, celles dépistées au second trimestre ont montré un taux plus élevé de mortinatalité (3,704% contre 0,155% et $p = 0,006$) ainsi que de malformations (3,704% contre 0,425% et $p = 0,028$) comparé aux femmes euthyroïdiennes. Et pour les patientes atteintes d'hypothyroïdie subclinique dépistées au troisième trimestre, les résultats ont démontré une incidence significativement plus élevée de rupture prématurée des membranes (10,448% contre 6,055% et $p = 0,004$), de retard de croissance intra-utérin (4,104% contre 1,080% et $p < 0,001$) ainsi que de faible poids de naissance (5,970% contre 2,111% et $p < 0,001$) par rapport au groupe de patiente euthyroïdienne.

2.2.3 Conclusion

Pour conclure, cette étude a mis en évidence un lien entre l'hypothyroïdie subclinique et les issues défavorables maternelles et périnatales. En effet, une femme enceinte souffrant d'une hypothyroïdie subclinique a présenté un risque accru d'hypertension artérielle gestationnelle et de rupture prématurée des membranes. Il en a été de même pour les nouveau-nés de ces mères qui ont présenté un risque de retard de croissance intra-utérin ainsi qu'un faible poids à la naissance. Ces conséquences ont soulevé, ainsi, la question d'un dépistage de routine de la fonction thyroïdienne afin d'améliorer les résultats maternels et périnataux. [28]

2.3 ÉTUDE C

« Maternal Thyroid Function during Early Pregnancy and Cognitive Functioning in Early Childhood : The generation R Study »

« Fonction thyroïdienne maternelle au début de la grossesse et fonctionnement cognitif pendant la petite enfance : étude de la génération R »

Cette étude de cohorte a été réalisée par Henrichs J, Bongers-Schokking J.J, Schenk J.J et Al, aux Pays-Bas, sur tous les enfants nés entre avril 2002 et janvier 2006, incluant au total 3659 enfants et leurs mères. Pour ce faire, un dosage de la TSH et de la T4I a été réalisé en début de grossesse chez toutes les patientes : les taux ont été interprétés selon les recommandations « *The Endocrine Society*

2007 » et selon les plages de référence du laboratoire pour les femmes non enceintes. Les termes d'hypothyroxinémies maternelles légères et sévères ont été définis selon les auteurs comme des taux de TSH normaux associés à des concentrations de T4I inférieures au 10^{ème} percentile et inférieures au 5^{ème} percentile respectivement. Et enfin, une évaluation du développement cognitif verbal et non verbal des enfants a été effectuée selon trois mesures réalisées par les parents.

2.3.1 Objectifs

L'objectif principal de cette étude a été d'étudier si les faibles concentrations en T4I chez la femme enceinte présentant des taux de TSH normaux ont affecté négativement le développement cognitif de la progéniture. Pour cela, des équations d'estimations généralisées ont été utilisées pour évaluer l'étude du langage et la tendance P a été calculée pour tester la relation dose – réponse de T4I.

2.3.2 Résultats

Au total, 8,5% des mères ont présenté une hypothyroxinémie légère et 4,3% ont présenté une hypothyroxinémie sévère. Ainsi, les résultats de cette étude ont montré de manière significative que les nouveau-nés de mères souffrant d'hypothyroxinémie sévère ont été plus susceptibles d'avoir une concentration faible en T4I (19,9mUI/L contre 21,0mUI/L et $p = 0,017$) que les nouveau-nés de mères euthyroïdiennes. Puis, l'étude s'est intéressée à l'association entre la fonction thyroïdienne maternelle en début de grossesse et un retard de langage expressif aux différents âges : les résultats ont souligné qu'un taux de T4I plus élevé a prédit un risque plus faible de retard du langage expressif à 30 mois. En effet, cette étude a montré qu'une hypothyroxinémie légère a été significativement liée à un retard du langage expressif (OR 1,44 ; IC à 95% [1,09-1,91] ; $p = 0,010$), tout comme la présence d'une hypothyroxinémie sévère qui a prédit une probabilité plus importante de retard du langage expressif à 18 et 30 mois ainsi qu'à tous les âges (OR 1,80 ; IC à 95% [1,24-2,61], $p = 0,002$). De plus, un autre lien significatif entre une T4I basse maternelle et un retard cognitif non verbal à 30 mois a été souligné, montrant qu'une hypothyroxinémie sévère a prédit un risque plus élevé de retard cognitif à 30 mois (OR 2,03 ; IC à 95% [1,22-3,39], $p = 0,007$). Enfin, cette étude a mis en évidence une relation dose – réponse significative entre la concentration de T4I et le retard de langage expressif (OR 1,30 ; IC95% [1,09-1,55] ; $p = 0,003$).

2.3.3 Conclusion

Pour conclure, cette étude a montré que l'hypothyroxinémie maternelle a été un facteur de risque de retard cognitif chez l'enfant indépendamment du niveau de TSH : en effet, une concentration faible en T4I a affecté le développement du cerveau fœtal et a été à l'origine de troubles neuro-développementaux. Ce constat a soulevé la question d'un dépistage systématique de la fonction thyroïdienne et notamment de la T4I dès le début de la grossesse afin de prévenir les retards cognitifs de l'enfant. [29]

2.4 ÉTUDE D

«Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy : results of a European survey»

« Traitement et dépistage de l'hypothyroïdie pendant la grossesse : résultats d'une enquête européenne »

Cette enquête européenne a été réalisée par Vaidya B, Hubalewska-Dydejczyk A, Laurberg P et Al, au cours de l'année 2010 – 2011, par l'intermédiaire de questionnaire électronique envoyé aux 605 membres de l'Association Européenne de la Thyroïde (ETA).

2.4.1 Objectifs

L'objectif principal de cette enquête a été d'étudier les pratiques actuelles en matière de traitement et de dépistage de l'hypothyroïdie pendant la grossesse en Europe.

2.4.2 Résultats

Au total, 190 réponses provenant de pratiquants exerçant au sein de l'Union Européenne ont été analysées dans cette étude et ont mis en évidence une grande variabilité dans les pratiques cliniques des répondants. En effet, en ce qui concerne le traitement de l'hypothyroïdie : 46% des répondants ont recommandé une dose complète de T4I (100-125µg/j) contre 6% qui ont recommandé une petite dose de T4I (25-50µg/j) après un premier diagnostic d'hypothyroïdie manifeste en début de grossesse. Il en a été de même concernant l'ajustement de la dose de T4I chez une femme hypothyroïdienne planifiant une grossesse : 50% des répondants ont recommandé à la femme d'augmenter la dose de T4I dès confirmation de sa grossesse et 43% ont préféré doser la fonction thyroïdienne avant d'ajuster la dose. En revanche, l'étude a démontré un objectif commun à tous les répondants, celui de maintenir une TSH < 2,5mUI/L au premier trimestre et une TSH < 3mUI/L au deuxième et troisième trimestre.

De plus, les résultats de cette étude ont montré une certaine hétérogénéité concernant le dépistage de l'hypothyroïdie pendant la grossesse : 42% des répondants ont réalisé un dépistage systématique de la fonction thyroïdienne chez toutes les femmes enceintes, 43% ont réalisé un dépistage ciblé uniquement chez les femmes enceintes à haut risque (antécédents personnels de pathologie thyroïdienne et/ou pathologies auto-immunes, antécédents de maladie thyroïdienne chez des parents au premier degré, présence d'un goitre, antécédent d'irradiation cervicale, antécédent de chirurgie thyroïdienne, obésité, antécédent familial de pathologies auto-immune, antécédent de fausse couche, d'infertilité, notion d'alimentation insuffisante en iode) et 17% n'ont pas effectué de dépistage. Enfin, l'étude a souligné aussi des divergences selon les répondants concernant le moment choisi pour réaliser le dépistage de l'hypothyroïdie mais aussi les tests et critères utilisés dans l'initiation du traitement et de la surveillance.

2.4.3 Conclusion

Pour conclure, cette enquête a révélé une variation considérable concernant les pratiques cliniques des répondants dans le traitement et le dépistage de l'hypothyroïdie maternelle pendant la grossesse en Europe témoignant d'un manque de consensus. Le seul objectif commun à l'ensemble des répondants mis en avant, au sein de l'enquête, a été celui de maintenir une concentration en TSH et T4I dans les plages de référence recommandées par les directives de l'Endocrine Society de 2007 ainsi que celles de l'ATA 2011. [30]

2.5 ÉTUDE E

« Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism : US national assessment »

« Le traitement hormonal thyroïdien chez les femmes enceintes souffrant d'hypothyroïdie infra-clinique : une évaluation nationale aux États-Unis »

Cette étude épidémiologique rétrospective a été réalisée par Maraka S, Mwangi R, McCoy R.G et Al, entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2014, à partir d'une grande base de données administrative américaine (OptumLabs Data Warehouse).

2.5.1 Objectifs

L'objectif principal de cette étude a été d'estimer l'efficacité et l'innocuité du traitement substitutif par Lévothyroxine® chez les femmes enceintes souffrant d'hypothyroïdie infra-clinique.

Pour cela, le logiciel SAS version 9.4 a été utilisé pour les analyses statistiques. Le test t de Student et le test du Khi2 ont été utilisés pour comparer les données. La valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Les résultats ont été présentés sous la forme de rapport de côtes (odd ratio) et d'intervalle de confiance à 95%.

2.5.2 Résultats

Au total, 5405 femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie infra-clinique ont été identifiées. Parmi elles, 843 qui ont présenté une TSH initiale moyenne à $4,8\text{mUI/L} \pm 1,7$ se sont vues initier un traitement par l'hormone thyroïdienne et 4562 qui ont eu une TSH moyenne à $3,3\text{mUI/L} \pm 0,9$ n'ont pas été traitées. Les résultats de l'étude ont montré que le groupe de patientes traitées a présenté une concentration moyenne de TSH avant traitement plus élevée ($4,8\text{mUI/L}$ contre $3,3\text{mUI/L}$ et $p < 0,01$) et une prévalence plus importante de maladie thyroïdienne préexistante (6,2% contre 3,4% et $p < 0,01$) par rapport au groupe de patientes non traitées.

