

# HIPPOCRATE <sup>—</sup> <sub>—</sub> CN

EPREUVES CLASSANTES NATIONALES BLANCHES DU 23 ET 24 MARS 2013

LCA

# Dépistage prénatal thyroïdien et fonctionnement cognitif de l'enfant.

La sécrétion d'hormones thyroïdiennes chez le fœtus ne débute pas avant la 18 ou la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Les études chez l'animal suggèrent qu'avant le début de la sécrétion fœtale, le fœtus est dépendant de la thyroxine libre circulante (LT4) de la mère pour la croissance et le développement, y compris pour la maturation du système nerveux central. L'iode est essentiel pour la synthèse de LT4 (LT4), et dans des populations carencées en iode, une amélioration des performances cognitives a été observée après supplémentation en iode avant la grossesse.

Des niveaux élevés de TSH chez les femmes enceintes ont été associés à des développements altérés chez leurs enfants. Ces résultats suggèrent que le dépistage anténatal et le traitement des carences thyroïdiennes pourraient être utiles. Nous avons mené un essai contrôlé randomisé pour évaluer les effets sur le fonctionnement cognitif à 3 ans des enfants de femmes ayant effectué un dépistage thyroïdien au début de la grossesse et reçu un traitement si elles avaient des niveaux élevés de TSH, des niveaux bas de LT4, ou les deux.

## METHODES

### PARTICIPANTS

Les femmes enceintes ont été sollicitées au cours de leur première consultation de suivi de grossesse à l'hôpital. Les femmes ont été recrutées dans 10 centres au Royaume Uni et un centre en Italie. Les critères d'exclusion étaient un âge inférieur à 18 ans, un âge gestationnel de plus de 15 semaines et 6 jours, une grossesse gémellaire, et une maladie thyroïdienne connue. L'étude a reçu l'accord des comités d'éthiques au Royaume Uni et en Italie, et toutes les participantes ont donné leur consentement par écrit.

### INTERVENTION

Les prélèvements ont été envoyés au laboratoire de l'hôpital universitaire du Pays de Galles à Cardiff, ou bien à l'hôpital Santa Anna de Turin en Italie, pour les dosages de TSH et de LT4. A la réception des

échantillons, les femmes étaient randomisées, à l'aide d'une randomisation par blocs établie par ordinateur, dans le groupe dépistage ou le groupe contrôle.

Les prélèvements du groupe dépistage étaient immédiatement analysés pour déterminer les niveaux de LT4 et de TSH (voir ci-dessous). Les prélèvements des femmes du groupe contrôle étaient stockés à -40 °C, et les dosages de LT4 et de TSH réalisés après l'accouchement. Le dépistage était considéré positif si le dosage de TSH était au-dessus du 97,5<sup>ème</sup> percentile, le dosage de LT4 au-dessous du 2,5<sup>ème</sup> percentile, ou les deux. Les valeurs seuils de dosage de LT4 (2,5<sup>ème</sup> percentile) et de TSH (97,5<sup>ème</sup> percentile) étaient périodiquement réajustées en fonction des résultats biologiques obtenus au cours de l'étude.

Les patientes du groupe dépistage qui avaient des résultats positifs étaient traitées par lévothyroxine (dose initiale recommandée de 150 µg par jour). Les niveaux de TSH et de LT4 étaient contrôlés toutes les 6 semaines après l'instauration du traitement par lévothyroxine et à 30 semaines de grossesse, avec un ajustement des doses si nécessaire. Le niveau cible de TSH était entre 0,1 et 1,0 mUI par litre. Les patientes du groupe dépistage et du groupe contrôle avec des tests positifs recevaient des soins standards et il leur était conseillé de consulter leur médecin traitant après l'accouchement pour décider si un traitement par lévothyroxine devait être continué ou instauré, selon le groupe.

