



**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE FACULTE DE  
MEDECINE D'AMIENS**

ANNEE 2015

N° 2015-131

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT  
SPECIALITE PEDIATRIE**

**NOUVEAU-NES DE MERES DYSTHYROIDIENNES:  
IMPACT DE LA MISE EN PLACE D'UN PROTOCOLE EN MATERNITE.  
L'EXPERIENCE AMIENOISE.**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT  
Le Jeudi 24 Septembre 2015 par

Axelle CAULIEZ

**PRESIDENT DU JURY :** Monsieur le Professeur Djamal-Dine DJEDDI

**JUGES :** Monsieur le Professeur Jean GONDRY  
Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX  
Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL

**DIRECTRICE DE THESE :** Madame le Docteur Karine BRAUN

**CO-DIRECTRICE DE THESE :** Madame le Docteur Cécile FONTAINE

A mon président de jury,

**Monsieur le Professeur Djamel-Dine DJEDDI**  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
Pédiatrie

*Vous avez accepté de présider cette thèse et je vous en remercie.*

*Vous m'avez beaucoup appris tout au long de mon internat.*

*Je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail.*

A mon juge,

**Monsieur le Professeur Jean GONDRY**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Gynécologie et Obstétrique)

Chef du Service de gynécologie - obstétrique – orthogénie

Pôle "Femme - Couple - Enfant"

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie.*

*Recevez ici ma sincère reconnaissance.*

A mon juge,

**Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX**  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
(Pédiatrie)  
Pôle "Femme - Couple - Enfant"

*Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury.*

*Merci pour ton aide tout au long de mon internat et pour ta disponibilité.*

*Tes conseils pour la réalisation de mes différents travaux m'ont été précieux. Merci pour les soirées sushis !*

*Merci pour ta bonne humeur, j'ai apprécié de travailler avec toi en réanimation.*

*Merci de m'avoir accompagnée dans les moments difficiles.*

A mon juge,

**Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL**

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Exploration fonctionnelle du système nerveux

*Tu as toujours été disponible pour moi. Merci pour ton soutien pendant ces années d'internat. Tu n'es pas seulement spécialisée dans l'électrophysiologie mais tu es aussi devenue experte en psychologie ! J'ai eu la chance de bénéficier de ton enseignement à chaque fois que je venais te voir en EEG.*

*Je suis ravie que tu aies accepté de faire partie de mon jury de thèse.*

A ma directrice de thèse,

**Madame le Docteur Karine BRAUN**

Pédiatre endocrinologie et diabétologie pédiatriques

Praticien Hospitalier

Pôle "Femme - Couple - Enfant"

*A Karine (ou tata), Merci d'avoir accepté de co-diriger ce travail avec Cécile. Merci pour tes conseils, tes nombreuses relectures.*

*J'ai beaucoup apprécié de travailler avec toi, pour ta rigueur mais aussi ta gentillesse.*

*Pendant mon internat j'ai pu apprécier ta façon d'aborder l'endocrinologie mais aussi tes qualités relationnelles avec les enfants et leurs familles.*

*Tu as toujours été disponible même parfois en vacances ou en congrès pour répondre à mes questions souvent « existentielles ».*

*Je pense que ces quelques lignes seront insuffisantes pour te dire à quel point je te suis reconnaissante. Merci de m'avoir donné l'envie de faire de l'endocrinologie pédiatrique. Tu as su m'aider à trouver ma voie et pourtant ce n'était pas simple.*

*Tout simplement, merci.*

A ma co-directrice de thèse,

**Madame le Docteur Cécile FONTAINE**

Pédiatre néonatalogie et soins intensifs

Praticien Hospitalier

Pôle "Femme - Couple - Enfant"

*Une belle rencontre en néonatalogie et soins intensifs, tu m'as beaucoup appris pendant le stage. J'ai beaucoup apprécié de travailler à tes côtés.*

*Merci d'avoir accepté de co-diriger ce travail. Merci pour le temps passer à relire, pour ta disponibilité, ta patience et ta bonne humeur.*

Merci aux médecins de pédiatrie médicale, M Djeddi, Audrey, Karine, Emilie, Mr Boudailliez qui participent à rendre ce stage passionnant. Merci pour votre enseignement.

Merci à Audrey, qui fait partie des « tatas ». Merci pour tout ce que tu as fait pour moi. Tu m'as beaucoup appris. Tu as toujours été très disponible. J'ai beaucoup apprécié ton calme et ta gentillesse même dans les moments difficiles. J'ai beaucoup aimé travailler et apprendre à tes côtés. Merci pour les soirées détente avec l'autre tata !

Les infirmières de diabétologie, Isabelle et Sandrine. Merci d'avoir partagé vos connaissances et de m'avoir montré les pistes de l'éducation thérapeutique chez les enfants diabétiques. Merci Sandrine pour ton soutien l'été dernier, j'ai vraiment pu compter sur toi.

Merci également à toutes les personnes qui travaillent à l'hôpital de jour pour les six mois inoubliables passés avec vous.

Une pensée pour Nathalie Marié qui a souvent partagé son bureau avec le staff, moi même et parfois même un écureuil !

A tous les médecins qui m'ont permis de découvrir la réanimation pédiatrique et néonatale.

Coralie, merci de m'avoir encadrée en réanimation. Je n'oublierai pas ton énergie débordante !

Evelyne, merci pour ta gentillesse. Merci d'avoir partagé tes connaissances. Merci aussi pour les gardes bien agitées où tu es toujours restée zen !

Un grand merci aux secrétaires de réanimation et soins intensifs, Audrey et Hélène. Merci d'avoir toujours été à l'écoute. Vous avez toujours trouvé les mots pour nous reconforter et toujours de bon conseil. Merci aussi pour votre sérieux. Je sais que je peux toujours compter sur vous pour un peu d'aide que vous donnez en plus de votre travail.

Loïc, merci pour ta bonne humeur.

A Anne , « le lutin » merci pour ce stage en hémato. Tu as su rendre ce stage si difficile plus humain et je t'en remercie.

A tous les services de pédiatrie du CHU et à leurs médecins toujours disponibles pour un avis, un conseil.

#### **Aux services de pédiatrie et de néonatalogie de Saint Quentin,**

A tous les médecins de Saint Quentin : M Dolhem, Marie, Anne, Tiphaine, Claire, Florence Mme Perrin, M Al Hawari... Merci de m'avoir si bien accueillie au début de mon internat. Vous avez toujours été disponibles. Merci de m'avoir appris beaucoup en pédiatrie.

**Au service d'endocrinologie pédiatrique du Kremlin Bicêtre,** A tous les médecins du service d'endocrinologie pédiatrique du Kremlin Bicêtre. Merci pour votre gentillesse et votre professionnalisme.

Merci aux infirmières, sage femmes, puéricultrices, auxiliaires et aides soignantes sans qui rien ne serait possible dans les services. A toutes les secrétaires qui nous rendent la vie plus facile.



Merci à Jean-Xavier pour les aller retour à la fac !

Merci à Mr Boitte pour les fichiers patients et sa gentillesse.

**A mes co-internes,**

Lucile, Bénédicte, Claire, Clémence, Aïmen et Camille.

Grégoire notre super interne de médecine générale. Dommage qu'on n'ait pas réussi à te garder en pédiatrie. Merci pour le semestre passé en médecine pédiatrique. C'était très agréable de travailler avec toi dans la bonne humeur.

Arnaud mon co-interne devenu chef. Merci pour les deux stages passés ensemble. La pédiatrie médicale où Tchoupi régnait en maître. En souvenir des soirées courriers! Et merci pour le semestre de réanimation où ta bonne humeur nous a bien aidé.

Mes co-internes de « Cordier » à Saint Quentin, Bénédicte, Charles, Sophie, J-P, Olivier, Lucile, Maëlle, Sophie, Joseph... Merci pour toutes ces soirées passées ensemble, merci pour votre bonne humeur. Sans vous cette première année d'internat aurait été plus difficile.

Mes co-internes du Kremlin Bicêtre, Anne-Sophie, Clémentine, Laura, Elsa et Marie-Caroline. Merci pour l'accueil, pour les bons moments passés ensemble. J'ai adoré travailler avec vous. Je ne suis pas prête de vous oublier. A ma chef de clinique, Anne-Laure. J'ai beaucoup apprécié ta disponibilité et l'envie de nous apprendre l'endocrinologie.

**A mes coloc,**

Lucile et Bénédicte sans qui la vie d'interne n'aurait pas été la même.

Lucile, merci pour tout. Tu étais une co-interne puis une coloc et tu es devenue une amie. Merci pour toutes ces soirées passées à discuter, à rêver d'aller vivre en Théorie. Même si l'éloignement de ton « île » n'a pas toujours été facile tu as été une coloc exemplaire et un super compagnon de vélo ! Il faudra encore se supporter cette année !

Margaux, toi qui a rejoint la colocation et qui a su te faire adopter tout de suite. Merci de ton soutien pendant les moments de doute et de stress. Merci d'avoir toujours pris le temps quand on en avait besoin. Pour toutes les chansons et les fous rires, merci.

**A mes amis,**

Emeline, merci d'avoir été à mes côtés pendant toutes ces années. Je sais que je peux toujours compter sur toi. Merci pour ton soutien sans faille tout au long de nos études. Ta présence et ta disponibilité m'ont été précieuses.

Alexis qui est presque mon jumeau. J'ai toujours apprécié de travailler avec toi. Tu étais mon co-externe, tu es devenu un ami. En souvenir des soirées passées à surveiller des P1 et à corriger des copies et leurs coquilles !!

Mes amies de lycée, Charlotte, Mathilde et Sonia. Merci de m'avoir toujours soutenue dans ce que je voulais faire. Vous avez toutes pris des chemins différents mais je sais que notre amitié durera.

**A ma famille,**

Ma maman, qui m'a accompagné toutes ces années. Merci de m'avoir donné l'envie de travailler, de ne jamais laisser tomber. Merci d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Tu as toujours pris le temps de relire mes travaux et tu es notre meilleur expert pour les corrections de grammaire et d'orthographe. Malgré les difficultés tu as toujours été présente pour moi et je t'en remercie.

Papa qui nous a quitté trop tôt. Je sais que tu es présent à mes côtés. C'est à toi que je dédicace cette thèse.

Thibaut, mon frère. Merci pour ton soutien pendant ces années d'étude. Tu t'es toujours intéressé à ce que je faisais même si c'est très éloigné de ton travail. Je suis sûre que tu connais l'organisation de l'hôpital aussi bien que nous!

Gwenn, ma belle sœur pour ta présence.

Mes grands parents, je pense bien à vous aujourd'hui.

Jeanne, Joseph et Lucie mes neveux (et filleul pour Joseph !) merci pour votre joie de vivre. Jeanne et Joseph à vous deux vous me faites réviser toute la pédiatrie ! Sur ce point, Lucie tu n'es pas obligée de les suivre !

Ma filleule Inès, pour ton amour.

Mon parrain, Vincent. Merci pour ton soutien, tu as toujours parfaitement rempli ton rôle de parrain.

Mes oncles et tantes, mes cousins et cousines. Merci pour votre présence et votre soutien tout au long de mes années d'étude.

A tous ceux qui ont participé à cette thèse et que j'ai oublié de citer, merci.