De plus, la perte de grossesse a été significativement moins fréquente chez les femmes traitées que chez celles non traitées ($n = 89$; 10,6% contre $n = 614$; 13,5% et $p < 0,01$). Après ajustement des facteurs de confusion potentiels, les chances de perte de grossesse ont été 38% moins élevées dans le groupe de femmes traitées que chez celles non traitées. Cependant, les femmes traitées ont présenté des probabilités ajustées plus élevées d'accouchement prématuré (OR 1,60 ; IC à 95% [1,14-2,24] ; $p = 0,01$), de diabète gestationnel (OR 1,37 ; IC à 95% [1,05-1,79] ; $p = 0,02$) et de pré-éclampsie (OR 1,61 ; IC à 95% [1,10-2,37] ; $p = 0,01$). Enfin, la probabilité de perte de grossesse a été significativement plus faible chez les femmes traitées présentant une TSH initiale comprise entre 4,1 et $10,0\text{mUI/L}$ (OR 0,45 ; IC à 95% [0,30-0,65] ; $p < 0,01$) que chez celles traitées ayant une TSH initiale comprise entre 2,5 et $4,0\text{mUI/L}$ (OR 0,91 ; IC à 95% [0,65-1,23] ; $p < 0,01$). A l'inverse, la survenue d'une hypertension artérielle gestationnelle a été significativement plus élevée chez les femmes traitées présentant une TSH initiale comprise entre 2,5 et $4,0\text{mUI/L}$ (OR 1,76 ; IC à 95% [1,13-2,74] ; $p = 0,04$) mais comparable entre les femmes non traitées et celles traitées ayant une TSH initiale comprise entre 4,1 et $10,0\text{mUI/L}$. (OR 0,86 ; IC à 95% [0,51-1,45] ; $p = 0,04$).

2.5.3 Conclusion

Pour conclure, cette étude a mis en évidence que l'utilisation du traitement hormonal substitutif a présenté un effet bénéfique notamment en diminuant le risque de perte de grossesse, en particulier chez les femmes enceintes présentant une concentration de TSH initiale comprise entre 4,1 et $10,0\text{mUI/L}$. En revanche, des complications lui ont été aussi rapportées comme un risque accru d'accouchement prématuré, de diabète gestationnel et de pré-éclampsie chez ces femmes traitées. De ce fait, plusieurs questions se sont posées notamment sur le seuil actuel recommandé, sur le moment choisi pour l'initiation du traitement hormonal substitutif ainsi que sur l'approche de prise de décision du clinicien. [31]

2.6 ÉTUDE F

« Effects of Levothyroxine Therapy on Pregnancy Outcomes in Women with Subclinical Hypothyroidism »

« Les effets du traitement par Lévothyroxine sur l'issue de la grossesse chez les femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie subclinique »

Cette étude de cohorte rétrospective monocentrique a été réalisée par Maraka S, Singh Ospina N.M, O'Keeffe D.T et Al, sur la période de janvier 2011 à décembre 2013, à la clinique Mayo dans le Minnesota, à partir de dossiers médicaux électroniques de femmes atteintes d'hypothyroïdie subclinique et présentant une grossesse unique.

2.6.1 Objectifs

L'objectif principal de cette étude a été d'évaluer les avantages potentiels du traitement par T4I chez les femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie subclinique. Pour cela, le logiciel JMP 10.0.0 a été utilisé pour les analyses statistiques. Le test du Khi², le test t de Student ou celui de Wilcoxon/ Kruskal – Wallis ont été utilisés pour comparer les données. La valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Les résultats ont été présentés sous la forme de rapport de côtes et d'intervalle de confiance.

2.6.2 Résultats

Au total, 366 femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie subclinique ont été incluses dans l'étude et subdivisées en deux groupes : le groupe A comprenant 82 femmes ayant reçu le traitement substitutif par T4I et le groupe B comprenant 284 femmes n'ayant reçu aucun traitement. L'étude a comparé les deux groupes et des différences significatives ont été mis en évidence concernant les caractéristiques de base des patientes. Les patientes du groupe A ont présenté un IMC moyen plus élevé ($29 \pm 7,7\text{kg/m}^2$ contre $27 \pm 6,6\text{kg/m}^2$; $p = 0,04$), une concentration sérique plus importante de TSH ($4,9 \pm 1,4\text{mUI/L}$ contre $3,5 \pm 0,9\text{mUI/L}$; $p < 0,0001$) ainsi que davantage d'antécédent de la maladie thyroïdienne ($n = 17$; 21% contre $n = 20$; 7% ; $p < 0,001$) que les patientes du groupe B.

Puis, l'étude s'est intéressée aux issues de la grossesse dans les deux groupes et elle a montré que le taux de perte de grossesse a été plus faible dans le groupe A que dans le groupe B ($n = 5$; 6,1% contre $n = 25$; 8,8% ; $p = 0,12$) : or, ce résultat n'a pas été significatif. Néanmoins, deux autres différences significatives ont été énoncées. Tout d'abord, le groupe A a présenté moins de risque de donner naissance à des enfants de faible poids (1,3% contre 10% et $p < 0,001$) par rapport aux patientes du groupe B : les femmes non traitées ont été 16,4 fois plus susceptibles de donner naissance à un enfant de faible poids par rapport à celles ayant reçu un traitement (OR 16,4 ; IC [2,7-32,69] ; $p < 0,001$). De plus, les résultats ont également montré que les nouveau-nés des patientes du groupes B ont présenté un risque significativement plus important d'un faible score d'APGAR à la naissance (inférieure à 7 à 5 minutes de vie) que les nouveau-nés des patientes du groupe A (7% contre 0% et $p < 0,001$).

2.6.3 Conclusion

Pour conclure, cette étude a montré que le traitement par T4I chez les femmes atteintes d'hypothyroïdie subclinique a été associée à une diminution du risque de faible poids à la naissance ainsi qu'à une diminution du risque d'un faible score d'APGAR. En revanche, aucune différence significative n'a été démontrée en termes de perte de grossesse. [32]

2.7 ÉTUDE G

« Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding »

« Le dépistage universel détecte deux fois plus de dysfonctionnements thyroïdiens en début de grossesse que le dépistage ciblé d'une population à haut risque »

Cette étude pilote a été réalisée par Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B et Al. Elle a porté sur le dépistage de la thyroïdite auto-immune et/ou hypothyroïdie chez 400 femmes enceintes non sélectionnées, au cours de la 9^{ème} et 11^{ème} semaine de gestation, à partir d'un dosage sérique de la TSH, T4I et des anticorps anti-TPO. Suite à cela, toutes les patientes présentant des anomalies se sont vues proposer une consultation d'endocrinologie voire l'initiation d'un traitement par T4I.

2.7.1 Objectifs

L'objectif principal de cette étude a été d'établir la prévalence des critères acceptés de risque élevé chez les femmes atteintes de thyroïdite auto-immune et/ ou hypothyroïdie détectée à partir d'un dépistage universel dans une population non carencée en iode.

2.7.2 Résultats

Au total, 65 patientes sur 400 ont présenté au moins une anomalie : 41 femmes ont eu une TSH > 3,5mUI/L, 8 femmes ont eu une T4L < 10pmol/L et 33 femmes ont eu des anticorps anti-TPO > 50UI/ml. Suite à cela, 51 patientes ont été examinées et suivies : 42 d'entre elles ont présenté une thyroïdite auto-immune et 7 avaient une TSH systématiquement plus élevée. Ainsi, ces 49 patientes présentant des troubles thyroïdiens persistants se sont vues initier le traitement par T4I. Puis, l'étude s'est intéressée à évaluer un éventuel lien entre ces femmes et les dix critères de risque élevés acceptés. Parmi les 49 patientes présentant un dépistage positif et indiquées pour le traitement : 27 d'entre elles n'ont présenté aucun facteur de risque (55% et IC à 95% [40-69%]). Sur le même schéma, un sous-groupe de 42 femmes atteintes de thyroïdite auto-immune a également été analysé et a révélé que 21 femmes n'ont eu aucun facteur de risque (50% et IC à 95% [34-66%]). Les résultats de cette étude ont montré que les facteurs de risque les plus significatifs ont compris la présence d'antécédents familiaux (31%), les antécédents de fausse couche ou d'avortement spontané (14%) ainsi que la présence d'antécédents personnels de maladie thyroïdienne (8%). Un autre facteur de risque, ne figurant pas dans la liste des lignes directrices, a également été souligné dans cette étude, notamment celui d'antécédents allergiques retrouvé positif chez 14 femmes sur 49 (soit 29%).

2.7.3 Conclusion

Pour conclure, cette étude a montré que plus de la moitié des femmes enceintes atteintes de thyroïdite auto-immune et/ ou d'hypothyroïdie n'ont pas été détectées si seules les patientes présentant un critère de risque élevé ont été examinées. Ainsi, s'est posée une nouvelle fois la question du dépistage universel afin de détecter précocement les dysfonctionnements chez les femmes enceintes n'ayant pas de facteurs de risques. [33]

2.8 ÉTUDE H

« Screening Strategies for Thyroid Disorders in the First and Second Trimester of Pregnancy in China »

« Les stratégies de dépistage des troubles thyroïdiens au cours des premiers et deuxièmes trimestres de la grossesse en Chine »

Cette étude épidémiologique prospective monocentrique a été réalisée par Yang H, Shao M, Chen L et Al, entre février 2009 et février 2012, dans le troisième hôpital affilié à l'Université de médecine de Whenzhou en Chine. Un dosage sérique de la TSH, T4I et anticorps anti-TPO a été réalisé chez toutes les femmes au cours des premier et deuxième trimestre de la grossesse puis les valeurs ont été interprétées selon des intervalles de référence spécifiques au trimestre selon les normes de « *The National Academy of Clinical Biochemistry* » (NACB). Au total, 3882 femmes ont été incluses dont 1169 au premier trimestre et 2713 au deuxième trimestre. Les patientes ont été divisées en deux groupes (à risque élevé ou non) en fonction de leurs antécédents, de l'examen clinique ainsi que la présence de signes évocateurs de maladies thyroïdiennes.

2.8.1 Objectifs

L'objectif principal de cette étude a été d'évaluer l'efficacité de l'approche ciblée de dépistage des cas de femmes présentant un dysfonctionnement de la thyroïde au cours des premiers et deuxièmes trimestres de la grossesse. Pour cela, le logiciel SPSS version 19.0 a été utilisé pour les analyses statistiques. Le test du Khi2 a été utilisé pour comparer les données. La valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

2.8.2 Résultats

Les résultats de cette étude ont montré que les patientes analysées au deuxième trimestre de la grossesse ont été significativement plus âgées (27,2ans contre 26,6ans et $p < 0,000$) et ont présenté plus de facteurs de risque ($p < 0,01$) que celles analysées au premier trimestre. En revanche, les antécédents de fausses couches ont été significativement moins fréquents dans le groupe du deuxième trimestre que dans le groupe du premier trimestre de la grossesse (4,2% contre 6,7% et $p < 0,05$).

Ensuite, l'étude s'est intéressée à la prévalence et aux facteurs de risque de dysfonctionnements thyroïdiens au cours du premier trimestre. Les résultats ont mis en évidence une prévalence significativement plus importante d'hypothyroïdie manifeste dans le groupe à risque élevé que dans celui à risque non élevé (0,8% contre 0% ; $\chi^2 = 7,10$; $p = 0,008$). De plus, la présence d'antécédents de maladies thyroïdiennes (42,9% contre 4,1% ; $\chi^2 = 25,01$; $p = 0,002$) ainsi que d'anticorps anti-TPO positifs (9,3% contre 3,8% ; $\chi^2 = 7,73$; $p = 0,014$) chez une femme ont augmenté de manière significative le risque d'hypothyroïdie pendant la grossesse.

Enfin, l'étude a également étudié la prévalence ainsi que les facteurs de risque d'atteintes thyroïdiennes au cours du deuxième trimestre. Les résultats ont montré une prévalence significativement plus importante d'hypothyroïdisme (1,3% contre 0,5% ; $\chi^2 = 4,49$; $p = 0,034$) et d'anticorps anti-TPO positifs (11,6% contre 8,4% ; $\chi^2 = 6,396$; $p = 0,011$) dans le groupe à risque élevé que dans celui à risque non élevé. De plus, la présence d'antécédents personnels de maladies thyroïdiennes (35,3% contre 1,9% et $p = 0,000$), d'anticorps anti-TPO positifs (4,8% contre 1,8% et $p = 0,002$) ou encore la présence

d'antécédents d'accouchement prématuré (25,0% contre 2,1 et $p = 0,002$) chez une femme ont augmenté significativement le risque d'hypothyroïdie pendant la grossesse.

2.8.3 Conclusion

Pour conclure, cette étude a mis en évidence qu'une stratégie de dépistage ciblé consistant à tester uniquement les femmes présentant des facteurs de risques a manqué la majorité des dysfonctionnements thyroïdiens chez la femme enceinte. C'est pourquoi, le dépistage universel comportant un dosage de la TSH, T4I et anticorps anti-TPO a semblé essentiel pendant les premiers et deuxièmes trimestres de la grossesse. [34]

PARTIE III

1. DISCUSSION DES RÉSULTATS

1.1 VÉRIFICATION DES HYPOTHÈSES

Les articles qui ont été sélectionnés pour cette revue de la littérature ont pour but d'affirmer ou d'infirmer les hypothèses préalablement formulées au début de ce travail de recherche.

La première hypothèse de cette étude portant sur l'impact néfaste de l'hypothyroïdie sur le pronostic de la grossesse peut être validée. En effet, l'étude A a rapporté un lien significatif entre une hypothyroïdie et la survenue de complications maternelles montrant un risque plus élevé de décollement placentaire chez les femmes enceintes souffrant d'hypothyroïdie manifeste et un risque plus élevé de pré-éclampsie chez celles souffrant d'hypothyroïdie subclinique, par rapport aux femmes enceintes euthyroïdiennes. De plus, cette étude a également révélé un taux de césarienne significativement plus élevé chez les patientes atteintes d'hypothyroïdie manifeste que chez les femmes euthyroïdiennes. [27] D'autres effets néfastes ont été mis en évidence, notamment dans l'étude B qui s'est intéressée exclusivement aux patientes souffrant d'hypothyroïdie subclinique, et qui a montré, de manière significative, un risque plus élevé et multiplié par deux de développer une hypertension artérielle gestationnelle ainsi qu'un risque plus élevé et multiplié par six de rupture prématurée des membranes chez ces femmes. [28] **Ainsi, quel que soit le type d'hypothyroïdie dont souffre la femme enceinte, les études concluent à un impact délétère sur le devenir obstétrical.**

La deuxième hypothèse de cette étude s'appuyant sur l'impact néfaste de l'hypothyroïdie sur le pronostic du fœtus peut aussi être validée. L'étude A a mis en évidence un lien significatif entre l'hypothyroïdie maternelle et la survenue de complications fœtales rapportant un risque augmenté d'avortements spontanés, de naissance prématurée, de faible poids de naissance, de retard de croissance intra-utérin et de mort fœtale chez les femmes enceintes souffrant d'hypothyroïdie manifeste alors que chez celles souffrant d'hypothyroïdie subclinique, la seule complication statistiquement significative est la naissance prématurée, en comparaison aux femmes euthyroïdiennes. Cette étude s'est également intéressée au score d'APGAR montrant un score inférieur à sept à une minute de vie chez les nouveau-nés de mères hypothyroïdiennes manifestes. [27] De plus, l'étude B s'intéressant exclusivement aux patientes souffrant d'hypothyroïdie subclinique vient compléter les données de l'étude A, en montrant que les nouveau-nés de ces mères sont exposés à un risque plus important et multiplié par trois de retard de croissance intra-utérin ainsi qu'un risque multiplié par trois d'insuffisance pondérale à la naissance. Un taux de malformation plus élevé a aussi été observé chez les nouveau-nés de mères hypothyroïdiennes subcliniques. [28] Enfin, l'étude C s'est intéressée aux répercussions d'une hypothyroxinémie légère ou sévère sur le développement cognitif de la progéniture montrant que cette hypothyroxinémie maternelle est un facteur de risque de retard cognitif chez l'enfant indépendamment du taux de TSH. En effet, une concentration faible en T4l affecterait le développement du cerveau fœtal et serait à l'origine de troubles neuro-développementaux témoignant d'une relation dose – réponse entre la concentration de T4l et le retard de langage expressif. [29] **Ainsi, les données de ces différentes études portant sur les femmes enceintes souffrant d'hypothyroïdie manifeste, subclinique ou encore d'hypothyroxinémie concluent à un impact délétère sur le devenir fœtal.**

La troisième hypothèse de cette étude soulignant que la recherche de pathologie thyroïdienne n'est pas systématique lors d'une grossesse peut être validée. A l'heure actuelle, les recommandations sont en faveur d'un dépistage ciblé reposant sur l'identification de toutes les femmes enceintes dites « à haut risque » de maladie thyroïdienne. Cependant, ce dépistage ciblé présente des limites dans son efficacité. En effet, l'étude G qui s'est intéressée à évaluer un éventuel lien entre ces femmes atteintes d'hypothyroïdie et les dix critères de risques élevés acceptés montre que plus de la moitié des femmes enceintes souffrant d'hypothyroïdie ne seraient pas détectées si seules les patientes présentant un critère de risque élevé étaient examinées. [33] De plus, l'étude H portant sur l'évaluation de l'approche ciblée de dépistage des cas des femmes présentant un dysfonctionnement thyroïdien au cours des premiers et deuxièmes trimestres de la grossesse a mis en évidence qu'une stratégie de dépistage ciblé consistant à tester uniquement les femmes présentant des facteurs de risque manquerait la majorité des dysfonctionnements thyroïdiens chez la femme enceinte. [34] Ainsi, les données de ces deux études semblent être en faveur d'un dépistage universel de l'insuffisance thyroïdienne chez la femme enceinte au vu des conséquences maternelles et fœtales défavorables d'une hypothyroïdie non diagnostiquée et non traitée. Cet argument est soutenu par l'étude B qui s'est intéressée au moment du dépistage de ces femmes sur les répercussions materno-fœtales montrant que plus le dépistage de l'hypothyroïdie subclinique est tardif, plus le taux de complications materno-fœtales augmente. [28] Ainsi, cette hypothèse affirmant que la recherche de la pathologie thyroïdienne au cours de la grossesse n'est pas systématique soulève, à l'heure actuelle, de nombreux questionnements concernant la prise en charge de ces femmes atteintes d'hypothyroïdie en termes de dépistage, diagnostic ainsi que de traitement, s'expliquant par une absence de consensus dans les recommandations. En effet, l'étude D a souligné une grande variabilité dans les pratiques cliniques des répondants en Europe en termes de traitement de l'hypothyroïdie, d'ajustement de la dose de T4I, de réalisation systématique ou non du dépistage ainsi que le moment choisi pour réaliser le dépistage. [30] De plus, cela soulève l'intérêt de la mise en place d'un traitement lors du dépistage d'une hypothyroïdie afin de prévenir les effets néfastes sur la mère et le fœtus. L'étude E s'intéressant à l'efficacité et à l'innocuité du traitement substitutif par Lévothyroxine® chez les femmes enceintes souffrant d'hypothyroïdie infra-clinique a mis en évidence que l'administration de ce traitement hormonal substitutif thyroïdien réduisait de manière significative le risque de perte de grossesse chez les femmes enceintes présentant une concentration de TSH comprise entre 4,1 et 10mUI/L. Cependant, cet effet bénéfique du traitement est aussi associé à des complications puisque ces femmes traitées présentaient un risque plus important d'accouchement prématuré, de diabète gestationnel et de pré-éclampsie. [31] Une autre étude, et notamment l'étude F, évaluant les avantages potentiels du traitement par T4I chez les femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie subclinique a rapporté une diminution non significative du risque de perte de grossesse comparé à l'étude E. En revanche, elle a montré que le traitement réduisait le risque de donner naissance à un enfant de faible poids à la naissance (16,4 fois plus de risque chez des patientes non traitées) ainsi qu'à une diminution du risque d'un faible score d'APGAR. [32] **Ainsi, à ce jour, ces études affirment qu'il existe de nombreuses divergences en termes de dépistage systématique ou non de la pathologie thyroïdienne au cours de la grossesse mais aussi concernant l'instauration ou non d'un traitement hormonal substitutif, s'expliquant par un manque de consensus. Cela doit inciter les professionnels de santé à garder un jugement clinique individualisé à chaque patiente dans sa globalité et à évaluer la balance bénéfice – risque d'une intervention afin de mettre en place une prise en charge personnalisée de la patiente.**

1.2 LES APPORTS DE LA LITTÉRATURE

Après avoir effectué de nouvelles recherches sur les données disponibles abordant le sujet de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte, j'ai pu constater que de nouvelles études scientifiques avaient été publiées à ce sujet, en particulier des méta-analyses. C'est pourquoi, il m'a semblé intéressant de confronter, dans cette partie, les données de ces études récentes à celles étudiées précédemment dans les articles sélectionnés.