## Table des matières

|  |    |
|--|----|
| Liste des abréviations .....                         | 12 |
| Liste des Schémas, Figures et Tableaux .....         | 13 |
| RESUME .....   | 14 |
| ABSTRACT .....                                       | 15 |
| INTRODUCTION .....                                   | 16 |
| I) Embryologie .....                                 | 16 |
| II) Hormonosynthèse.....                             | 17 |
| III) Actions des hormones thyroïdiennes .....        | 18 |
| IV) Thyroïde et grossesse.....                       | 18 |
| A. Grossesse et fœtus.....                           | 18 |
| B. Hashimoto et conséquences .....                   | 19 |
| C. Basedow et conséquences .....                     | 19 |
| D. Carence en iode et conséquences .....             | 20 |
| V) Prise en charge néonatale .....                   | 20 |
| VI) Objectifs de notre étude.....                    | 21 |
| POPULATION ET METHODE.....                           | 22 |
| I) Population .....                                  | 22 |
| II) Méthode .....                                    | 22 |
| III) Tests statistiques.....                         | 24 |
| RESULTATS .....                                      | 25 |
| I) Caractéristiques de la population.....            | 25 |
| II) Evolution du nombre de bilans .....              | 26 |
| Période “sans protocole” .....                       | 26 |
| Période “avec protocole” .....                       | 26 |
| Synthèse .....                                       | 26 |
| III) Mise en place du protocole.....                 | 28 |
| IV) Intérêt du protocole.....                        | 29 |
| V) Difficultés de mise en place d’un protocole ..... | 31 |
| VI) Suivi des nouveau-nés .....                      | 32 |
| DISCUSSION.....                                      | 35 |
| CONCLUSION.....                                      | 44 |
| ANNEXE 1 .....                                       | 45 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                  | 47 |

## Liste des abréviations

**T3** : triiodothyronine

**T4** : thyroxine

**NIS** : symport sodium iodure ou symporteur Na/I

**TPO** : thyropéroxydase

**MIT** : mono-iodo-tyrosine

**DIT** : di-iodo tyrosine

**TBG** : thyroid binding globulin

**TBPA** : thyroid Binding Pre albumin

**TSH** : thyroid stimulating hormon

**TRH** : thyreotropin releasing hormon

**TRAK** : anticorps anti récepteurs de la TSH

**ATS** : antithyroïdiens de synthèse

**FT3** : triiodothyronine libre

**FT4** : thyroxine libre

**UHCD** : unité d'hospitalisation de courte durée

**HCG** : hormone chorionique gonadotrope humaine

**LH** : luteinizing hormone ou hormone lutéinisante

**FSH** : follicle stimulating hormone ou hormone folliculo stimulante

**TBG** : thyroxin binding globulin

**TT4** : T4 circulante totale

## Liste des Schémas, Figures et Tableaux

**Schéma 1** : Synthèse des hormones thyroïdiennes

**Figure 1** : Répartition des dysthyroïdies maternelles selon les périodes de l'étude

**Figure 2** : Pourcentage de bilans thyroïdiens réalisés chez les nouveau-nés selon l'utilisation ou non du protocole

**Figure 3** : Flow chart

**Figure 4** : Nombre de bilans thyroïdiens selon les années en fonction de l'application ou non du protocole

**Figure 5** : Non adéquation au protocole selon les années exprimée en pourcentage

**Figure 6** : Comparaison entre le nombre de nouveau-nés suivis avant et après la mise en place du protocole sur la période « avec protocole »

**Tableau 1** : Comparaison du pourcentage de nouveau-nés qui auraient été suivis sans ou avec protocole

## RESUME

Le fœtus présente une immaturité thyroïdienne le rendant dépendant de la fonction thyroïdienne maternelle durant la grossesse. Il existe un risque de dysthyroïdie néonatale en cas de dysthyroïdie maternelle auto-immune. De nombreux bilans thyroïdiens étaient donc réalisés chez les nouveau-nés dès que la mère présentait un antécédent de dysthyroïdie.

Nous avons inclus entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 août 2013 tous les nouveau-nés ayant eu un bilan thyroïdien en maternité. Durant cette période, les bilans chez les bébés étaient réalisés dès qu'un antécédent de dysthyroïdie était craint chez la maman, prouvé ou non et que la dysthyroïdie soit auto-immune ou non. Tous ces bébés étaient revus en consultation.

Un protocole a été instauré en septembre 2013 afin de cibler les bilans à réaliser chez les nouveau-nés. Si la dysthyroïdie maternelle n'était pas auto-immune, aucun bilan ne devait être réalisé chez le nouveau-né. Entre le 1<sup>er</sup> septembre 2013 et le 30 juin 2015, nous avons inclus les mères avec dysthyroïdie auto-immune ayant eu un bilan en cours de grossesse, les mères dysthyroïdiennes d'étiologie encore inconnue à l'accouchement et les nouveau-nés de ces mamans. Seuls les nouveau-nés avec bilan biologique anormal étaient suivis en endocrinologie.

Le protocole a permis de réduire significativement le nombre de nouveau-nés prélevés pour bilan thyroïdien de 2,6% à 1,5% ( $p=0,001$ ), permettant également une diminution du volume de sang prélevé. Le nombre de nouveau-nés suivis diminuait également. L'adéquation au protocole n'est pas parfaite mais s'améliore au fil des semestres.

Le protocole a donc permis d'améliorer le confort des nouveau-nés en maternité en réduisant le nombre de prélèvements sanguins et en rassurant les parents des nouveau-nés aux bilans thyroïdiens normaux qui ne nécessitaient pas de suivi.

Mots clés: nouveau-né, dysthyroïdie, grossesse, bilan thyroïdien, anticorps

## ABSTRACT

The fetus thyroid immunity makes him dependant on the maternal thyroid function during pregnancy. In case of maternal autoimmune thyroid dysfunction, there is a risk of neonatal thyroid dysfunction. Blood tests evaluating the infant's thyroid function were therefore performed when the mother had a history of thyroid dysfunction.

Between the 1st January 2011 and the 31st August 2013, we included all newborns who had an biological evaluation of their thyroid function in the maternity unit. During this period, blood tests in infants were prescribed each time a maternal thyroid dysfunction was suspected, and wether it had an auto immunity cause or not, and the infants were then given an appointment. The aim of our study, beginning in September 2013, was to focus on the newborn's bloods tests. In our protocol, if the maternal thyroid dysfunction had no auto immun cause, no biological investigations on the newborn were practiced. Between the 1st September 2013 and the 30th June 2015, we included mothers with autoimmune thyroid disease (with a blood test during pregnancy), mothers with a thyroid dysfunction from an unknown etiology, and their infants. Only newborns with an abnormal blood test were followed in the Endocrinology unit.

The evaluated protocol reduced significantly the number of blood tests, evaluating the thyroid function, on newborns from 2.6% to 1.5% ( $p = 0.001$ ), and a reduction of the blood volume blood used for these tests. The number of newborns requiring a specific supervision was reduced. The use of our protocol is yet generalised.

This protocol has improved the comfort of newborns in the maternity unit, by reducing the number of blood samples and reassuring parents of newborns with a normal thyroid function who required no specific monitoring.

Keywords: newborn, thyroid dysfunction, pregnancy, thyroid function test, antibody

# INTRODUCTION

## I) Embryologie

La thyroïde est une glande endocrine située à la base du cou. C'est une glande en forme de papillon formée de deux lobes [1] elle pèse environ 15 à 30 grammes à l'âge adulte.

L'ébauche apparaît à la 3<sup>ème</sup> semaine de développement fœtal, cela correspond à un épaissement du plancher du pharynx primitif. L'ébauche migre ensuite le long du tractus thyroïdienne pour atteindre sa position cervicale vers la 7<sup>ème</sup> semaine de gestation. Elle prend alors un aspect bilobé. Cette ébauche sera à l'origine des cellules folliculaires, originaires de l'endoderme et synthétisant les hormones thyroïdiennes.

Une fois la glande en place, deux ébauches latérales rejoignent l'ébauche médiane. Ces ébauches latérales sont issues de cellules neuroectodermiques et sont à l'origine des cellules parafolliculaires qui produiront la calcitonine. Lorsque la glande thyroïde est en place, les cellules folliculaires se multiplient et se différencient.

Finalement, la thyroïde est formée de follicules. Chaque follicule est composé d'une paroi formée d'une monocouche de cellules folliculaires et de cellules C et d'un contenu, la colloïde. Les cellules folliculaires sont bipolaires, elles communiquent avec l'intérieur des follicules et la circulation sanguine. Les vaisseaux sanguins transportent l'iode qui est un des éléments nécessaires à la synthèse des hormones thyroïdiennes.

La thyroïde fœtale ne devient fonctionnelle qu'à la 11<sup>ème</sup> semaine de développement. On constate une sécrétion de thyroglobuline à partir du 29<sup>ème</sup> jour de développement, la sécrétion de FT4 est effective à la 16<sup>ème</sup> semaine de gestation et celle de FT3 durant le 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse [2].

L'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien demeure largement immature jusqu'au troisième trimestre de grossesse. Cet axe, qui prend place à la 25<sup>ème</sup> semaine de grossesse, régule le fonctionnement de la thyroïde. L'hypothalamus produit la Thyrotropin releasing hormon (TRH), l'hypophyse produit la thyroid stimulating hormon (TSH). Il existe un rétrocontrôle négatif de la T3 et la T4 sur la TSH et sur la TRH.

En début de grossesse, les besoins du fœtus en hormones thyroïdiennes sont faibles. Le passage transplacentaire de FT4 (thyroxine libre) convertie en FT3 par le fœtus



(triiodothyronine libre) suffit. Le fœtus est totalement dépendant de sa mère au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse [1].

## II) Hormonosynthèse

La thyroïde est à l'origine de la production de deux hormones, la triiodothyronine (T3) et la thyroxine (T4). Le taux de T4 plasmatique est plus élevé que le taux de T3 mais c'est la T3 qui est la plus active. Une partie de la T4 est déiodinisée en T3.

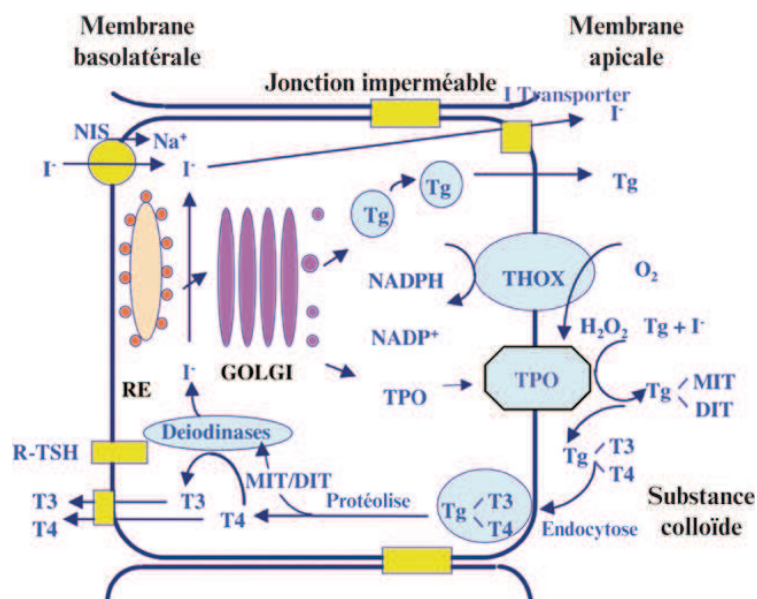


Schéma 1 : synthèse des hormones thyroïdiennes

**Légende :** **DIT** : di-iodo-tyrosine, **MIT** : mono-iodo-tyrosine, **NIS**: symporteur Na/I<sup>-</sup>

**RE** : réticulum endoplasmique, **Tg** : thyroglobuline, **TPO** : thyroperoxydase, **THOX** : NADPH oxydase thyroïdienne

Les hormones thyroïdiennes se différencient selon le nombre et la place des atomes d'iode. La première étape de l'hormonosynthèse consiste en la capture d'iode par le symporteur Na/I<sup>-</sup> (NIS). Il se produit ensuite l'iodation de résidus de tyrosine de la thyroglobuline pour former des résidus de monoiodotyrosine (MIT) et de diiodotyrosine (DIT), puis le couplage de certains de ces résidus pour former les T3 et T4 qui sont ensuite libérées au pôle basolatéral de la cellule par protéolyse. L'iodation de la thyroglobuline se fait dans la colloïde et nécessite la présence de thyroperoxydase (TPO) et d'un système générateur d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, la

NADPH oxydase thyroïdienne (THOX). Les hormones thyroïdiennes sont hydrophobes et nécessitent donc pour circuler d'être liées à des protéines de transport, thyroid binding globulin (TBG) et Thyroid Binding Pre albumin (TPBA) [3].

### **III) Actions des hormones thyroïdiennes**

Les hormones thyroïdiennes ont un effet sur le métabolisme, le développement cérébral, la respiration, la régulation thermique, la force musculaire, la peau, les cycles menstruels, le poids et le taux de cholestérol [1].

Chez les enfants, ces hormones ont un rôle particulièrement important sur le développement et la maturation cérébrale avec un QI abaissé si elles sont insuffisantes. De plus, elles ont une action sur le développement psychomoteur en particulier dans le contrôle des mouvements fins et de l'apprentissage [4]. L'importance des hormones thyroïdiennes pour le développement des enfants est montrée par les études réalisées avant le dépistage néonatal et le traitement précoce de l'hypothyroïdie congénitale. Les enfants porteurs d'une hypothyroïdie congénitale en l'absence de traitement présentaient des déficits psychomoteurs multiples. Sur le plan visuel, il s'agissait d'une altération de la sensibilité des contrastes et de la vision spatiale par atteinte des circuits incluant le thalamus, le cortex strié et le lobe pariétal postérieur. Sur le plan mnésique, c'est la mémoire sélective qui était altérée par atteinte de l'hippocampe. La transmission neuronale est perturbée par altération de la myéline dans le cortex ce qui conduit à une lenteur psychomotrice et intellectuelle. L'enfant pouvait également présenter des troubles de l'attention liés à une mauvaise régulation des neurotransmetteurs [5].

### **IV) Thyroïde et grossesse**

#### **A. Grossesse et fœtus**

Le fœtus présente une immaturité de l'axe hypophyso-thyroïdien. 50% de la T4 provient encore de la thyroïde maternelle en fin de grossesse [6]. Le fœtus est donc dépendant de sa mère sur le plan des hormones thyroïdiennes tout au long de la grossesse. Les conséquences fœtales sont majeures si la maman est en dysthyroïdie. L'état cérébral et mental de l'enfant est conditionné par l'euthyroïdie maternelle pendant mais aussi avant la grossesse [6]. Comme

déjà décrit, les hormones thyroïdiennes sont très importantes pour le développement cérébral du fœtus et une partie provient de la mère par passage transplacentaire notamment en début de grossesse.

Certains anticorps anti thyroïdiens passent la barrière placentaire et le passage est proportionnel au taux d'anticorps maternel [7]. Il existe un risque de dysthyroïdie néonatale de 2 à 10% chez les mères dysthyroïdiennes : soit une hypothyroïdie liée à des anticorps bloquants anti-TPO ou TRAK bloquants ou liée aux antithyroïdiens de synthèse (ATS), soit une hyperthyroïdie liée au passage d'anticorps anti récepteurs de la TSH stimulants (TRAK stimulants) [8].

## **B. Hashimoto et conséquences**

Il peut exister une auto immunité antithyroïdienne pendant la grossesse avec en particulier la présence fréquente d'anticorps anti-thyropéroxydase (TPO). Cela concerne 10% des femmes en âge de procréer [9].

Les anticorps anti-TPO peuvent être bloquants. Ils peuvent traverser la barrière placentaire à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. Leur effet est maximal au début du 3<sup>ème</sup> trimestre [7]. On note qu'il existe un effet rémanent de ces anticorps après la naissance et que celui-ci peut persister 8 à 10 semaines d'où l'intérêt de doser ces anticorps afin de traiter rapidement le nouveau-né s'ils sont positifs.

## **C. Basedow et conséquences**

Le risque d'hyperthyroïdie fœtale par passage transplacentaire d'anticorps anti récepteurs de la TSH augmente avec le taux d'anticorps. Le passage de ces anticorps croit également avec le terme de la grossesse. Il existe 2 types de TRAK.

S'il s'agit de TRAK excitants, à la naissance, le nouveau-né peut présenter une hyperthyroïdie se traduisant par une tachycardie, une hyperexcitabilité, un ictère, une hépatosplénomégalie, des troubles digestifs. Cette hyperthyroïdie peut persister 8 à 20 semaines après l'accouchement [10].

S'il s'agit de TRAK bloquants, le nouveau-né présente alors une hypothyroïdie.

Si la mère est traitée par anti thyroïdiens de synthèse, c'est une hypothyroïdie dose dépendante que l'on peut retrouver chez le nouveau-né. La demi-vie des ATS est d'environ 10 jours, l'élimination se fait en conséquence sur 2 à 3 mois [8].

## **D. Carence en iode et conséquences**

La carence iodée chez la mère peut entraîner chez le nouveau-né une hypothyroïdie transitoire, régressive en quelques semaines. Cependant, elle peut parfois nécessiter un traitement. Cette carence iodée peut exister sans dysthyroïdie chez la mère et ne nécessitera pour le nouveau-né qu'une substitution transitoire. Celle-ci peut également être associée à une hypothyroïdie maternelle. Dans ce cas, le risque de séquelle neurologique est plus probable chez le nouveau-né et celui-ci devra systématiquement bénéficier d'un traitement substitutif [11].

## **V) Prise en charge néonatale**

Les nouveau-nés sont considérés en hypothyroïdie s'ils présentent une TSH supérieure à 10 mU/l dans la 1<sup>ère</sup> semaine de vie ou une triiodothyronine libre (FT3) inférieure à 5.1 pmol/l. Ils doivent alors être mis sous traitement substitutif.

Le dépistage systématique néonatal de l'hypothyroïdie congénitale par le test de Guthrie permet de dépister des enfants à risque d'hypothyroïdie congénitale lorsque leur TSH sur buvard est supérieure à 20 mUI/l. On note que les techniques de dosages sont différentes entre dépistage et bilan classique avec d'un côté une méthode CISbio et de l'autre une méthode par immunochimiluminescence.

Cependant, une pathologie thyroïdienne maternelle auto-immune peut entraîner un déséquilibre d'adaptation fœtale et donc à la naissance une hypothyroïdie « à minima » avec des conséquences non négligeables sur le développement même si le dépistage ne s'avère pas positif. Par ailleurs, les pathologies hyperthyroïdiennes périphériques, qui abaissent le taux de TSH, ne bénéficient absolument pas du dépistage en France.

Il nous est donc apparu essentiel de dépister, chez les enfants de mères dysthyroïdiennes, les éventuelles dysthyroïdies néonatales par un bilan thyroïdien.

Entre janvier 2011 et août 2013, ce bilan était censé être réalisé de façon systématique, quelle que soit la pathologie maternelle sous-jacente. Devant l'importance du nombre de bilans

réalisés, une réflexion commune a été menée par les équipes de maternité et d'endocrinologie pédiatrique de façon à cibler les bilans chez les enfants. Cette réflexion a abouti à la mise en place d'un protocole en maternité. Le protocole définit les situations maternelles à risque sur le plan thyroïdien pour limiter les bilans aux nouveau-nés à risque de dysthyroïdie.

A partir de septembre 2013, ce nouveau protocole a été instauré au CHU d'Amiens.

## **VI) Objectifs de notre étude**

L'objectif principal de notre travail était de vérifier l'utilité du protocole pour diminuer le nombre de bilans thyroïdiens chez les nouveau-nés, en réalisant des bilans ciblés. Les objectifs secondaires étaient d'étudier le suivi des nouveau-nés de mères dysthyroïdiennes et de comparer les résultats obtenus en macro-méthode par rapport au buvard de dépistage, de façon à éventuellement limiter les bilans aux pathologies hyperthyroïdiennes maternelles.

## POPULATION ET METHODE

### I) Population

Notre travail est une étude rétrospective réalisée au CHU d'Amiens entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 30 juin 2015.

Dans un premier temps, nous avons inclus entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 août 2013 tous les nouveau-nés qui ont eu un bilan thyroïdien en maternité. Durant cette période, les bilans chez les bébés étaient réalisés dès lors qu'un antécédent de dysthyroïdie était craint chez la maman, que cet antécédent soit vrai ou non et que la dysthyroïdie soit auto-immune ou non.

Puis un protocole a été rédigé de façon conjointe entre l'équipe de maternité et celle d'endocrinologie pédiatrique, indiquant dans quelle circonstance réaliser un bilan thyroïdien chez l'enfant. Ce bilan était réalisé chez le nouveau-né si la pathologie maternelle était auto-immune. Si durant la grossesse, le bilan étiologique de la dysthyroïdie n'avait pas été réalisé, un bilan biologique était prélevé chez la mère et éventuellement l'enfant (cf annexe 1).

Dans un deuxième temps, entre le 1<sup>er</sup> septembre 2013 et le 30 juin 2015, nous avons inclus :

- les mères avec dysthyroïdie d'étiologie connue et ayant eu un bilan en cours de grossesse,
- les mères dysthyroïdiennes d'étiologie encore inconnue au moment de l'accouchement,
- les nouveau-nés de chaque catégorie de maman.

Nous avons exclu les nouveau-nés prématurés donc nés avant 37 SA, et les nouveau-nés nécessitant un bilan thyroïdien pour des raisons autres (Extrasystoles traitées par Digoxine (Digoxine ®) en anténatal par exemple)

### II) Méthode

Pendant la période « sans protocole », lorsqu'il existait une notion de dysthyroïdie dans le dossier de la maman, un bilan thyroïdien était systématiquement préconisé chez le nouveau-né en maternité. C'est un bilan complet avec dosage des anticorps antithyroïdiens qui était prélevé soit 1,5 ml à 2 ml de sang chez tous les bébés de mères dysthyroïdiennes. Tous ces nouveau-nés étaient ensuite vus en consultation de néonatalogie ou d'endocrinologie.

Après l'instauration du protocole, lorsque la maman présentait un antécédent de dysthyroïdie, et / ou était traitée par Levothyroxine sodique (Lévothyrox®) ou anti thyroïdiens de synthèse (ATS), un bilan thyroïdien avec dosage de TSH, FT3, FT4 et recherche d'anticorps anti-thyroperoxydase et TRAK était réalisé chez la maman. Ce bilan devait être réalisé au moins une fois pendant la grossesse et si possible au troisième trimestre de grossesse. En effet, l'étude de Seror en 2014 montre que les anticorps anti-TPO passent la barrière placentaire et qu'il peut être utile de faire un bilan thyroïdien chez la mère au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. S'il n'avait pas été réalisé, le bilan devait être prélevé au bloc obstétrical.

En maternité, les dosages faits pendant la grossesse étaient récupérés. S'il n'y avait pas d'anticorps chez la maman, on ne faisait pas de bilan thyroïdien au nouveau-né. S'il existait des anticorps anti-TPO ou des TRAK chez la maman, un bilan thyroïdien était prélevé en même temps que le buvard de dépistage néonatal, vers J3 de vie chez le bébé. Ce bilan ne comprenait alors que les taux de TSH, FT3 et FT4 le plus souvent, soit deux microtubes de 0,5 ml de sang prélevé. Toutefois, si les TRAK de la mère étaient positifs, la décroissance de TRAK chez l'enfant devait être étudiée.

Seuls les nouveau-nés dont le bilan thyroïdien était pathologique, parce que TSH supérieure à 10 mU/L et/ou une FT3 < 5.1 pmol/l, justifiaient d'un suivi en consultation et souvent d'un bilan biologique de contrôle. De même, un bébé avec une TSH anormalement basse soit inférieure à 1,5 mU/L avec présence de TRAK chez la maman nécessitait un suivi avec bilans biologiques de contrôle.

Si le bilan thyroïdien du nouveau-né était normal, aucun suivi ni bilan de contrôle n'était nécessaire. Les parents pouvaient être rassurés.

En premier lieu, nous avons étudié l'évolution du nombre de bilans thyroïdiens réalisés chez les nouveau-nés en maternité dans le cadre du suivi de pathologie thyroïdienne maternelle avant et après la mise en place du protocole. Nous avons pondéré le nombre de bilans de nouveau-nés par le nombre d'accouchements sur la même période.

Puis nous avons étudié plus précisément le nombre de bilans évités chez les bébés grâce à la mise en place du protocole ainsi que l'épargne sanguine réalisée. Pour cela nous avons récupéré les bilans maternels faits pendant le suivi de grossesse ou en salle d'accouchement. Nous avons également, à partir des bilans faits chez les bébés, récupéré les bilans maternels pour voir pourquoi un bilan avait été fait chez le bébé.

Nous nous sommes ensuite intéressés au suivi de ces bébés et aux conséquences sur le suivi de la mise en place du protocole.

Nous avons également regardé la TSH au dépistage sur le test de Guthrie pour voir si le dépistage néonatal pourrait suffire à repérer les enfants à risque d'hypothyroïdie fruste. Enfin, nous avons cherché à appréhender les difficultés qu'impliquait la mise en place d'un nouveau protocole dans une équipe médicale et paramédicale de néonatalogie.

Les mamans qui avaient eu un bilan thyroïdien pour antécédent de dysthyroïdie étaient considérées comme entrant dans le protocole.

On considérait hors protocole les nouveau-nés ayant eu un bilan thyroïdien mais dont la maman n'avait pas eu de bilan.

Les données, anamnestiques ou biologiques, ont été relevées dans les dossiers médicaux informatisés du CHU d'Amiens.

### **III) Tests statistiques**

Les données ont été encodées à l'aide du logiciel Excel 2010 version française. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du Logiciel R. L'analyse statistique a été réalisée via un test de Chi 2 pour les données nominales. Le seuil de significativité retenu est  $p=0,05$ . Les résultats sont exprimés en effectif et pourcentage (n, %).



## RESULTATS

### I) Caractéristiques de la population

Nous avons inclus sur la période « sans protocole » entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 août 2013, 139 nouveau-nés en maternité ayant eu un bilan thyroïdien. Il y avait 5383 enfants admis en maternité sur la même période.

Sur la période « avec protocole » entre le 1<sup>er</sup> septembre 2013 et le 30 juin 2015, 80 couples mère-nouveau né, dont une grossesse gémellaire, ont été inclus sur 3487 mamans admises en maternité.