Tout d'abord, il me paraît important de revenir sur les dernières recommandations établies par l'ATA 2017, qui correspondent à une réactualisation de celles émises par l'ATA 2011. En effet, et comme vu précédemment, il existe, à ce jour, de nombreuses variations dans la pratique clinique des professionnels de santé en termes de seuil retenu pour l'hypothyroïdie chez la femme enceinte. Pourtant, ces dernières recommandations mettent en avant une réelle différence concernant la limite supérieure de l'intervalle de référence pour la concentration sérique de TSH pendant la grossesse. L'ATA 2011 avait défini un seuil de référence supérieur à 2,5mUI/L au premier trimestre et à 3,0mUI/L au deuxième et troisième trimestre, après s'être appuyé sur les seuils obtenus au sein d'une population de femmes enceintes incluant 5 500 sujets (cumul de six études). [6] Mais, depuis cette publication, des analyses sur des populations de femmes enceintes beaucoup plus larges ont été réalisées, et en particulier les données de plus de 60 000 sujets, ont amené à une réévaluation de la limite supérieure de l'intervalle de référence, proposée à 4mUI/L selon le consensus de l'ATA 2017. Cette analyse plus large insiste sur l'existence de différences importantes au sein des populations, notamment en termes de statut iodé, d'IMC, d'origine géographique et d'appartenance ethnique, expliquant des variations des « *normalités pour les limites de l'intervalle de référence* » de la concentration de TSH pendant la grossesse. C'est pourquoi, l'ATA 2017 recommande au laboratoire de définir des plages de référence spécifiques à la population locale et aux trimestres pour la TSH sérique pendant la grossesse. En revanche, si elles ne sont pas disponibles, c'est en ce sens, qu'elle recommande d'utiliser une limite de référence supérieure à 4mUI/L et cela, quel que soit le stade de la grossesse. [19]

Or, cette recommandation tend à ne pas être appliquée, comme l'illustre cette enquête, publiée en 2018, analysant la prise en charge de l'hypothyroïdie subclinique pendant la grossesse. Elle a montré que 85,1% des endocrinologues italiens et roumains connaissaient les lignes directrices de l'ATA 2017 et que seulement 26,2% considéraient la limite supérieure normale de TSH à 4mUI/L pendant la grossesse. [35] De plus, une autre enquête nationale menée aux États-Unis en 2019, portant sur l'évaluation des connaissances et des pratiques actuelles en matière d'hypothyroïdie clinique pendant la grossesse, a mis en évidence que 76% des praticiens avaient connaissance des dernières mises à jour en termes de recommandations mais que seulement 5% appliquent le seuil recommandé des 4mUI/L. [36] Ainsi, ces données soulignent que la limite supérieure de TSH à 2,5mUI/L continue à influencer l'attitude clinique des praticiens. Ce constat suggère donc qu'un grand nombre de femmes enceintes pourraient être sur-diagnostiquées comme souffrant d'hypothyroïdie subclinique, voire sur-traitées.

De plus, les recommandations de l'ATA 2017 insistent également sur la difficulté à établir un lien de causalité entre la présence d'une hypothyroïdie subclinique pendant la grossesse et la survenue d'issues défavorables, s'expliquant en partie, par une utilisation de seuil de référence différent pour définir une concentration élevée de TSH. [19] Là encore, les études ne semblent pas unanimes : si certaines affirment clairement une association entre l'hypothyroïdie subclinique et la survenue de conséquences délétères sur la grossesse, d'autres nuancent leurs propos. En effet, dans l'analyse préalable de nos

études sélectionnées, en particulier les études A et B datant de 2012, rapportaient un lien significatif entre la présence d'une hypothyroïdie subclinique et la survenue de complications maternelles et fœtales. [27, 28] Depuis, d'autres études plus récentes ont été réalisées, notamment en 2016, où une revue systématique (incluant 18 études de cohortes) a souligné que l'impact de l'hypothyroïdie subclinique sur la grossesse n'était pas clairement établi, contrairement à celui de l'hypothyroïdie manifeste où il existe des preuves évidentes d'effets indésirables. Cependant, elle conclut, tout de même, à un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables chez la mère et le fœtus chez une femme enceinte atteinte d'hypothyroïdie subclinique. [37] De plus, en 2019, une autre étude évaluant les associations potentielles entre les niveaux de TSH maternelle pendant la grossesse et les résultats obstétricaux et périnataux, a mis en avant qu'une concentration de TSH supérieure à 4mUI/L chez des femmes enceintes était associée à un risque de survenue de complications, comparé à celles ayant une TSH inférieure à 4mUI/L. [38] Et enfin, en 2020, une étude étudiant l'impact de l'hypothyroïdie subclinique sur les issues de la grossesse après ajustement des paramètres démographiques et obstétricaux, a montré une tendance plus élevée de complications chez une femme enceinte présentant une hypothyroïdie subclinique mais elle a aussi souligné un impact non négligeable des paramètres démographiques et obstétricaux sur les issues défavorables de la grossesse. [39]

Ainsi, toutes ces données suggèrent, tout de même que la présence d'une hypothyroïdie subclinique chez une femme enceinte augmente le risque de survenue de complications obstétricales et fœtales. En raison de ces conséquences délétères, explicitées en première partie de ce travail de recherche, se pose la question du seuil de TSH recommandé pour l'initiation du traitement substitutif par T4I chez la femme enceinte mais aussi l'impact de ce traitement sur l'amélioration des résultats obstétricaux et néonataux. Même si les recommandations semblent unanimes concernant le traitement de l'hypothyroïdie clinique, elles semblent divergentes à propos de l'hypothyroïdie infra-clinique.

En effet, les lignes directives établies par l'ATA 2017 ainsi que celles établies par l'ETA 2014 recommandent le traitement de l'hypothyroïdie manifeste pendant la grossesse. [19, 21] En revanche, les recommandations concernant l'instauration du traitement substitutif dans le cadre d'une hypothyroïdie infra-clinique divergent selon les sociétés savantes. L'ETA 2014 recommande de traiter par Lévothyroxine® toutes les femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie subclinique survenue avant la conception ou diagnostiquée pendant la gestation, et surtout si la femme présente des anticorps anti-TPO positifs. [21] Alors que l'ATA 2017 recommande de traiter toutes les femmes enceintes séropositives aux anticorps anti-TPO présentant une concentration de TSH supérieure à la plage de référence spécifique à la grossesse ainsi que les femmes enceintes séronégatives aux anticorps anti-TPO présentant une concentration de TSH supérieure à 10mUI/L. Elle précise également les autres cas où le traitement pourrait être envisagé. Rappelons aussi que l'ATA 2017, définit une TSH normale chez la femme enceinte si le taux se situe dans l'intervalle de référence spécifique à la grossesse établi par le laboratoire ou si le taux de TSH est inférieur à 4mUI/L, quel que soit le stade de la grossesse, en cas d'une indisponibilité des plages de référence. [19] Alors que l'ETA 2014 utilise un taux de TSH inférieur à 2,5mUI/L au premier trimestre, inférieur à 3,0mUI/L au deuxième trimestre et inférieur à 3,5mUI/L au troisième trimestre en absence de plages de référence. [21]

Ainsi, nous constatons un manque de consensus concernant le traitement de l'hypothyroïdie infra-clinique pendant la grossesse s'expliquant par une absence de seuil clairement établi : aucun seuil n'est

défini concernant le meilleur moment pour initier le traitement par T4I, ni même concernant la dose optimale à administrer qui réduirait la survenue du risque de complications maternelles et fœtales.

Si nous comparons aux études publiées dans la littérature : la principale difficulté retrouvée est de généraliser les résultats. A ce jour, peu d'études évaluant les avantages potentiels du traitement par T4I sont disponibles et les résultats semblent controversés. En effet, dans l'analyse des études préalablement sélectionnées, l'étude E a démontré que le traitement diminuait significativement le risque de perte de grossesse chez les femmes enceintes souffrant d'hypothyroïdie subclinique, contrairement à l'étude G, qui a démontré cette baisse mais de manière non significative : cette différence au sein de ces deux études peut s'expliquer par une divergence des seuils de TSH retenus pour initier le traitement par T4I chez ces femmes. [31, 33]

De plus, la méta-analyse de 2016 qui s'est aussi intéressée à évaluer l'impact de la thérapie de remplacement par Lévothyroxine® chez les femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie subclinique, souligne une incertitude quant à l'impact de ce traitement sur l'amélioration des complications. En effet, les résultats montrent une absence de diminution significative du taux de complications obstétricales et néonatales chez ces femmes enceintes souffrant d'hypothyroïdie subclinique, qu'elles aient reçu ou non un traitement. Mais, là encore, aucune donnée n'est précisée quant aux seuils de TSH utilisés concernant l'inclusion de ces femmes, ni même pour initier le traitement, constituant une limite pour l'extrapolation des résultats. [37]

Enfin, en 2018, une récente méta-analyse (fondée sur trois essais contrôlés randomisés) a été publiée et elle s'est intéressée à déterminer si le traitement par Lévothyroxine®, chez les femmes enceintes souffrant d'hypothyroïdie infra-clinique, avait une influence sur les issues obstétricales, néonatales et infantiles. Là encore, ces trois essais soulignent des différences en termes de seuil retenu pour la concentration de TSH, dans la prise en compte ou non des anticorps anti-TPO, ainsi qu'en terme d'âge gestationnel au moment de la randomisation des patientes dans l'initiation ou non d'un traitement. Les résultats de cette méta-analyse, portant sur l'impact du traitement par Lévothyroxine® chez les femmes enceintes souffrant d'hypothyroïdie infra-clinique diagnostiquées pendant la grossesse n'ont démontré aucun bénéfice du traitement sur les issues maternelles, obstétricales et néonatales. Ni même aucun impact entre une initiation précoce du traitement par rapport à une absence de traitement chez la mère sur le quotient intellectuel (QI) des enfants : cette étude a rapporté que le QI des enfants après neuf ans de suivi n'était pas différent entre les enfants de mères euthyroïdiennes et celui des enfants de mères souffrant d'hypothyroïdie infra-clinique. De plus, d'autres recherches ont porté sur l'effet du traitement en cas de positivité aux anticorps anti-TPO et n'ont rapporté aucune association entre la présence de ces anticorps antithyroïdiens et le QI des enfants, ni même aucun bénéfice du traitement chez ces femmes hypothyroïdienne infra-clinique séropositives. [40]