En 2013, sur la deuxième période, il y avait 11 couples maman-bébé. 3 mamans avaient une maladie de Hashimoto, 6 avaient une hypothyroïdie non étiquetée, 1 avait eu une thyroïdectomie et 1 était substituée suite à un sarcome.

Au premier semestre 2014, il y avait 28 couples maman-bébé. 7 mamans avaient une maladie de Hashimoto, 2 étaient suivies pour une maladie de Basedow, 14 avaient une hypothyroïdie non étiquetée, 1 avait une hyperthyroïdie, 1 était diabétique de type 1, 1 avait subi une thyroïdectomie, 1 avait un nodule thyroïdien, il y avait une maman suivie pour un problème thyroïdien pour lequel nous n'avions pas de diagnostic.

Au deuxième semestre 2014, sur 25 couples maman-bébé, 5 mamans étaient suivies pour une maladie de Hashimoto, 1 avait une maladie de Basedow, 16 avaient une hypothyroïdie non étiquetée, 2 étaient suivies pour hyperthyroïdie, 1 maman avait eu une thyroïdectomie.

En 2015, sur 16 couples maman-bébé, 3 avaient une maladie de Hashimoto dont une qui avait un diabète insulino-dépendant, 5 avaient une hypothyroïdie, 1 maman avait une hyperthyroïdie, 2 avaient eu un bilan car elles étaient tachycardes, 3 avaient un nodule thyroïdien et 1 avait eu un bilan en début de grossesse.

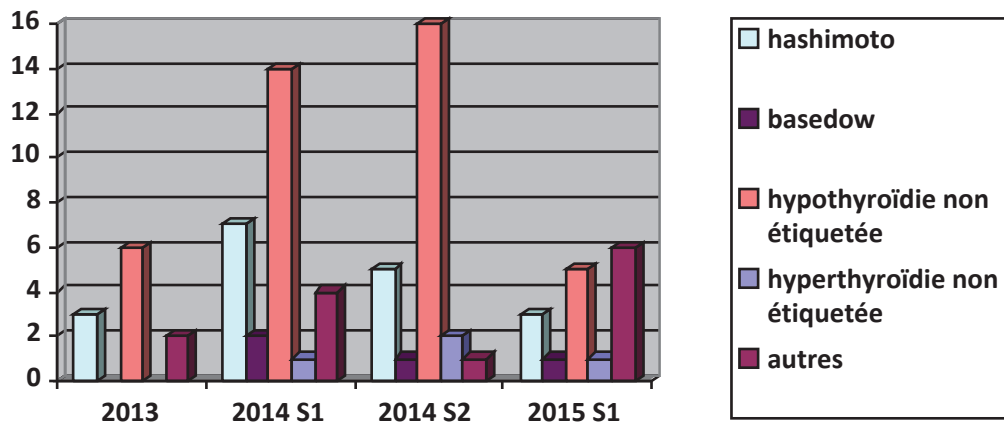


Figure 1 : Répartition des dysthyroïdies maternelles selon les périodes de l'étude

## II) Evolution du nombre de bilans

### Période “sans protocole”

En 2011, 53 nouveau-nés ont été prélevés alors que 2011 bébés sont nés cette année là. Il y avait donc 2,6% des nouveau-nés qui ont eu un bilan thyroïdien.

En 2012, 57 bébés sur 2034 nouveau-nés ont eu un bilan thyroïdien, soit 2,8% des nouveau-nés.

Sur la première période en 2013, 29 nouveau-nés ont été prélevés alors qu'il y a eu 1338 naissances. Un bilan a été réalisé chez 2,2% des nouveau-nés.

### Période “avec protocole”

Sur la deuxième période en 2013, 7 bébés ont été prélevés sur 690 naissances soit 1% des nouveau-nés.

En 2014, 41 nouveau-nés ont eu un bilan thyroïdien alors qu'il y a eu 1961 naissances. Il y avait 2% de nouveau-nés qui ont eu un bilan thyroïdien.

En 2015, 6 nouveau-nés ont eu un bilan thyroïdien, il y a eu 836 naissances soit 0,7% des nouveau-nés prélevés.

### Synthèse

Avant la mise en place du protocole en maternité, 139 nouveau-nés sur 5383 ont eu un bilan thyroïdien. C'est à dire que 2,6% des nouveau-nés ont eu un bilan thyroïdien en maternité avant la mise en place du protocole. Après la mise en place du protocole, 54 nouveau-nés sur

3487 naissances ont eu un bilan thyroïdien. Après la mise en place du protocole, 1,5% des nouveau-nés ont eu un bilan thyroïdien. Le protocole a permis une baisse significative du nombre de bilans ( $p=0,001$ ). (Figure 2)

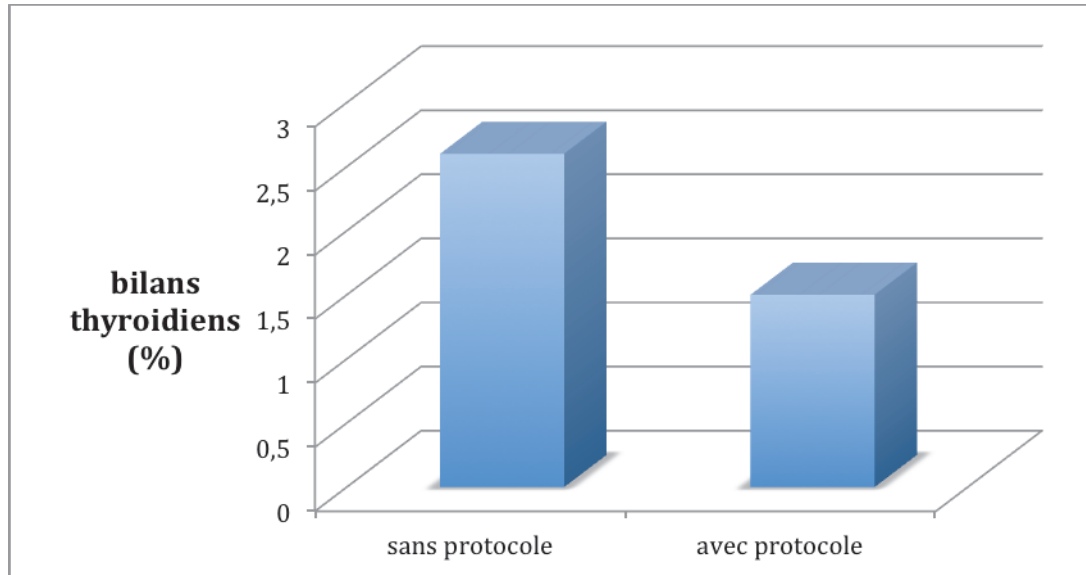


Figure 2 : Pourcentage de bilans thyroïdiens réalisés chez les nouveau-nés selon l'utilisation ou non d'un protocole

Le taux de bilan pendant la période « sans protocole » était stable avec 2,6% des nouveau-nés prélevés en 2011, 2,8% en 2012 et 2,2% sur la première période de 2013.

A l'inverse, pendant la période « avec protocole », le pourcentage de bilans thyroïdiens chez les nouveau-nés diminuait en passant de 2% en 2014 à 0,7% en 2015.

On montrait une différence statistiquement significative du nombre de bilans thyroïdiens entre la première période de 2013 et 2015 ( $p=0,0002$ ).

### III) Mise en place du protocole

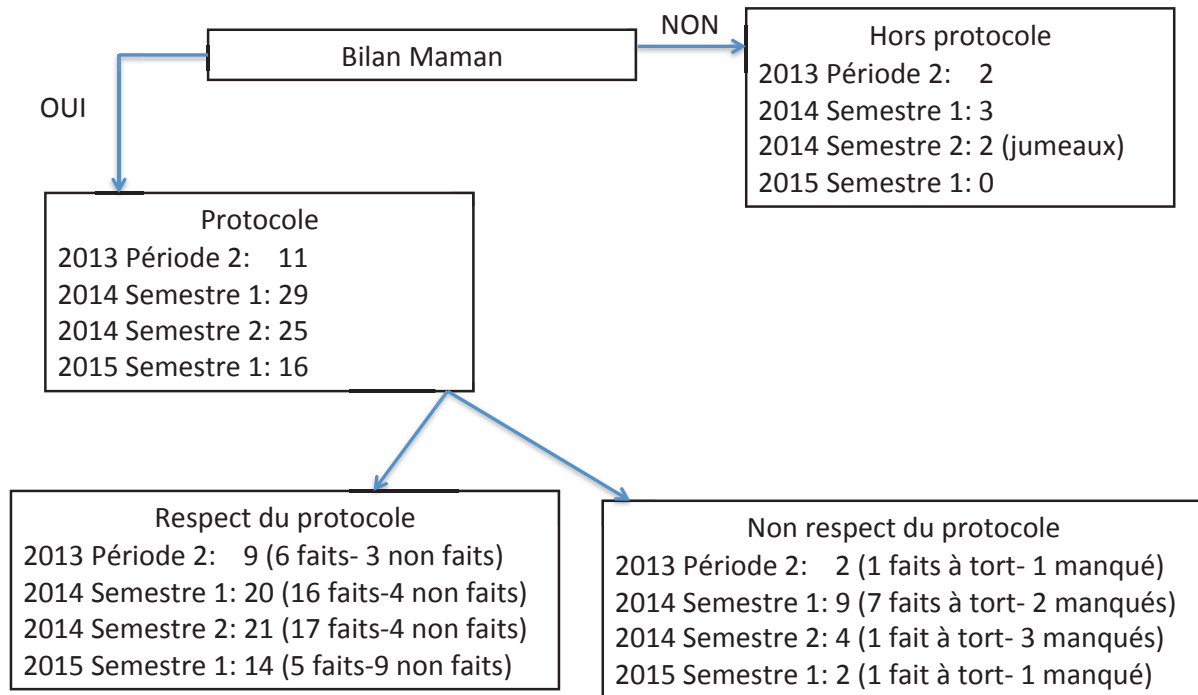


Figure 3: Flow chart

Comme le montre la Figure 3, 7 enfants ont été exclus car hors protocole. Les mamans n'ont pas eu de bilan thyroïdien, ils ne rentrent donc pas dans le protocole. Les 81 autres nouveau-nés étaient inclus car la maman avait eu le bilan biologique devant un antécédent de dysthyroïdie.

Le protocole avait été respecté durant la deuxième période de 2013 pour 9 nouveau-nés (6 bilans faits et 3 bilans non faits à bon escient) et non respecté pour 2 nouveau-nés avec 1 bilan fait à tort et 1 bilan oublié.

En 2014, au premier semestre, le protocole a été suivi pour 20 nouveau-nés (16 bilans faits et 4 bilans non faits à juste titre) et non suivi pour 9 nouveau-nés avec 7 bilans faits à tort et 2 bilans oubliés.

Au deuxième semestre, le protocole était respecté pour 21 nouveau-nés (17 bilans faits et 4 bilans non faits comme prévu par le protocole), non respecté pour 4 nouveau-nés avec 1 bilan fait à tort et 3 bilans oubliés.

En 2015, au premier semestre, 14 nouveau-nés étaient dans le groupe protocole respecté comprenant 5 bilans faits et 9 bilans non faits. 2 nouveau-nés étaient dans le groupe protocole non respecté avec un bilan fait à tort et 1 bilan oublié.

Durant la deuxième période de 2013, aucun nouveau-né n'a eu de dosage des anticorps anti-thyroïdiens.

En 2014, au premier semestre, 3 nouveau-nés ont eu un dosage des anticorps anti-thyroïdiens alors que c'était inutile.

En 2014, au deuxième semestre, 1 enfant a eu un dosage inutile d'anticorps. Un nouveau-né a eu un dosage de TRAK ce qui était justifié car la maman avait une maladie de Basedow avec anticorps positifs.

En 2015, aucun nouveau-né n'a eu de dosage des anticorps thyroïdiens conformément au protocole.

#### **IV) Intérêt du protocole**

Pour cette partie, nous n'avons pas pris en compte les enfants considérés « hors protocole ».

Avant l'instauration du protocole, sur la deuxième période 2013, 11 bilans auraient été réalisés puisque 11 mamans présentaient une dysthyroïdie connue avant la grossesse. Si le protocole avait été parfaitement respecté, seuls 7 auraient dû être faits chez les bébés de ces mamans. On évitait donc 36,3% des bilans thyroïdiens aux nouveau-nés grâce au protocole.