Pour conclure, et comme nous avons pu le voir dans les précédentes parties de cette revue de la littérature, l'ensemble des données disponibles sur les effets du traitement est limité et son efficacité sur la diminution des répercussions semble mitigée selon les études soulevant ainsi une remise en question concernant les recommandations actuelles en termes de traitement de l'hypothyroïdie infra-clinique. L'avancée des connaissances sur l'hypothyroïdie chez la femme enceinte souligne des variations des taux de TSH au cours de la grossesse. Ainsi, l'utilisation d'un seuil fixe de TSH ne semble pas appropriée chez la femme enceinte. C'est pourquoi, il convient d'inciter les laboratoires à établir davantage de plages de référence spécifiques à la population locale et aux trimestres de la grossesse. À ce jour, le véritable défi

est de définir le niveau de TSH au-dessus duquel les femmes présentent des issues de grossesse défavorables ainsi que la dose du traitement substitutif qui empêcherait ces issues.

2. PROPOSITION D'ACTIONS CONCRÈTE

Les sages-femmes sont souvent les premiers professionnels de santé à constater l'existence d'une grossesse et à en assurer la prise en charge. En effet, elles sont en première ligne dans la réalisation de consultations pré-conceptionnelle ou encore prénatale ainsi que dans le suivi global de la grossesse : leur rôle primordial sera de déceler toute anomalie, par l'intermédiaire d'une anamnèse rigoureuse ainsi que d'examen cliniques, afin d'orienter la patiente vers un spécialiste (article L4151-3 du CSP). Ainsi, dans le cadre d'une hypothyroïdie connue avant la grossesse ou diagnostiquée pendant la grossesse, un suivi complémentaire de la pathologie thyroïdienne pourra être réalisé associant une sage-femme à un spécialiste en endocrinologie. [22, 23, 24]

La profession de sage-femme nécessite, donc, un niveau de connaissance avérée sur la physiologie de la grossesse afin de savoir repérer, le plus rapidement possible, le moment où une situation tend vers la pathologie. C'est pourquoi, il me semble important, de proposer, dans cette dernière partie, des éléments qui pourraient être inclus dans l'anamnèse voire l'examen clinique d'une sage-femme afin de dépister les pathologies thyroïdiennes.

2.1 LE DÉPISTAGE

Les dernières recommandations établies par l'ATA en 2017, sont en faveur d'un dépistage ciblé reposant sur l'identification de toutes femmes enceintes dites « à haut risque » de maladie thyroïdienne. [19] Ce mode de dépistage est également soutenu par « *The Endocrine Society 2012* » et « *The European Thyroid Association 2014* » [7, 21]

2.1.1 POUR QUI ?

Comme nous avons pu l'énoncer dans la première partie de cette revue de la littérature, le dépistage ciblé s'adresse, selon l'ATA 2017, à toutes les femmes enceintes ou désirant de l'être présentant les facteurs de risque suivant : des antécédents personnels de dysthyroïdie (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie) ; des signes ou symptômes « évocateurs » de dysfonctionnement thyroïdien ; une positivité connue aux anticorps thyroïdiens ou la présence d'un goitre ; des antécédents d'irradiation de la tête ou du cou ou une chirurgie thyroïdienne antérieure ; un âge maternel supérieur à 30 ans ; la présence d'une maladie auto-immune tel que un diabète de type 1 ; des antécédents de perte de grossesse, d'accouchement prématuré ou d'infertilité ; des antécédents de grossesses multiples (supérieure à deux) ; des antécédents familiaux de maladie thyroïdienne auto-immune ou de dysfonctionnement thyroïdien ; une obésité morbide (IMC supérieure à 40kg/m²) ; une utilisation d'amiodarone ou de lithium ou l'administration récente de produit de contraste iodé radiologique ; un lieu d'habitation en zone connue d'insuffisance iodée modérée à sévère. [19] A noter que les autres sociétés savantes telles que « *The Endocrine Society 2012* » et « *The European Thyroid Association 2014* » énumèrent, en partie, l'ensemble de ces facteurs de risque dans leurs lignes directrices. [7, 21]

Ainsi, tous ces facteurs de risque pourraient faire partie intégrante de l'anamnèse des sages-femmes au cours d'une consultation pré-conceptionnelle ou lors de la première visite prénatale. Cela permettrait d'identifier rapidement les femmes présentant un risque de dysfonctionnement thyroïdien nécessitant la prescription d'examen complémentaires, notamment un dosage biologique sanguin afin d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic.

2.1.2 COMMENT ?

Le dépistage ciblé repose sur l'évaluation biologique de la fonction thyroïdienne après identification des femmes dites « à *haut risque* » de maladie thyroïdienne. Un dosage de la concentration sérique de TSH sera réalisé en première intention, puisqu'une hypothyroïdie est définie comme une concentration de TSH élevée c'est-à-dire un taux situé au-dessus de la limite supérieure de l'intervalle référence.

Cependant, les seuils de TSH admis divergent selon les sociétés savantes. Comme nous avons pu le voir au début de ce travail de recherche, les recommandations actuelles encouragent les professionnels de santé à utiliser, lorsqu'elles sont disponibles, les plages de référence spécifiques aux trimestres de la grossesse ainsi qu'à la population locale du fait de l'influence de nombreux facteurs (statut iodé, ethnie, géographie, IMC, etc). En revanche, si les plages de référence ne sont pas disponibles, les dernières recommandations émises par l'ATA 2017 recommandent d'utiliser une limite supérieure de référence à 4mUI/L, quel que soit le stade de la grossesse. [19] Et non plus d'utiliser des seuils supérieurs de référence spécifiques aux trimestres de la grossesse comme pouvaient le préconiser les anciennes recommandations émises par l'ATA en 2011 ou encore par l'ETA en 2014. [6,21]

Ainsi, face à une concentration de TSH anormale, un dosage de seconde intention doit être réalisé, à savoir celui de la concentration sérique de T4I, afin de déterminer le type d'hypothyroïdie, clinique ou infra-clinique, en fonction du taux de T4I diminué ou normal respectivement. Mais là encore, les lignes directives établies par les sociétés savantes divergent en cas d'anomalie de la TSH : l'ATA 2011 ne recommandait que le dosage de la T4I en seconde intention, puis après actualisation des données en 2017, les nouvelles recommandations ont préconisé le dosage simultané de la T4I et des anticorps anti-TPO, tout comme celles émises par l'ETA 2014. [6, 19, 21]

2.1.3 QUAND ?

L'ensemble des recommandations établies par les sociétés savantes insistent sur la nécessité de dépister précocement les femmes souffrant d'hypothyroïdie. C'est pourquoi, toute femme désirant une grossesse ou récemment enceinte doit bénéficier d'une évaluation clinique précoce.

Le meilleur moment serait de dépister toutes les femmes dès 4 à 7 semaines de gestation selon l'ATA 2017, ou avant la neuvième semaine de gestation, ou lors de la première visite prénatale selon « *The Endocrine Society 2012* » puisque c'est durant cette période que les besoins en T4I augmentent. [7, 19] En effet, dès le début du premier trimestre, notamment entre 6 et 12SA, les taux en œstrogènes augmentent provoquant une élévation des taux de TBG se liant aux hormones thyroïdiennes responsable d'une diminution de la T3I et T4I. Ainsi, les données montrent que pour maintenir un état euthyroïdien, le pool de T4I doit augmenter de 40 à 50%. Chez une femme en bonne santé, c'est l'HCG qui contribue à stimuler la production adéquate en hormones thyroïdiennes, par son effet thyroestimulant appelé « TSH-like ». En revanche, chez une femme présentant un dysfonctionnement thyroïdien, la production en hormones thyroïdiennes est insuffisante d'où la nécessité d'initier un traitement hormonal substitutif afin de lutter contre le développement d'une hypothyroïdie. [3, 4]

2.2 LE TRAITEMENT

Le traitement recommandé en cas d'hypothyroïdie maternelle est l'administration de T4I par voie orale, comme nous avons pu le préciser dans la première partie de cette revue de la littérature, afin de maintenir une concentration de TSH dans la moitié inférieure de la plage de référence spécifique à la

grossesse. Cependant, là encore, des divergences existent selon les sociétés savantes en termes d'initiation ou non d'un traitement.

2.2.1 POUR QUI ?

L'ensemble des recommandations semblent unanimes concernant l'administration du traitement par T4I chez une femme présentant une hypothyroïdie manifeste, ce qui n'est pas le cas pour celles présentant une hypothyroïdie subclinique.