Au premier semestre 2014, 29 bilans auraient été faits avant la mise en place du protocole car 28 mamans ont été incluses mais il y avait une paire de jumeaux. Selon le protocole, il y avait seulement 18 bilans à réaliser. On évitait donc 38% des prélèvements grâce au protocole.

Au deuxième semestre 2014, 25 bilans auraient été réalisés avant la mise en place du protocole. Selon le protocole, il y avait 20 bilans à réaliser. On évitait donc 20% des bilans grâce au protocole.

Au premier semestre 2015, 16 bilans thyroïdiens auraient dû être réalisés avant le protocole. Après mise en place du protocole, il y avait 6 bilans à réaliser. On évitait donc 62,5% des bilans thyroïdiens aux nouveau-nés grâce au protocole (figure 4).

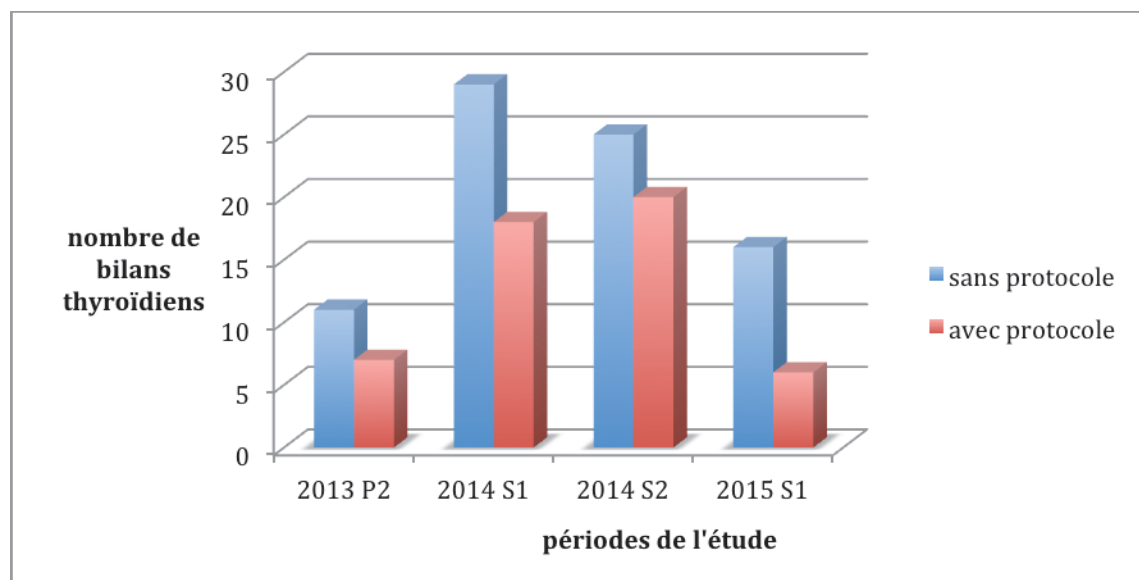


Figure 4 : Nombre de bilans thyroïdiens selon les années en fonction de l'application ou non du protocole

On diminuait le nombre de bilans mais aussi, en cas de bilan, le volume de sang prélevé, en ne réalisant pas de dosage systématique d'anticorps chez les nouveau-nés nécessitant un bilan thyroïdien (cf protocole). On avait donc une « épargne » de 0,5 ml de sang chez le nouveau né en cas de bilan thyroïdien sans anticorps et 2 ml en l'absence de bilan.

On note que les bilans réalisés à tort étaient tous normaux.

## V) Difficultés de mise en place d'un protocole

On remarque que lors de la mise en place du protocole sur la deuxième période 2013, le taux de suivi du protocole est correct (81,8%). Au premier semestre 2014, ce taux baisse puis augmente pour devenir quasiment parfait en 2015 avec 87,5% d'adéquation au protocole. Cependant, même après 2 ans, le protocole n'est toujours pas respecté pour l'ensemble des nouveau-nés.

Sur le deuxième période de 2013, le protocole a été respecté pour 9 nouveau-nés sur 11 soit pour 81,8% des nouveau-nés.

Sur le premier semestre 2014, le protocole a été respecté chez 20 nouveau-nés sur 29 soit 69% des enfants.

Sur le deuxième semestre 2014, le protocole a été respecté chez 21 des 25 nouveau-nés soit chez 84% des nouveau-nés.

Sur le premier semestre 2015, le protocole a été respecté chez 14 nouveau-nés sur 16 soit chez 87,5% des nouveau-nés (figure 5).

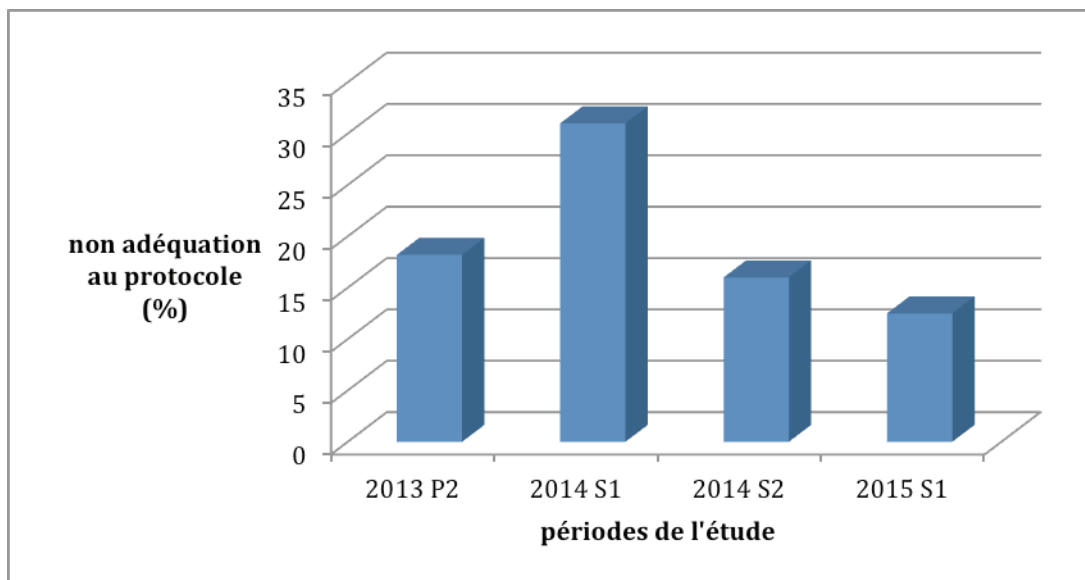


Figure 5 : Non adéquation au protocole selon les années exprimée en pourcentage

## VI) Suivi des nouveau-nés

Avant la mise en place du protocole, en 2011 53 nouveau-nés devaient être suivis, en 2012 c'est 57 enfants qui devaient être revus en consultation et sur la première période 2013, 29 nouveau-nés devaient bénéficier d'un suivi. En effet, un suivi était systématiquement proposé lorsqu'un bilan thyroïdien avait été réalisé en maternité. Le plus souvent ces nouveau-nés étaient revus en consultation de néonatalogie ou d'endocrinologie du CHU d'Amiens. D'autres étaient suivis par les pédiatres de ville ou des hôpitaux périphériques.

En 2011, 9 nouveau-nés ont eu un bilan thyroïdien de contrôle pour une TSH supérieure à 10 mUI/l. On note que 1 nouveau-né n'a pas été suivi à tort car sa TSH était supérieure à 10 mUI/l. 43 nouveau-nés n'auraient pas nécessité de suivi si le protocole avait été instauré.

Il n'y avait pas de discordance entre la TSH au Guthrie et la macro méthode.

En 2012, 8 nouveau-nés ont eu un bilan thyroïdien de contrôle pour une TSH supérieure à 10 mUI/l. Un nouveau-né a été suivi en raison d'une maladie de Basedow chez la maman. 48 nouveau-nés ont été suivis et ne l'auraient pas été si le protocole avait été instauré.

En 2013, sur la première période, c'est à dire avant mise en place du protocole, 5 nouveau-nés ont eu un bilan de contrôle pour une TSH supérieure à 10 mUI/l. Deux nouveau-nés n'ont pas eu de bilan thyroïdien de contrôle alors que la TSH était supérieure à 10 mUI/l. Un nouveau-né a eu un bilan thyroïdien de contrôle à tort dans le cadre d'un suivi de maladie de Basedow chez la maman alors que les TRAK étaient négatifs. 22 nouveau-nés ont été suivis et ne l'auraient pas été si le protocole avait été instauré.

En 2013, après mise en place du protocole, aucun nouveau né n'a nécessité de suivi pour bilan thyroïdien anormal alors qu'avant la mise en place du protocole, 11 nouveau-nés auraient été revus en consultation de façon systématique.

Il n'y avait aucune discordance entre le Guthrie et la TSH en macrométhode.

En 2014, au premier semestre, 3 nouveau-nés qui avaient une TSH supérieure à 10 mUI/l ont été suivis. Un quatrième nouveau-né a été suivi car c'était le jumeau d'un enfant présentant un



bilan thyroïdien perturbé. Avant la mise en place du protocole, c'est 29 enfants qui auraient été suivis.

Il n'y avait aucune discordance entre les TSH en macrométhode et le Guthrie.

En 2014 au deuxième semestre, un enfant a été rappelé après résultat du Guthrie.

Un nouveau-né a été suivi pour hyperthyroïdie transitoire par transmission d'anticorps maternels TRAK activateurs. Avant le protocole, 25 nouveau-nés auraient été suivis.

En 2015, aucun nouveau né n'a nécessité de suivi. Avant le protocole, 16 nouveau-nés auraient été suivis (figure 6).

Il n'y avait aucune discordance entre les TSH au Guthrie et les bilans thyroïdiens.

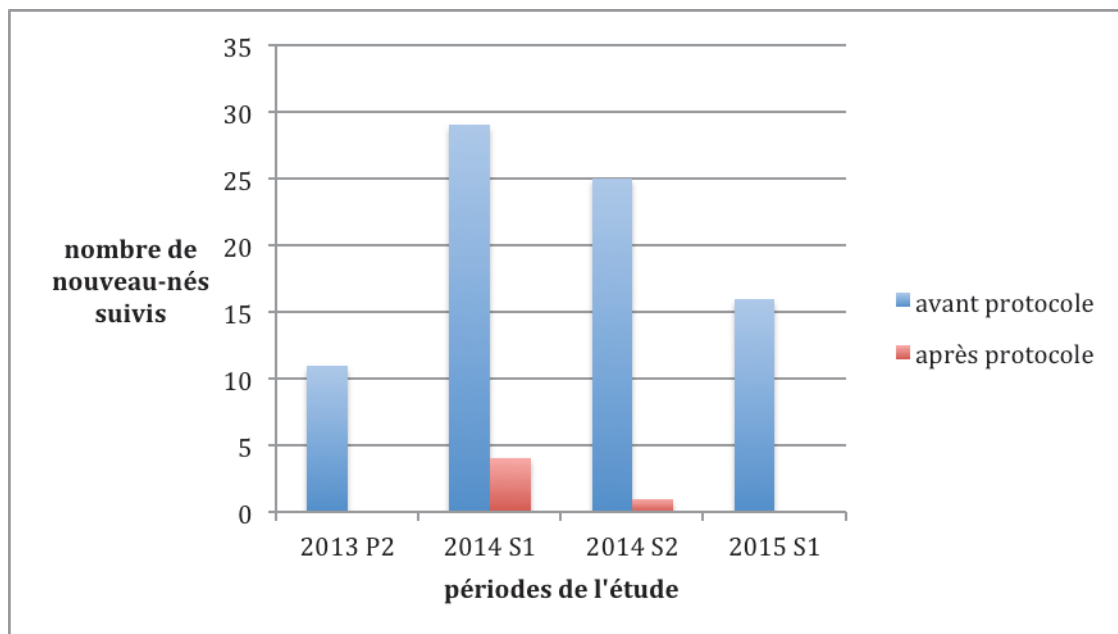


Figure 6 : Comparaison entre le nombre de nouveau-nés suivis avant et après la mise en place du protocole sur la période « avec protocole »

Pendant la période « sans protocole », on note que le suivi des nouveau-nés de mères dysthyroïdiennes était assez aléatoire. La plupart des enfants qui avaient eu un bilan étaient revus en consultation pour rendu des résultats et parfois contrôle de ce bilan. Sur la période « avec protocole », le nombre de suivis diminue. Les enfants revus en consultation étaient mieux ciblés.

Le tableau 1 permet de comparer le pourcentage théorique de nouveau-nés suivi en fonction de l'utilisation ou non du protocole.

En deuxième période de 2013, alors que 1.59% des nouveau-nés auraient du être suivis, aucun n'a bénéficié d'un suivi grâce à l'instauration du protocole. Pour l'année 2014, la différence concernant le suivi selon que l'on applique ou non le protocole reste importante.