Pour les femmes souffrant d'une hypothyroïdie manifeste connue et traitée avant la grossesse : l'ATA 2017 et l'ETA 2014 recommandent l'augmentation du traitement substitutif antérieur ou sa mise en place pour des cas d'hypothyroïdie franche découverts pendant la grossesse. À ce jour, les données disponibles dans la littérature confirment les avantages de ce traitement sur l'hypothyroïdie manifeste pendant la grossesse. [19, 21]

Pour les femmes souffrant d'hypothyroïdie subclinique diagnostiquée au cours de la grossesse : l'initiation du traitement par T4I reste discutée, car cette hypothyroïdie est associée de manière variable à un risque d'issues défavorables pour la mère et le fœtus. À ce jour, les données issues de la littérature sont contradictoires, certaines montrent que le traitement par T4I améliore les résultats obstétricaux mais aucune donnée ne prouve l'amélioration du développement neurologique de la progéniture au long terme. La difficulté réside dans la définition de l'hypothyroïdie subclinique, s'expliquant par l'utilisation de seuils de TSH différents selon les études ainsi que la prise en compte ou non des anticorps anti-TPO. Malgré les limites des essais, les avantages du traitement par T4I semblent l'emporter sur les risques potentiels. C'est pourquoi, les lignes directrices établies par l'ATA 2017 et l'ETA 2014 recommandent ou envisagent, à ce jour, le traitement par T4I chez ces femmes. [19, 21]

Pour les femmes souffrant d'hypothyroxinémie isolée : le traitement par T4I ne doit pas être systématique puisqu'à ce jour, aucune étude n'a démontré les effets bénéfiques de ce traitement sur le développement cognitif de la progéniture. [19]

2.2.2 COMMENT ?

Pour le moment, il n'existe aucun essai contrôlé randomisé pour guider une éventuelle réponse dans l'initiation ou non du traitement par T4I même si l'ensemble des sociétés savantes énoncées précédemment semblent unanimes dans l'intérêt d'initier un traitement hormonal substitutif à faible dose pour ramener la TSH en-dessous du seuil de référence de 2,5mUI/L. [19]

L'ensemble des recommandations s'entendent sur le fait que le traitement par T4I doit toujours être instauré à des doses progressives dans le but de normaliser la TSH. En général, pour les femmes souffrant d'hypothyroïdie connue et déjà traitée avant la grossesse, la dose de T4I doit être augmentée entre 4 et 6 semaines de gestation afin d'atteindre 30 à 50% de plus que la dose en préconception. Selon l'ETA 2014, la posologie des doses de T4I varie selon la valeur sérique de TSH : il est conseillé d'administrer une dose de départ à 1,20µg/kg/j si la TSH est inférieure à 4,2mUI/L et à 1,42µg/kg/j si la TSH est supérieure à 4,2mUI/L. Dans le cas d'une hypothyroïdie manifeste, la dose de départ recommandée est de 2,33µg/kg/j. [21]

De plus, et comme dit précédemment, il n'existe, à ce jour, aucun seuil de TSH clairement établi pour recommander ou non l'initiation du traitement par T4I, d'où des divergences au sein des sociétés savantes.

2.2.3 QUELLE SURVEILLANCE ?

Selon l'ATA 2017, toute femme souffrant d'hypothyroïdie, qu'elle soit clinique ou subclinique, ou encore présentant un risque d'hypothyroïdie (telles que les patientes euthyroïdiennes séropositives aux anticorps anti-TPO, celles ayant subi une hémi-thyroïdectomie, ou encore celles aux antécédents de traitement par iode radioactif) doivent être surveillées par des dosages sériques de TSH toutes les 4 semaines jusqu'à la 16^{ème} – 20^{ème} semaines de gestation et au moins une fois vers 30 semaines de gestation.

De plus, toute femme présentant une hypothyroïdie manifeste connue avant la grossesse doit être informée du risque d'une élévation des besoins en T4I après la conception. C'est pourquoi, il est conseillé à ces femmes de parler de leur projet de grossesse avec le professionnel de santé qui les prend en charge. L'idéal serait de doser leur fonction thyroïdienne avant la grossesse afin de titrer la dose de T4I pour ajuster le dosage avant la conception et ainsi maintenir un niveau de TSH inférieur à 2,5mUI/L avant la grossesse.

En cas de retard de cycle menstruel ou de suspicion de grossesse chez ces femmes : il leur est recommandé de contacter rapidement le professionnel de santé qui les prend en charge mais aussi et surtout d'augmenter leur dose de Lévothroxine® de 30% en prenant deux comprimés supplémentaires par semaine jusqu'à vérification de leur taux de TSH. [19]

CONCLUSION

La grossesse constitue une période de révélation des dysthyroïdies, en particulier de l'insuffisance thyroïdienne en raison des nombreuses modifications physiologiques engendrées par cet état. Ainsi, tout au long de ce travail de recherche, le constat reste le suivant : une véritable difficulté à définir l'hypothyroïdie s'expliquant, en partie, par une absence de seuil de TSH clairement établi. De ce fait, sont nés les objectifs suivants : effectuer un état des lieux des connaissances sur le dépistage précoce de l'hypothyroïdie lors de la grossesse et décrire les modalités d'appel du dépistage ainsi que d'expliquer la prise en charge d'une hypothyroïdie découverte lors du dépistage précoce.

La sage-femme est souvent le premier professionnel de santé à constater l'existence d'une grossesse et à en assurer la prise en charge. C'est en ce sens qu'est née la problématique suivante : « *en quoi le dépistage précoce de l'hypothyroïdie par la sage-femme a un impact sur la prise en charge des gestantes ?* ».

De plus différentes hypothèses ont été émises au début de cette revue de la littérature : « *l'hypothyroïdie a un impact néfaste sur le pronostic de la grossesse* », « *l'hypothyroïdie a un impact néfaste sur le pronostic du fœtus* », et « *la recherche de la pathologie thyroïdienne n'est pas systématique lors d'une grossesse* ». Puis, l'analyse des huit articles scientifiques a permis de vérifier l'ensemble des hypothèses. En effet, quel que soit le type d'hypothyroïdie dont souffre la femme enceinte, des impacts délétères ont été rapportés sur le pronostic obstétrical et fœtal. En revanche, la pathologie thyroïdienne n'est pas recherchée de manière systématique pendant la grossesse, puisqu'à ce jour, l'ensemble des recommandations sont en faveur d'un dépistage ciblé reposant sur l'identification des femmes dites à « *haut risque* » de maladie thyroïdienne.

Enfin, les résultats de ce travail de recherche ont également mis en évidence l'existence de nombreuses divergences en termes de recommandations entre les différentes sociétés savantes. A l'heure actuelle, la prise en charge des patientes souffrant d'hypothyroïdie est variable s'expliquant par un manque de consensus en termes de dépistage, diagnostic et traitement. Cela s'explique par une absence de seuil clairement établi concernant, à la fois, la définition de l'hypothyroïdie mais aussi le meilleur moment pour initier le traitement par T4I ainsi que la dose optimale à administrer qui réduirait la survenue du risque de complications maternelles et fœtales.

C'est pourquoi, en tant que sage-femme notre rôle dans le dépistage précoce de l'hypothyroïdie est primordial. Il semble important d'inclure la recherche des facteurs de risque liés à l'hypothyroïdie dans l'anamnèse de la sage-femme mais aussi d'intégrer la recherche des symptômes lors de l'examen clinique, afin de dépister et d'orienter, le plus tôt possible, ces femmes enceintes, vers un endocrinologue.

Ainsi, la proposition d'une affiche d'aide à la prise en charge en cas d'hypothyroïdie chez la femme enceinte puis sa diffusion auprès des sages-femmes pour une évaluation de leur pratique professionnelle semblerait intéressant à réaliser dans un autre travail de recherche.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. Hypothyroïdie. Université Médicale Virtuelle Francophone. 2010-2011. Item 248 : 17p. [en ligne] (consulté le 08/02/2019) ; <http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item248/site/html/cours.pdf>
- [2] La Société Française d'endocrinologie. Hypothyroïdie. Le site de l'Endocrinologie, Diabétologie et des Maladies Métaboliques. 2016. Item 248. [en ligne] (consulté le 08/02/2019) ; Disponible sur <http://www.s fendocrino.org/article/399/item-248-ndash-hypothyroidie>
- [3] Trampetti I. Insuffisance thyroïdienne et grossesse : intérêt d'un dépistage universel et d'un programme de supplémentation iodé ? [Mémoire]. École de Sage-Femme de Metz. Université de Lorraine. 2013 ; 142p.
- [4] Hivernaud D. La grossesse chez les femmes hypothyroïdiennes. [Mémoire]. École de Sage-Femme de Nantes. Université de Nantes. 2009 ; 67p.
- [5] Friess H. Dépistage et traitement de l'hypothyroïdie pendant la grossesse : une revue de la littérature. [Thèse]. Faculté de médecine. Université Toulouse III Paul Sabatier. 2014 ; 90p.
- [6] Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. THYROID. 2011 ; 21 (10) : 1081-125.
- [7] De Groot L, Abalovich M, Alexander E et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum : an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Août 2012 ; 97 (8) : 2543-65.
- [8] Simon L. Hypothyroïdie et grossesse : quelle prise en charge ? [Mémoire]. École de Sage-Femme de Caen. 2013 ; 47p.
- [9] Azarian M, Oury J-F, Vuillard E et al. Anomalies thyroïdiennes maternelles en début de grossesse : que faire ?. Extrait des mises à jour en Gynécologie et Obstétrique. Décembre 2004. 28 : 131-48. [en ligne] (consulté le 08/02/2019) ; Disponible sur http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2004_Go_131_luton.pdf
- [10] Louvigné C. Les troubles thyroïdiens durant la grossesse et l'allaitement. Québec Pharmacie. Mai 2006. 53 (5) : 255-9. [en ligne] (consulté le 08/02/2019) ; Disponible sur http://www.professionsante.ca/files/2010/02/QPharmacie_de_la_mere_mai06.pdf
- [11] Lahlou K. Dysthyroïdie et grossesse. [Mémoire]. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès. Université Sidimohammed Ben Abdellah. 2015 ; 71p.
- [12] Hug M. Hypothyroïdie et grossesse : le dépistage systématique est-il justifié ? [Mémoire]. École de Sage-Femme de Strasbourg. Université de Strasbourg. 2014 ; 88p.
- [13] La Haute Autorité de Santé et la Société Française d'Endocrinologie. Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. Recommandations professionnelles. Avril 2007. 13p. [en ligne] (consulté le 08/02/2019) ; Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hypothyroidies_frustes_-_recommandations_vf.pdf