En 2015 sur le premier semestre, c'est 1,91% des nouveau-nés qui auraient été suivis sans protocole alors qu'aucun nouveau-né ne nécessitait ce suivi avec l'application du protocole.

|  | 2013 S2 | 2014 | 2015 S1 |
|--|---------|------|---------|
| <b>Pourcentage de bébés ayant un suivi si pas de protocole (%)</b> | 1.59    | 2.75 | 1.91    |
| <b>Pourcentage de bébés ayant un suivi si protocole (%)</b>        | 0       | 0.31 | 0       |

*Tableau 1 : Comparaison du pourcentage de nouveau-nés qui auraient été suivis sans ou avec protocole*

## DISCUSSION

Notre travail avait pour but de vérifier l'utilité du protocole, pour diminuer le nombre de bilans thyroïdiens chez les nouveau-nés, en réalisant des bilans ciblés. Le taux de bilans pendant la période « sans protocole » était stable avec 2,6% des nouveau-nés prélevés en 2011, 2,8% en 2012 et 2,2% sur la première période de 2013. A l'inverse, pendant la période « avec protocole », le pourcentage de bilans thyroïdiens chez les nouveau-nés diminuait en passant de 2% sur la deuxième période de 2013 à 0,7% en 2015. On montrait une différence statistiquement significative entre les deux périodes avec  $p=0,001$ .

Le protocole a permis selon les années d'éviter entre 20% et 62,5% des bilans thyroïdiens chez les nouveau-nés. Le protocole était de mieux en mieux suivi au fil des années avec une adéquation de 81,8% en 2013 jusqu'à 87,5% en 2015. On remarque que les résultats sont moins bons au premier semestre 2014 avec seulement 69% d'adéquation au protocole.

En diminuant le nombre de bilans thyroïdiens chez les nouveau-nés, on diminue la spoliation sanguine. Cela est important chez un nouveau-né chez qui le volume sanguin est en moyenne de 250 ml. Le prélèvement représente jusqu'à 0,8 % du volume sanguin ce qui correspondrait pour un adulte à un prélèvement de 30 ml de sang environ (7 à 8 grands tubes). De plus, les prélèvements ne sont pas toujours faciles à réaliser. Les tubes sont souvent difficiles à remplir, les prélèvements sont parfois insuffisants ou coagulés et sont donc répétés. Cela engendre beaucoup de stress pour les équipes paramédicales mais aussi pour les parents. La douleur du nouveau-né doit également être prise en compte. Même si les pratiques ont beaucoup évolué pour une meilleure prise en charge, les prélèvements sanguins restent un stress chez le nouveau-né [12][13].

Le protocole a été mis en place sur la deuxième période de 2013. On peut imaginer qu'il existe un effet « mise en place du protocole ». Les intervenants étant particulièrement sensibilisés initialement, le nombre de prélèvements chez les nouveau-nés diminue rapidement.

Au premier semestre 2014, les résultats sont moins bons que ce soit sur le nombre de bilans évités ou l'adéquation au protocole. L'installation d'une routine et la perte de l'effet « nouveauté » peuvent expliquer cette moins bonne adéquation au protocole. Il peut y avoir

ensuite une perte de mobilisation des équipes médicales et paramédicales par manque de nouvelle sensibilisation au protocole. L'année 2014 correspond également au déménagement du CHU d'Amiens avec transfert de la maternité sur le site sud. Ce déménagement a désorganisé un temps les services. On remarque ensuite une très bonne adéquation au protocole. Ce résultat est encourageant.

Dans la littérature, on retrouve peu d'évaluation de mise en place de protocoles. Une étude parue dans le Journal Européen des Urgences a étudié un protocole de remplissage des dossiers en unité d'hospitalisation de courte durée (UHCD). La fiche protocolisée a permis une franche amélioration du remplissage des dossiers. L'adéquation n'a pas été complète mais le protocole a tout de même été jugé efficace. Le déménagement de leur service a aidé à l'amélioration des pratiques [14]. Dans une autre étude, les auteurs ont cherché à évaluer la formation des médecins sur la communication en oncologie dans les essais thérapeutiques de phase I. La capacité à communiquer a été évaluée avant et après formation, celle-ci s'améliorait avec la formation [15]. Dans ce travail, ils n'ont pas évalué l'adéquation des équipes au nouveau protocole comme nous avons pu le faire dans notre étude. Ils n'ont pas non plus réévalué l'effet de leur formation à distance, quelques années plus tard par exemple. Il y a peu d'études critiques, où comme dans notre travail, on évalue l'application d'un protocole. Il est toujours difficile de se remettre en question, d'évaluer les pratiques d'une équipe. En effet, ces études amènent à voir que les protocoles ne sont pas toujours bien suivis. Cela aurait été intéressant de voir si les autres équipes rencontraient l'effet nouveauté, puis un épuisement et ensuite une amélioration des pratiques.

Ce travail montre les difficultés que pose la mise en place d'un protocole. Alors que le protocole semble clair et simple à appliquer, on se rend compte que même après plusieurs années, il n'y a pas 100% d'adéquation.

Cela peut s'expliquer par la multiplicité des intervenants. En effet, ce sont parfois des médecins qui ne sont pas du service qui prennent en charge les nouveau-nés ; ils peuvent ne pas être au courant du protocole. Certains intervenants peuvent également avoir des habitudes de travail qu'il est parfois difficile de modifier. De plus, le clinicien peut avoir des inquiétudes particulières chez certains nouveau-nés et préférer ne pas suivre le protocole. Le protocole ne peut pas remplacer la réflexion clinique, tout ne peut pas être « protocolisé ». Il faut donc favoriser l'utilisation du protocole tout en gardant un esprit critique, adapté aux situations particulières.

Pour améliorer l'adéquation au protocole, il faudrait que les différents intervenants en maternité soient régulièrement formés. Par exemple, les internes et les nouveaux arrivants dans le service devraient avoir une information sur l'existence d'un protocole pour les bilans thyroïdiens chez les nouveau-nés.

Grâce à notre protocole, le nombre de nouveau-nés suivis a pu être diminué et restreint aux enfants qui le nécessitaient. Le suivi était donc mieux ciblé. Il y aurait eu 2,63% des nouveau-nés en 2011 qui auraient été suivis « avant protocole » contre 0,5% « après protocole ». En 2015 1,91% des nouveau-nés auraient été suivis « avant protocole » contre 0 « après protocole ».

Il existe des modifications du fonctionnement de la thyroïde chez les femmes enceintes. L'hormone chorionique gonadotrope humaine (HGC), sécrétée par le placenta, présente une homologie de structure avec la TSH, la LH (hormone lutéinisante) et la FSH (hormone folliculo stimulante) et entraîne une augmentation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes au premier trimestre de grossesse. Cela stimule également la croissance de l'épithélium thyroïdien [1][8], la sécrétion de FT3 et FT4. La production d'hormones thyroïdiennes augmente de 40% au 1<sup>er</sup> trimestre et 75% au 3<sup>ème</sup> trimestre [8].

La sécrétion d'œstrogènes augmente la sécrétion des protéines de transport, en particulier la thyroxin binding globulin (TBG), protéine de transport des hormones thyroïdiennes. Cela entraîne une diminution de la forme libre des hormones thyroïdiennes dans le sang. Par rétrocontrôle, la TSH augmente. Cette augmentation de TSH, dans un contexte pathologique, peut avoir un effet goitrigène.

Durant la grossesse, il existe également une diminution de la disponibilité en iode liée au passage transplacentaire de l'iode au fœtus [6][8]. Les œstrogènes ont un effet délétère sur le transport de l'iode en diminuant l'activité du NIS, symporteur d'iode et de sodium vers les cellules vésiculaires ce qui diminue la quantité d'iode disponible dans le thyrocyte. De plus, la plupart des femmes enceintes présentent, une carence iodée. Une supplémentation est recommandée à hauteur de 100 µg/jour chez la femme en âge de procréer et de 200 µg/jour pendant la grossesse et l'allaitement [16]. Cette supplémentation est sans risque et devrait être systématique comme en Belgique [8].

Le résultat de l'ensemble de ces modifications physiologiques au cours de la grossesse est une augmentation du volume de la thyroïde chez les femmes enceintes. Pour interpréter des bilans biologiques chez les femmes enceintes, il faut donc tenir compte pendant la grossesse de

toutes ces modifications physiologiques : la T4 circulante totale (TT4) et la TBG augmentent à partir de 6-8 semaines de grossesse, la TSH diminue au 1<sup>er</sup> trimestre, la FT4 augmente tout au long de la grossesse [17].

La grossesse constitue une épreuve pour la glande thyroïde. Bien qu'elle possède de grandes capacités d'adaptation, il peut exister des déséquilibres [8].

Les dysthyroïdies maternelles peuvent avoir des conséquences dès la vie fœtale.

En effet, le développement fœtal est le plus souvent normal lorsque la mère présente une hypothyroïdie mais il est décrit qu'un déficit en hormones thyroïdiennes au premier trimestre peut entraîner un petit poids de naissance, un déficit intellectuel plus ou moins sévère et un déficit moteur spastique [18]. L'équilibre thyroïdien fœtal est important pour le développement harmonieux de l'enfant avant la naissance et en particulier du système nerveux central [7]. Dans la littérature, d'autres études montrent le rôle des hormones thyroïdiennes pour le développement cérébral du fœtus [19].

Selon Genot dans Thyroïde et Grossesse [6], il n'existe pas de test sanguin simple pour évaluer la fonction thyroïdienne du fœtus. D'après cet auteur, la TSH sur sang fœtal reste le marqueur de choix pour apprécier le statut thyroïdien du fœtus. Ouzenian préconise un dépistage par le dosage de la TSH et en cas de symptômes évocateurs de dysthyroïdie, un dosage de T4L chez la femme enceinte. Si on diagnostique une hypothyroïdie, il faut ensuite doser les anticorps anti-TPO.

L'hyperthyroïdie fœtale peut s'exprimer par un retard de croissance intra utérin, un hydrops, une défaillance cardiaque, une augmentation de la motilité fœtale et de la maturation osseuse, un goitre, une prématurité. Le taux d'anticorps anti récepteurs de la TSH semble corrélé au risque d'hyperthyroïdie chez le nouveau-né [8].

Chez le fœtus, il peut exister une hypothyroïdie permanente ou transitoire. Celle-ci peut se manifester par un goitre, une hypokinésie fœtale, un retard de maturation osseuse et une bradycardie [7].

Compte tenu des éventuelles conséquences fœtales ou néonatales, le dépistage des dysthyroïdies maternelles semble indiqué. Cependant, dans la littérature les études sont très contradictoires sur ce point. La plupart des études ne recommandent pas un dépistage systématique mais plutôt un dépistage ciblé des femmes enceintes à risque de dysthyroïdie.

Selon Glinoeer, s'il s'agit d'une dysthyroïdie d'origine maternelle, le développement est souvent normal et le nouveau-né ne présente pas de séquelle à la naissance. Ils n'ont pas de signe de dysfonction thyroïdienne, pas de risque augmenté de malformations ni de majoration du risque de mortalité périnatale [20].

Casey [21] conclut qu'il n'existe pas de preuve suffisante pour instaurer un dépistage systématique de l'hypothyroïdie chez les femmes enceintes. Il se base sur l'étude « Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function » de 2012 [22] qui ne montre pas d'effet à 3 ans sur le quotient intellectuel d'enfants nés de mères supplémentées en L-Thyroxine s'il existait soit une augmentation isolée de la TSH, soit une T4 isolément basse.

D'après Ouzounian, le diagnostic d'hypothyroïdie pendant la grossesse est difficile, les signes sont souvent attribués à la grossesse elle-même. Cet auteur plaide donc pour un dépistage systématique de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte [18]. Pour en faire le diagnostic, il faudrait doser la TSH en tenant compte de sa diminution physiologique en début de grossesse. Il faudrait ainsi retenir un seuil de 2.5 mUI/L pour définir l'hypothyroïdie pendant la grossesse [8].

D'autres auteurs, comme Wemeau dans Thyroïde et grossesse [8], préconisent un dépistage ciblé des femmes à risque par la réalisation d'une TSH avant la conception ou au premier trimestre. Dans son travail, Wemeau préconise donc un dosage de TSH avant la conception ou au 1<sup>er</sup> trimestre en cas de goitre, d'antécédent personnel ou familial de thyroïdopathie. En 2005, il s'interroge tout de même sur la nécessité et les modalités d'un dépistage systématique : à quel moment de la grossesse et avec quel paramètre TSH, ou FT4 et TSH ? [8]. Wemeau conseille également de favoriser les apports en iode chez les femmes enceintes. Tout comme Wemeau, Glinoeer préconise un dépistage s'il existe des antécédents personnels ou familiaux de pathologie thyroïdienne, de pathologie auto-immune dont le diabète de type 1, d'irradiation de la tête ou du cou, d'une infertilité [23].

D'autres auteurs plaident pour un dépistage systématique de toutes les femmes enceintes.

Dans l'étude de Vaidya, 30% des femmes enceintes sans aucun antécédent personnel ou familial de pathologie thyroïdienne avaient une TSH élevée. Cela est donc en faveur d'un dépistage systématique et non ciblé [24]. Il est vrai que l'hypothyroïdie est fréquente avec une prévalence pendant la grossesse de l'insuffisance thyroïdienne de 0,3 à 0,7% et l'hypothyroïdie frustrée de 2,2 à 2,5% [11]. Selon Ducarme, il existe de nombreuses complications associées à ces désordres thyroïdiens : fausses couches spontanées précoces, hypertension artérielle, pré-éclampsie, hématome rétro-placentaire, prématurité, souffrance

fœtale. Le dépistage est donc selon lui indispensable. De plus, pour ce même auteur, une hypothyroïdie frustrée avec une TSH supérieure à 4 mUI/l sur deux bilans doit faire prescrire un bilan auto-immun.

Les femmes en âge de procréer ont plus souvent des anticorps anti TPO positifs que la population générale. La majorité d'entre elles est en euthyroïdie. On estime que 15 à 20% des femmes en euthyroïdie en dehors de la grossesse vont avoir une TSH augmentée au troisième trimestre. Cela reflète une mauvaise adaptation de la thyroïde aux changements physiologiques de la grossesse [25][26].

Les auteurs en faveur du dépistage systématique s'accordent sur le fait qu'une hypothyroïdie découverte pendant la grossesse doit être traitée au plus vite.

Au final, dans le Guideline de 2012 [27], écrit après concertation de 13 auteurs dont de De Groot, Abalovich, Alexander, il n'est pas recommandé de réaliser un bilan thyroïdien en préconceptionnel. Il est préconisé un dosage de TSH chez les femmes à risque, sans dosage systématique d'anticorps anti TPO. Si l'hypothyroïdie était traitée en ante natal, le traitement par Levothyroxine sodique (Lévothyrox®) doit être augmenté pour couvrir les besoins pendant la grossesse [8][18].

Le Guideline de 2011 [17] rappelle qu'aucune étude n'a montré un bénéfice du traitement des hypothyroïdies frustrées sur le développement neurologique à long terme du nouveau-né.

En situation d'hypothyroïdie auto-immune, les anticorps anti thyroglobuline ne passent pas la barrière placentaire. Par contre, il existe une transmission des anticorps anti-TPO. La plupart des études ne rapportent pas de nocivité de ces anticorps [6]. Il n'y a aucun argument formel pour mettre en place un traitement substitutif si la patiente a des anticorps anti-TPO positifs mais est en euthyroïdie [11]. L'euthyroïdie avec présence d'anticorps ne sera dépistée que si on ne se limite pas à la TSH mais que l'on recherche les anticorps anti-TPO.

Genot rapporte dans son étude que le traitement par Levothyroxine sodique (Lévothyrox®) n'a pas de conséquence sur le fœtus et que c'est le manque d'hormones thyroïdiennes qui pourrait être délétère. La plupart des études, comme celle de Genot, considèrent que le traitement par Levothyroxine sodique (Lévothyrox®) est sans danger pendant la grossesse [6]. Dans la littérature, on ne retrouve pas de toxicité rapportée de la Levothyroxine sodique (Lévothyrox®) sur le fœtus. On peut toutefois s'interroger sur l'effet chez une femme



euthyroïdienne d'une telle supplémentation qui aurait pour but d'assurer un statut thyroïdien satisfaisant chez le fœtus en cas d'anticorps anti-TPO positifs.

Ce problème pose à nouveau la question du traitement par hormones thyroïdiennes des femmes enceintes. Un traitement pendant la grossesse pourrait éviter les conséquences potentielles de l'hypothyroïdie chez le fœtus mais également prévenir les désordres thyroïdiens minimes à la naissance.

L'étude de Chan en 2014 [28] a démontré que le traitement substitutif était efficace en cas d'hypothyroïdie ce qui est moins vrai dans les autres cas comme l'hypothyroïdie frustrée ou la présence isolée d'anticorps anti-TPO. Même s'il rapporte des conséquences possibles des hypothyroïdies frustrées.

Le dépistage et la prise en charge des dysthyroïdies maternelles fait donc débat. Les auteurs dans la littérature ne s'accordent pas sur plusieurs points :

- Qui dépister, toutes les femmes enceintes ou privilégier un dépistage ciblé ?
- Quel paramètre doser : TSH seule ou avec dosage des anticorps ?
- Chez qui instaurer un traitement par hormones thyroïdiennes ?

Cela dépendra de la conviction du clinicien sur la nécessité de supplémenter en hormones thyroïdiennes ou non les hypothyroïdies frustrées, les euthyroïdies à anticorps positifs. La prise en charge des femmes enceintes doit également tenir compte du fœtus et du nouveau-né et optimiser leur développement neurologique.

Après s'être interrogé sur la nécessité et les modalités de suivi durant la grossesse, on peut réfléchir sur la prise en charge des nouveau-nés.

L'hypothyroïdie néonatale concerne 1/4000 naissances. La carence en iode est une des premières causes d'hypothyroïdie au cours de la grossesse. Cette cause est curable et peut être très grave si la carence est profonde et donc la maman en hypothyroïdie, ne pouvant pas compenser les besoins du fœtus. La prévention de la carence iodée est indispensable avant et pendant la grossesse [18]. Les apports recommandés par l'OMS sont de 200 µg/jour.

L'hypothyroïdie néonatale peut être permanente ou transitoire suite au passage d'anticorps bloquants ou la prise de médicaments iodés par la mère. Si l'hypothyroïdie est d'origine maternelle, l'examen du nouveau-né est souvent normal [20]. Cependant, il existe aussi des risques de petit poids de naissance, déficit intellectuel [29].

L'hypothyroïdie congénitale concerne 1/3500 nouveau-nés. C'est la première cause de retard mental évitable. Les enfants qui n'étaient pas traités présentaient une hypoacousie neurosensorielle et un retard psychomoteur [30]. En effet, les hormones thyroïdiennes interviennent dans la migration neuronale, la formation des axones et des dendrites, la myélinisation et la synaptogenèse [31]. Dans le cas des hypothyroïdies néonatales secondaires des dysthyroïdies maternelles, l'hypothyroïdie est moins sévère qu'en cas d'hypothyroïdie congénitale mais cela montre les conséquences potentielles d'un déficit en hormones thyroïdiennes sur le développement d'un nouveau né.

L'hyperthyroïdie concerne 1 à 3% des grossesses avec pour étiologies principales la maladie de Basedow et l'hyperthyroïdie gravidique. Les signes sont difficiles à reconnaître. En néonatalogie, cela concerne 0,1 à 0,2% des nouveau-nés hospitalisés [8]. Un traitement doit être rapidement instauré car la morbidité et la mortalité de ces nouveau-nés ne sont pas nulles.

Dépister les éventuelles conséquences des dysthyroïdies maternelles nous semblait donc indispensable. Toutefois, compte tenu de la fréquence élevée de ces pathologies, et afin d'éviter de réaliser trop de bilans thyroïdiens chez les bébés, source de stress pour la famille, de douleur pour l'enfant et de dépense pour la santé publique, il nous est apparu important de cibler les enfants à prélever mais également de cibler les bilans nécessaires.

Certains nouveau-nés ont eu un dosage d'anticorps anti-thyroperoxydase ce qui n'est pas en adéquation avec notre protocole. Cela a été fait lorsque la maman avait un taux élevé de ces anticorps. Il n'est pas recommandé de les doser chez le nouveau-né, le dosage des hormones thyroïdiennes et de la TSH suffit à connaître le statut thyroïdien du bébé et décider de la prise en charge. Le taux d'anticorps anti-TPO chez le nouveau-né ne présage pas de l'importance de l'hypothyroïdie et n'est pas corrélé au risque d'hypothyroïdie chez le nouveau-né [32]. Le suivi du taux d'anticorps anti-TPO est inutile car ils sont soit bloquants soit sans conséquence. Ainsi, seul le suivi de la fonction thyroïdienne est nécessaire pour adapter le traitement dans cette situation. De plus, ces dosages nécessitent une quantité de sang conséquente pour un nouveau-né.

Seul le dosage des anticorps anti récepteurs de la TSH est nécessaire si les TRAK sont positifs chez la maman. Ces anticorps peuvent être bloquants ou excitants et cela nécessite un suivi du nouveau-né pour décider du traitement. Les nouveau-nés de mère atteinte d'une maladie de Basedow même bien équilibrée ont souvent eu ce dosage d'anticorps.

Notre travail a certaines limites. C'est une étude rétrospective, il est parfois difficile de retrouver l'ensemble des informations dans les dossiers.

Nous n'avons pas pu être exhaustifs sur les bilans thyroïdiens maternels car certains ont pu être réalisés en externe.

Certaines femmes enceintes n'ont peut être pas bénéficié d'un bilan thyroïdien pendant la grossesse alors qu'elles présentaient des antécédents de dysthyroïdie. Pour les retrouver, il aurait fallu consulter l'ensemble des dossiers des grossesses depuis 2011. De plus, elles peuvent ne pas avoir signalé cet antécédent.

Nous n'avons pas récupéré les bilans thyroïdiens maternels faits en dehors du CHU d'Amiens, excepté quand celui-ci était mentionné dans le dossier obstétrical.

Nous avons montré que le protocole diminuait le nombre de nouveau-nés suivis pour perturbation du bilan thyroïdien. Dans le cadre de ce protocole, certains enfants sont suivis mais aucun d'entre eux n'a nécessité de traitement substitutif en hormones thyroïdiennes, que ce soit avec ou sans protocole. On pourrait donc penser que c'est un suivi par excès.

Certains nouveau-nés avaient une TSH initialement supérieure à 10 mUI/ml mais celle-ci s'est rapidement normalisée. Cependant, on peut se demander si cette période même très courte d'hypothyroïdie relative a pu avoir des conséquences même minimales sur leur développement neurologique et psychomoteur. Il serait donc intéressant de réussir à assurer un suivi de la cohorte d'enfants nés avec une dysthyroïdie frustrée transitoire. On pourrait alors connaître leur évolution à long terme. Il faudrait pour cela réaliser des tests de QI et de développement et les comparer aux enfants sains et aux hypothyroïdies congénitales traitées.

Nous avons évoqué la possibilité de limiter les bilans aux nouveau-nés dont la mère présentait une hyperthyroïdie. Seuls certains nouveau-nés de ces mamans hyperthyroïdiennes ont nécessité un traitement. On pourrait donc se limiter à leur suivi et ne pas réaliser de bilan chez les autres enfants. Cependant, la question des conséquences de l'hypothyroïdie même minimale chez un nouveau-né va contre cette idée de ne prélever que les nouveau-nés de mères hyperthyroïdiennes.

Le dépistage par le test de Guthrie ne permet pas de dépister ces situations d'hypothyroïdie frustrée. En effet, un seuil d'alerte a été déterminé pour ne convoquer que les enfants réellement suspects d'hypothyroïdie congénitale. On passerait donc sûrement à côté de ces nouveau-nés s'il n'y a pas de bilan thyroïdien en période néonatale.

## CONCLUSION

Avant la mise en place du protocole en maternité, 2,6% des nouveau-nés ont eu un bilan thyroïdien. Après la mise en place du protocole, c'est seulement 1,5% des nouveau-nés qui ont eu un bilan thyroïdien et même jusqu'à 0,7 % sur les six derniers mois où le protocole a été bien suivi. Le protocole a permis une baisse significative du nombre de bilans ( $p=0,001$ ). Cela a également permis une diminution du volume de sang prélevé chez les nouveau-nés car l'indication à réaliser un bilan chez le nouveau-né était mieux ciblée tout comme le type de dosage à réaliser si un bilan était nécessaire. Même si on ne notait pas une adéquation au protocole de 100%, celui-ci était de mieux en mieux respecté au fil des semestres.

Le nombre de nouveau-nés suivis a lui aussi diminué grâce au protocole, permettant de limiter le nombre de consultations « inutiles ».