- [14] Groupe de travail pluridisciplinaire surpoids, obésité, diabète et grossesse sous l'égide du réseau périnatal Naitre et Grandir en Languedoc-Roussillon. Référentiel Thyroïde et Grossesse. Septembre 2009. 9p. [en ligne] (consulté le 08/02/2019) ; Disponible sur <http://www.nglr.fr/images/naitre/pdf/referentiels/grossesse-et-patho-endocriniennes/thyroide-grossesse.pdf>
- [15] Casey B-M, Dashe J-S, Wells C-E et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Février 2005 ; 105 (2) : 239-45.
- [16] Casey B-M, Dashe J-S, Spong C-Y et al. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. Obstet Gynecol. Mai 2007 ; 109 (5) : 1129-35.
- [17] Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D et al. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism. Avril 2008 ; 4 (7) : 394-405.
- [18] Haddow J-E, Palomaki G-E, Allan W-C et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. The New England Journal of Medicine. Août 1999 ; 341 (8) : 549-55.
- [19] Alexander E-K, Pearce E-N, Brent G-A et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. THYROID. 2017 ; 27 (3) : 315-89.
- [20] Lazarus J, Vaidya B, Brown R-S et al. 2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. European Thyroid Journal. Juin 2014 ; 3 : 76-94.
- [21] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Médicaments à base de Lévothyroxine : diversification de l'offre thérapeutique pour les patients. Mai 2018.
- [22] Ordre des Sages-femmes. Devoirs généraux des sages-femmes. Code de déontologie des sages-femmes. Octobre 2015. [en ligne] (consulté le 08/02/2019) ; Disponible sur <http://www.ordre-sages-femmes.fr/wp-content/uploads/2015/10/Code-de-déontologie-des-sages-femmes-version-consolidée-au-19-juillet-2012.pdf>
- [23] Légifrance. Chapitre 1 : conditions d'exercices. Code de santé publique. [en ligne] (consulté le 08/02/2019) ; Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000031930152&idSectionTA=LEGISCTA000006171285&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190915>
- [24] Comité éditorial pédagogique de l'UVMaF. La profession de sage-femme. 2012. 1-41. [en ligne] (consulté le 08/02/2019) ; Disponible sur <http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-sante-societe-humanite/professionSF/site/html/cours.pdf>
- [25] Legrand R. Étude des pratiques des sages-femmes de consultation à la maternité A. Pinard : entre physiologie et pathologie. [Mémoire]. École de Sage-Femme Albert Fruhinsholz. Université Henri Poincaré de Nancy. 2006 ; 81p.

- [26] Bougault A, Viossat P, Gantois A. Responsabilité de la sage-femme dans le suivi de la grossesse. 2017. 1-26. [en ligne] (consulté le 08/02/2019); Disponible sur <https://static.cnsf.asso.fr/wp-content/uploads/2018/02/responsabilité-SAGE-FEMME-2016.pdf>
- [27] Ajmani SN, Aggarwal D, Bhatia P et al. Prevalence of Overt and Subclinical Thyroid Dysfunction Among Pregnant Women and Its effect on Maternal and Fetal Outcome. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. Décembre 2013 ; 64 (2) : 105-10.
- [28] Chen LM, Du WJ, Dai J et al. Effects of Subclinical Hypothyroidism on Maternal and Perinatal Outcomes during Pregnancy : A Single-Center Cohort Study of a Chinese Population. Public Library of Science ONE. Octobre 2014 ; 9 (10) : 1-8.
- [29] Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ et al. Maternal Thyroid Function during Early Pregnancy and Cognitive Functioning in Early Childhood : The generation R Study. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Juin 2010 ; 95 (9) : 4227-34.
- [30] Vaidya B, Hubalewska-Dydejczyk A, Laurberg P et al. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy : results of a European survey. European Journal of Endocrinology. 2012 ; 166 : 49-54.
- [31] Maraka S, Mwangi R, McCoy RG et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism : US national assessment. The British Medical Journal. Janvier 2017;356 : 1-12.
- [32] Maraka S, Singh Ospina NM, O'Keeffe DT et al. Effects of Levothyroxine Therapy on Pregnancy Outcomes in Women with Subclinical Hypothyroidism. Thyroid. 2016 ; 26 (7) : 980-6.
- [33] Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B et al. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. European Journal of Endocrinology. 2010 ; 163 : 645-50.
- [34] Yang H, Shao M, Chen L et al. Screening Strategies for Thyroid Disorders in the First and Second Trimester of Pregnancy in China. Public Library of Science ONE. Juin 2014 ; 9 (6) : 1-7.
- [35] Negro R, Attanasio R, Papini E et al. A 2018 Italian and Romanian survey on subclinical hypothyroidism in pregnancy. European Thyroid Journal. Juillet 2018 ; 7 : 294-301.
- [36] Toloza FJK, Singh Ospina N-M, Rodriguez-Gutierrez R et al. Practice variation in the care of subclinical hypothyroidism during pregnancy : a national survey of physicians in the United States. Journal of the Endocrine Society. Août 2019 ; 3 (10) : 1892-906.
- [37] Maraka S, Singh Ospina N-M, O'Keeffe D-T et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy : a systematic review and meta-analysis. THYROID. 2016 ; 26 (4) : 580-90
- [38] Lee S-Y, Cabral H-J, Aschengrau A et al. Associations between maternal thyroid function in pregnancy and obstetric and perinatal outcomes. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Déc 2019.
- [39] Sitoris G, Veltri F, Kleynen P et al. The impact of thyroid disorders on clinical pregnancy outcomes in a real-world study setting. THYROID. Janvier 2020 ; 30 (1) : 106-15.
- [40] Yamamoto J-M, Benham J-L, Nerenberg K-A et al. Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. British Medical Journal. Juillet 2018 ; 8 : 1-10.

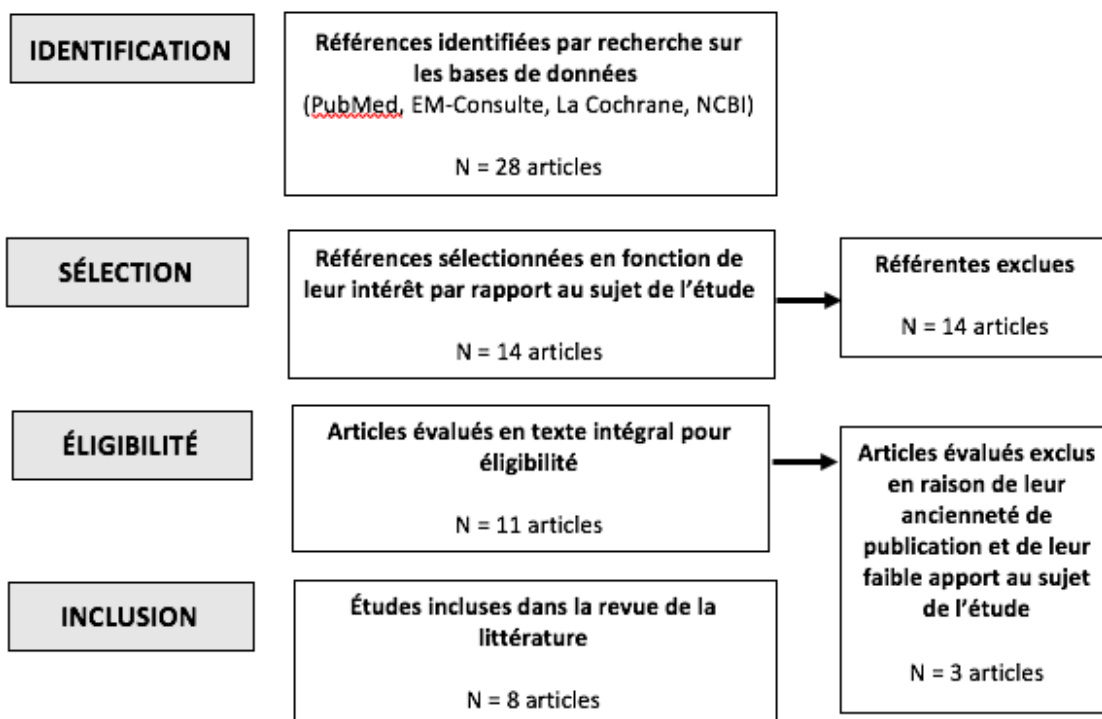
ANNEXES

ANNEXE I : Diagramme de flux PRISMA

ANNEXE II : Tableau de synthèse hypothyroïdie chez la femme enceinte

ANNEXE III : Affiche d'aide à la prise en charge en cas d'hypothyroïdie chez la femme enceinte

Diagramme de flux PRISMA



ANNEXE II : TABLEAU DE SYNTHÈSE HYPOTHYROÏDIE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

TABLEAU DE SYNTHÈSE : HYPOTHYROÏDIE CHEZ LA FEMME ENCEINTE					
	Haute Autorité de Santé 2007	American Thyroid Association 2011	Endocrine Society 2012	European Thyroid Association 2014	American Thyroid Association 2017
Intervalle de référence recommandé pendant la grossesse	Il est recommandé d'utiliser, lorsqu'elles sont disponibles, les plages de référence spécifiques à la population locale et aux trimestres de la grossesse, établis par les laboratoires.				
Si plages de référence non disponible : limite supérieure de l'intervalle de référence recommandée pour la concentration sérique de TSH	Limite supérieure de l'intervalle de référence à 4mUI/L peut être utilisée	Limite supérieure de l'intervalle de référence définie à 2,5mUI/L au T1 et à 3mUI/L au T2 et T3	Limite supérieure de l'intervalle de référence définie à 2,5mUI/L au T1 et à 3mUI/L au T2 et T3	Limite supérieure de l'intervalle de référence définie à 2,5mUI/L au T1, 3,0mUI/L au T2 et 3,5mUI/L au T3	Limite supérieure de l'intervalle de référence à 4mUI/L peut être utilisée, quel que soit le trimestre de la grossesse
Diagnostic : réalisée chez toute femme enceinte présentant un facteur de risque identifié	Dosage simultané TSH et T4I Si TSH > 3mUI/L : dosage TSH et anticorps anti-TPO, 1 mois plus tard	Dosage de la TSH en première intention Si TSH > 2,5mUI/L : dosage T4I en seconde intention	Dosage de la TSH en première intention Si TSH > 2,5mUI/L : nouveau dosage de la TSH	Dosage de la TSH en première intention Si TSH élevée : dosage T4I et anticorps anti-TPO en seconde intention	Dosage de la TSH en première intention Si TSH élevée : dosage T4I et anticorps anti-TPO en seconde intention
Définition		TSH élevée - T4I basse			
		TSH élevée - T4I normale			
Conséquences sur la grossesse		Complications maternelles et fœtales clairement identifiées			
		Complications obstétricales et fœtales controversées			
Traitement recommandé chez les femmes enceintes hypothyroïdiennes	Administration de T4L par voie orale				
Objectifs du traitement	Maintenir : TSH < 2,5mUI/L	Maintenir : - TSH < 2,5mUI/L au T1 - TSH < 3mUI/L au T2 - T3	Maintenir : - TSH < 2,5mUI/L au T1 - TSH < 3mUI/L au T2-T3	Maintenir une TSH dans les plages de référence spécifiques au trimestre de la grossesse	Maintenir une TSH dans les plages de référence spécifiques au trimestre de la grossesse. Si non disponible : maintenir TSH < 2,5mUI/L
Traitement par T4I		Traitement recommandé pour toutes les femmes enceintes présentant une TSH sérique supérieur à l'intervalle de référence spécifique au trimestre de la grossesse associé à un taux diminué de T4I.			
Hypothyroïdie clinique	Traitement envisagé si TSH > 4mUI/L	Traitement recommandé (surtout si anticorps anti-TPO positifs)	Traitement recommandé (anticorps anti-TPO positifs ou négatifs)	Traitement si TSH > 2,5mUI/L au T1 (surtout si anticorps anti-TPO positifs)	Traitement si anticorps anti-TPO positifs OU anticorps anti-TPO négatifs et TSH > 10mUI/L
Hypothyroïdie infra-clinique					