Malgré les difficultés que peut poser un protocole pour sa mise en place, il semble que ce protocole ait eu un effet bénéfique pour les nouveau-nés en améliorant leur confort en maternité en réduisant le nombre de prélèvements sanguins. Ce protocole est également bénéfique pour les parents puisqu'il permet, en cas de bilans thyroïdiens normaux, de les rassurer rapidement.

On peut toutefois s'interroger sur le devenir des nouveau-nés aux bilans thyroïdiens anormaux à la naissance mais qui se normalisent rapidement. Il serait intéressant de pouvoir suivre cette cohorte d'enfants en se focalisant notamment sur leur développement psychomoteur mais également leur QI et devenir scolaire.

## ANNEXE 1

### NOUVEAU-NE DE MERE SOUS HORMONE THYROIDIENNE

#### CONDUITE A TENIR EN COURS DE GROSSESSE

- **Chez toute femme présentant une dysthyroïdie quelconque** (sous Lévothyrox, ATS...) doser au moins une fois pendant la grossesse (idéalement au troisième trimestre) :

- TSH, FT3, FT4
- Ac anti-TPO, Ac anti-thyroglobuline, Ac anti-récepteurs de la TSH (TRAK)

- Si bilan non fait, le **faire à la pose d'accès au bloc obstétrical**

#### CONDUITE A TENIR EN MATERNITE

- Récupérer les dosages biologiques maternels réalisés durant la grossesse.

- **Chez la mère +++ :**

- Connaître la cause de substitution par Levothyrox : maladie auto-immune, thyroïdectomie (cause ?)
- Si non fait en cours de grossesse : doser FT3, FT4, TSH, Ac anti-thyroperoxydase et Ac anti-thyroglobuline, Ac anti-récepteurs TSH (TRAK)

- **Chez l'enfant :**

○ **Si bilan maternel négatif = Guthrie seul à J3**

○ **Si bilan maternel positif =**

▪ **Anti TPO ou anti TG positifs et Ac anti-récepteurs TSH (TRAK) négatifs**

- Prélever dès que possible (J0) **iodurie** (compléter demande de prise en charge) **et créatininurie sur un échantillon d'urines.**

- Doser **FT4, FT3 et TSH** (à H72, en même temps que le guthrie). **Récupérer les résultats dans la journée +++.**

▪ **Anti récepteur de la TSH (TRAK) positifs**

Prévenir le pédiatre endocrinologue (Dr Braun 84224 ou Dr Bony 84217)

- FT4, FT3 et TSH à J0 dès réception des résultats

- Ac anti récepteur de TSH (TRAK) à J0 dès réception des résultats

- ASAT, ALAT, TP, Gamma GT, bilirubine à J0 dès réception des résultats

- Faire un ECG à J0 dès réception des résultats

- **Récupérer les résultats dans la journée +++.**

- Prélever dès que possible **iodurie** (compléter demande de prise en charge) **et créatininurie sur un échantillon d'urines.**

○ **Si bilan maternel non connu =**

- Doser chez la mère en salle de naissance, à défaut le plus tôt possible: FT3, FT4, TSH, Ac anti-TPO, Ac anti-thyroglobuline et Ac anti-récepteur de la TSH (TRAK)
- Doser chez l'enfant : FT3, FT4, TSH, iodurie et créatininurie sur un échantillon d'urine

### **CAT SI BILAN DU NOUVEAU-NE NORMAL**

TSH < 10 mUI/L ET FT3 dans les normes (normes adulte précisées dans DXCare) = **pas de suivi spécifique.**

### **CAT SI BILAN DU NOUVEAU-NE ANORMAL: TSH ≥10 mUI/L ou <0,4 mUI/L; OU FT3 < normes adultes précisées sur DXCare**

- *Associé à : Ac anti-récepteur de la TSH (TRAK) positif chez la mère OU positifs chez le nouveau-né:*

1. Avis endocrinologue pédiatre **en urgence** ++++ pour débuter traitement (Néomarcazole ± β-bloquant en cas de TRAK activant ; ou L-Thyroxine en cas de TRAK bloquants)
2. Consultation en urgence à J7 avec endocrinologue pédiatre. Appeler au 84224 +++++

- *Associé à : Ac anti-thyroglobuline ou anti-TPO chez la mère OU positifs chez le nouveau-né:*

1. Instaurer traitement par L-Thyroxine (1 goutte = 5 µg) à la posologie de 10 µg/kg/j
2. Consultation : rendez-vous à prévoir en endocrinologie pédiatrique vers 7-8 semaines avec Dr Braun ou Dr Bony (tel secrétariat : 03 22 66 86 82).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Bethesda. Pregnancy and Thyroid Disease [Internet]. 2012 [cited 2015 Sep 5]. Available from: <http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-topics/endocrine/pregnancy-and-thyroid-disease/Pages/fact-sheet.aspx>
2. Ryndak-Swiercz A. Chapitre 1 - Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde. In: Wémeau J-L, editor. Les maladies de la thyroïde [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2010 [cited 2015 Apr 12]. p. 3–11. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229407464650001X>
3. D' Herbomez M. Exploration biologique de la thyroïde. Rev Francoph Lab. 2009 Apr;2009(411):39–44.
4. Wolter R, Noël P, De Cock P, Craen M, Ernould C, Malvaux P, et al. Neuropsychological study in treated thyroid dysgenesis. Acta Paediatr Scand Suppl. 1979;277:41–6.
5. Pierre Rochiccioli, Maïté Tauber. Endocrinologie périnatale. doin; 2005.
6. Genot A. Thyroïde et grossesse. Rev Francoph Lab. 2010 Apr; 2010(421):69–75.
7. J. Voluménie. Dysthyroïdies maternelles : conséquences fœtales et néonatales. JTA. 2005;
8. Wémeau J-L, d' Herbomez M, Perimenis P, Vélayoudom F-L. Thyroïde et grossesse. EMC - Endocrinol. 2005 Jun;2(2):105–20.
9. Lazarus JH, Kokandi A. Thyroid disease in relation to pregnancy: A decade of change. Clin Endocrinol (Oxf). 2000 Sep 1;53(3):265–78.
10. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. 1999 Jul;9(7):727–33.
11. Ducarme G, Bertherat J, Vuillard E, Polak M, Guibourdenche J, Luton D. Pathologies thyroïdiennes et grossesse. Rev Médecine Interne. 2007 May;28(5):314–21.
12. Charpentier A, Drecourt-Mester\* J, Renault-Tinelle\* N, Blondeau\* L. Le phénomène douleur du nouveau-né en maternité. /data/revues/16245687/00060006/374/ [Internet]. 2008 Feb 17 [cited 2015 Sep 5]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/82302>
13. Magny J-F, Pichon C, Tasseau A, Gonzales P. Évaluation et prise en charge de la douleur chez le nouveau-né. J Pédiatrie Puériculture. 2005 Jun;18(3):144–9.
14. C. Meguerditchian, P. Nehl, P. Gerbeaux. Évaluation de la qualité de remplissage des dossiers des patients hospitalisés à l'UHCD : état des lieux, mise en place d'un protocole d'hospitalisation et évaluation de son impact sur les pratiques. Journal Européen des Urgences. volume 22, supplément 2. 2009;

15. P. Rouby, A. Hollebecque, R. Bahleda. Communication en oncologie dans le cadre d'essais thérapeutiques de phase I : mise en œuvre et évaluation d'un programme de formation. *Bulletin du Cancer*. volume 102. 2015;
16. Caron P, Glinoeur D, Lecomte P, Orgiazzi J, Wémeau J-L. Apport iodé en France: prévention de la carence iodée au cours de la grossesse et l'allaitement. *Ann Endocrinol*. 2006 Sep;67(4):281–6.
17. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid*. 2011 Jul 25;21(10):1081–125.
18. Ouzounian S, Bringer-Deutsch S, Jablonski C, Théron-Gérard L, Snaifer E, Cédrin-Durnerin I, et al. Hypothyroïdie : du désir de grossesse à l'accouchement. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2007 Mar;35(3):240–8.
19. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Nov;85(11):3975–87.
20. Glinoeur D. The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev*. 1997;18:404–33.
21. Brian Casey. *The Debate on Thyroid Screening During Pregnancy Continues*. 2014.
22. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal Thyroid Screening and Childhood Cognitive Function. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):493–501.
23. Glinoeur D. Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Horm IGF Res*. 2003 Aug 1;13:S45–54.
24. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jan;92(1):203–7.
25. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Apr;95(4):1699–707.
26. Glinoeur D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Jul;79(1):197–204.
27. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;97(8):2543–65.
28. Chan S, Boelaert K. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;82(3):313–26.



29. Smallridge RC, Ladenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jun;86(6):2349–53.
30. D. Carranza, G. Van Vliet, M. Polak. Hypothyroïdie congénitale. *Ann. Endocrinol.*, 67, 4 : 295-302. 2006;
31. J. Léger. Le devenir à long terme des patients avec hypothyroïdie congénitale. *Archives de Pédiatrie* 2008;15: p763-p765.
32. Caron P. Prévention des désordres thyroïdiens au cours de la grossesse. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2009 Nov;38(7):574–9.

## RESUME

Le fœtus présente une immaturité thyroïdienne le rendant dépendant de la fonction thyroïdienne maternelle durant la grossesse. Il existe un risque de dysthyroïdie néonatale en cas de dysthyroïdie maternelle auto-immune. De nombreux bilans thyroïdiens étaient donc réalisés chez les nouveau-nés dès que la mère présentait un antécédent de dysthyroïdie.

Nous avons inclus entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 août 2013 tous les nouveau-nés ayant eu un bilan thyroïdien en maternité. Durant cette période, les bilans chez les bébés étaient réalisés dès qu'un antécédent de dysthyroïdie était craint chez la maman, prouvé ou non et que la dysthyroïdie soit auto-immune ou non. Tous ces bébés étaient revus en consultation.

Un protocole a été instauré en septembre 2013 afin de cibler les bilans à réaliser chez les nouveau-nés. Si la dysthyroïdie maternelle n'était pas auto-immune, aucun bilan ne devait être réalisé chez le nouveau-né. Entre le 1<sup>er</sup> septembre 2013 et le 30 juin 2015, nous avons inclus les mères avec dysthyroïdie auto-immune ayant eu un bilan en cours de grossesse, les mères dysthyroïdiennes d'étiologie encore inconnue à l'accouchement et les nouveau-nés de ces mamans. Seuls les nouveau-nés avec bilan biologique anormal étaient suivis en endocrinologie.

Le protocole a permis de réduire significativement le nombre de nouveau-nés prélevés pour bilan thyroïdien de 2,6% à 1,5% ( $p=0,001$ ), permettant également une diminution du volume de sang prélevé. Le nombre de nouveau-nés suivis diminuait également. L'adéquation au protocole n'est pas parfaite mais s'améliore au fil des semestres.

Le protocole a donc permis d'améliorer le confort des nouveau-nés en maternité en réduisant le nombre de prélèvements sanguins et en rassurant les parents des nouveau-nés aux bilans thyroïdiens normaux qui ne nécessitaient pas de suivi.

Mots clés: nouveau-né, dysthyroïdie, grossesse, bilan thyroïdien, anticorps

## ABSTRACT

The fetus thyroid immunity makes him dependant on the maternal thyroid function during pregnancy. In case of maternal autoimmune thyroid dysfunction, there is a risk of neonatal thyroid dysfunction. Blood tests evaluating the infant's thyroid function were therefore performed when the mother had a history of thyroid dysfunction.

Between the 1st January 2011 and the 31st August 2013, we included all newborns who had an biological evaluation of their thyroid function in the maternity unit. During this period, blood tests in infants were prescribed each time a maternal thyroid dysfunction was suspected, and wether it had an auto immunity cause or not, and the infants were then given an appointment. The aim of our study, beginning in September 2013, was to focus on the newborn's bloods tests. In our protocol, if the maternal thyroid dysfunction had no auto immun cause, no biological investigations on the newborn were practiced. Between the 1st September 2013 and the 30th June 2015, we included mothers with autoimmune thyroid disease (with a blood test during pregnancy), mothers with a thyroid dysfunction from an unknown etiology, and their infants. Only newborns with an abnormal blood test were followed in the Endocrinology unit.

The evaluated protocol reduced significantly the number of blood tests, evaluating the thyroid function, on newborns from 2.6% to 1.5% ( $p = 0.001$ ), and a reduction of the blood volume blood used for these tests. The number of newborns requiring a specific supervision was reduced. The use of our protocol is yet generalised.

This protocol has improved the comfort of newborns in the maternity unit, by reducing the number of blood samples and reassuring parents of newborns with a normal thyroid function who required no specific monitoring.

Keywords: newborn, thyroid dysfunction, pregnancy, thyroid function test, antibody