Intérêts et bénéfices du traitement	Hypothyroïdie clinique		Intérêt du traitement par T4L n'est pas formellement établi	Les données disponibles confirment les avantages du traitement par T4l sur l'hypothyroïdie clinique : ce dernier améliorerait les issues défavorables de la grossesse
	Hypothyroïdie infra-clinique			Données insuffisantes pour recommander le traitement universel. Amélioration du pronostic obstétrical mais pas d'impact sur le pronostic foetal Balance bénéfices/risques favorable à la mise en place du traitement Données limitées indiquant un bénéfice du traitement surtout si les anticorps anti-TPO sont positifs
Surveillance chez les femmes enceintes souffrant d'hypothyroïdie ou à risque d'hypothyroïdie			Surveillance mensuelle : - si TSH entre 3-4mUI/L et T4l normale - si TSH entre 3-4mUI/L et anticorps anti-TPO positifs	<u>Si hypothyroïdie préexistante à la grossesse (et traitée) : dosage pré-conceptionnel de la TSH</u> <u>Si hypothyroïdie diagnostiquée pendant la grossesse : dosage TSH et T4l toutes les 4 semaines jusqu'à 16-20 semaines de gestation et au moins 1 fois entre 26 et 32 semaines de gestation</u> <u>Si femmes euthyroïdiennes avec anticorps anti-TPO positifs avant la grossesse (et non traitée) : dosage TSH toutes les 4 semaines jusqu'à 16-20 semaines de gestation et au moins 1 fois entre 26 et 32 semaines de gestation</u>
Sensibilisation des femmes hypothyroïdiennes traitées				Toute femme hypothyroïdienne traitée doit être informée de la probabilité d'une demande accrue de T4l pendant la grossesse
Ajustement des doses de T4L (avant la conception et/ou pendant la grossesse)				<u>Si hypothyroïdie diagnostiquée avant la grossesse : il convient d'ajuster la dose de T4l avant la conception.</u> La dose de T4l peut nécessiter une augmentation de 30% voire plus entre 4 et 6 semaines de gestation : il est recommandé, à ces femmes de prendre 2 comprimés supplémentaires par semaine à leur posologie quotidienne habituelle jusqu'à vérification de leur TSH sérique. <u>Si hypothyroïdie subclinique : administrer une dose de départ de T4l à 1,20µg/kg/j si TSH < 4,2mUI/L et à 1,42µg/kg/j si TSH > 4,2mUI/L</u> <u>Si hypothyroïdie manifeste : dose de départ à 2,33µg/kg/j</u>
				Idem recommandations ATA 2011 et Endocrine Society 2012
Dépistage	Ciblé	Recommandé si présence de facteurs de risque		
	Universel	Non recommandé et controversé		
Iode et supplémentation				<u>Il est recommandé aux femmes enceintes et allaitantes un apport d'iode d'environ 250µg/j pouvant être apporté par les compléments vitaminiques pris quotidiennement, sans excéder les 500µg/j.</u> Selon l'OMS, les valeurs médianes d'iode urinaire, chez la femme enceinte doivent être comprises entre 150 et 250µg/L. Les concentrations d'iode urinaire unique ne constituent pas un marqueur valable du statut nutritionnel en iode de chaque patiente.

HYPOTHYROÏDIE & GROSSESSE



RECHERCHER DES FACTEURS DE RISQUE

- ATCD personnels d'hypo/ hyperthyroïdie
- Positivité connue des anticorps anti-TPO
- ATCD familiaux de maladie thyroïdienne auto-immune ou de dysfonctionnements thyroïdiens
- ATCD d'irradiation tête/ cou, ou chirurgie thyroïdienne
- ATCD de perte de grossesse, accouchement prématuré
- ATCD d'infertilité
- ATCD de grossesse multiple (>2)
- Prise d'amiodarone ou lithium, ou administration récente de produit iodé radiologique
- Résider en zone connue d'insuffisance iodée modérée à sévère
- Âge > 30ans
- Présence d'un trouble auto-immun (diabète type 1)
- Présence d'une obésité morbide (IMC > 40kg/m2)

RECHERCHER SYMPTÔMES ÉVOCATEURS

- o Goitre
- o Prise de poids
- o Constipation
- o Peau sèche
- o Frilosité
- o Bradycardie, hypotension

- o Lenteur, asthénie
- o Syndrome dépressif
- o Oedème
- o Alopécie
- o Crampes



EXAMEN CLINIQUE

↳ INSPECTION : à la recherche d'un éventuel goitre

DIAGNOSTIC D'UNE HYPOTHYROÏDIE

En 1ère intention : dosage TSH

En seconde intention, si TSH anormale :
dosage T4I et anticorps anti-TPO



ORIENTATION VERS UN ENDOCRINOLOGUE POUR UN SUIVI COMPLÉMENTAIRE EN ALTERNANCE ASSOCIANT SAGE-FEMME ET ENDOCRINOLOGUE



L'endocrinologue décidera de la mise en place d'un traitement, le plus souvent une supplémentation en T4I par voie orale. Ainsi, qu'une surveillance appropriée afin de permettre le maintien d'un état euthyroïdien chez la femme enceinte. La sage-femme, au cours de sa consultation, évaluera l'évolution de la pathologie.

AFFICHE D'AIDE À LA PRISE EN CHARGE EN CAS
D'HYPOTHYROÏDIE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Hypothyroïdie et Grossesse : l'impact d'un dépistage précoce par la Sage-Femme sur la prise en charge des gestantes.

Revue de la littérature portant sur 8 articles scientifiques datant de 2010 à 2017.

RÉSUMÉ

Introduction : Les dysfonctionnements thyroïdiens sont fréquents chez les femmes, surtout en période d'activité génitale. La grossesse constitue une période de révélation de l'insuffisance thyroïdienne s'expliquant par les nombreuses modifications engendrées par cet état. Selon « *The American Thyroid Association 2011* », la prévalence de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte est estimée entre 2,2 et 2,5% pour les formes frustes et entre 0,3 et 0,7% pour les formes avérées. D'où la problématique suivante : « *en quoi le dépistage précoce de l'hypothyroïdie par la sage-femme a un impact sur la prise en charge des gestantes ?* ». L'objectif principal de l'étude est de faire un état des lieux des connaissances sur le dépistage précoce de l'hypothyroïdie lors de la grossesse.

Méthodologie : Cette revue de la littérature a été composée de 8 articles scientifiques datant de 2010 à 2017 portant sur l'hypothyroïdie chez la femme enceinte.

Résultats : L'hypothyroïdie clinique ou infra-clinique pendant la grossesse est restée une notion difficile à définir avec des divergences concernant le seuil retenu pour la limite supérieure de référence selon les sociétés savantes. Et pourtant, cette insuffisance thyroïdienne a été associée à des conséquences défavorables tant pour la mère que le fœtus. Chez la femme enceinte, la prévalence de l'hypothyroïdie infra-clinique souvent pauci-symptomatique a été plus importante, soulevant la question du dépistage systématique au vu des limites qu'a présenté le dépistage ciblé. De plus, les données disponibles sur les avantages du traitement hormonale substitutif ont été insuffisantes et controversées : aucun seuil n'a été clairement établi concernant le moment choisi pour initier le traitement substitutif.

Conclusion : Une hypothyroïdie pendant la grossesse est associée à de nombreuses complications materno-fœtales en absence de prise en charge. À l'heure actuelle, les pratiques cliniques divergent s'expliquant par une absence de consensus en termes de dépistage, diagnostic et traitement. D'où l'importance d'établir des recommandations claires pour faciliter la prise en charge de ces femmes.

MOTS CLÉS : hypothyroïdie – sage-femme – dépistage – grossesse – traitement

ABSTRACT

Introduction : Thyroid dysfunction is frequent amongst women especially during genital activity. The numerous changes caused by pregnancy can reveal thyroid deficiency. According to the « *The American Thyroid Association 2011* » the prevalence of hypothyroidism in the asymptomatic woman is estimated between 2.2% and 2.5%, and between 0.3% and 0.7% in confirmed cases.

This observation can be expressed by the following framework: « *how early screening of hypothyroidism by the midwife affects pregnant women management ?* », with its main objective being the drawing up of an inventory of knowledge about early screening of hypothyroidism during pregnancy.

Methodology : This review is comprised of 8 scientific articles, published between 2010 and 2017, all of which deal with hypothyroidism in pregnant women.

Results : Clinical or infra-clinical hypothyroidism during pregnancy has remained a difficult concept to define due to discrepancies regarding the threshold used for the upper reference limit set by learned societies. Yet thyroid dysfunction can be harmful to both the mother and her foetus, a pregnant woman suffering from infra-clinical hypothyroidism is often paucisymptomatic. This has raised the issue of systematic screening, given the limits of targeted screening. Moreover, the available data on the benefits of hormone replacement treatment remain insufficient and controversial : there has not been a clear threshold for when to initiate hormone replacement treatment.

Conclusion : Without monitoring or patient management, hypothyroidism during pregnancy can be responsible for various maternal-foetal complications. At present, the divergence of clinical practice results in a lack of consensus in terms of screening, diagnostics, and treatment. Hence the importance of establishing a chart of recommendations when caring for these women.

KEY WORDS : hypothyroidism - midwife - screening - pregnancy – treatment