Au Royaume-Uni, les concentrations de TSH et de LT4 étaient mesurées par immuno-chémoluminescence. Les 95% de valeurs de TSH se situaient entre 0,15 et 3,65 mUI par litre, et 95% des valeurs de LT4 se situaient entre 8,4 et 14,6 pmol par litre (0,65 à 1,13 ng/dL). A Turin, les concentrations de TSH et de LT4 étaient mesurées par immunofluorescence. L'étendue à 95% des valeurs de TSH et de LT4 étaient respectivement de 0,11 à 3,50 mUI par litre et de 7,15 à 11,34 pg/mL.

### CRITERE DE JUGEMENT

Le critère de jugement principal était le pourcentage d'enfants avec un QI < 85 à 3 ans des enfants des femmes dépistées positives. Le QI était évalué en utilisant la Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, 3<sup>ème</sup> édition (2003) par des psychologues qui se rendaient au domicile des enfants et ignoraient le bras de randomisation.

Les aspects du comportement de l'enfant qui auraient pu influencer l'évaluation du QI étaient déterminés à

l'aide du Child Behavior Checklist (CBCL) 2000 et du Behavior Rating Inventory of Executive Function, preschool version (Brief-P), 2003. Des informations relatives à l'éducation parentale et au statut psychologique de la mère (évalué par le Beck Depression Inventory II) ont également été recueillies.

L'évaluation du QI a été réalisée par deux psychologues au Royaume Uni et un psychologue à Turin. Pour tenir compte des différences entre psychologues, le score de QI moyen pour les contrôles a été fixé à 100 pour chaque psychologue. Par exemple, si le score de QI moyen était de 105 dans le groupe contrôle pour un psychologue particulier, tous les QI évalués par ce psychologue étaient diminués de 5 points. Une analyse basée sur les z score (QI observé moins la moyenne, divisé par l'écart-type pour chaque psychologue) a également été réalisée.

#### ANALYSE STATISTIQUE

Les caractéristiques initiales des patientes avec un dépistage positif (TSH élevée et/ou L T4 basse) dans les groupes dépistage et contrôle ont été comparées en utilisant des tests t pour les variables continues avec une distribution normale et des tests de Wilcoxon pour les variables avec une distribution non normale. Le test du Chi2 était utilisé pour les variables qualitatives.

L'analyse principale a été réalisée en intention de traiter. Un test t a été utilisé pour comparer les résultats standardisés des tests de QI des enfants des groupes dépistages et contrôle, et un test du Chi2 a été utilisé pour comparer la proportion d'enfants avec un QI inférieur à 85 (critère de jugement principal).

Pour rechercher une tendance, nous avons estimé les risques relatifs de valeurs de QI standardisés (et des composantes verbales et de performances standardisées) en fonction des sous-groupes de QI de moins de 75, 80, 85, 90, 95 et 100 parmi les enfants du groupe dépistage et du groupe contrôle.

Une analyse post-hoc des scores de QI sur les 2 groupes a été également réalisée sur le sous-groupe des enfants des femmes pour lesquelles la TSH avait diminué d'au moins 10% et la LT4 augmenté d'au moins 10% entre le premier prélèvement obtenu (à environ 12 semaines de grossesse) et celui obtenu 6 semaines après l'instauration du traitement par lévothyroxine.

Le protocole de l'étude prévoyait le recrutement de 22000 femmes avec des grossesses uniques, avec 440 des 11000 femmes dans chaque groupe ayant des

dépistages positifs (TSH élevée et/ou LT4 basse). Parmi les femmes avec des résultats positifs, on s'attendait à ce que 22 enfants du groupe dépistage (5%) aient un QI inférieur ou égal à 85, comparé à 66 enfants du groupe contrôle (15%). Cette hypothèse était basée sur des résultats d'une étude antérieure, dans laquelle les femmes avec un niveau élevé de TSH avaient trois fois plus de risque d'avoir un enfant avec un QI inférieur ou égal à 85 que les femmes avec des niveaux normaux de TSH pendant la grossesse. Avec un taux de perdus de vue attendu de 10%, la puissance de cette étude pour détecter une telle différence de QI entre les enfants des groupes dépistage et contrôle était supérieure à 95% avec un risque de première espèce de 5% (test bilatéral).

## RESULTATS

### RANDOMISATION ET CARACTERISTIQUES INITIALES

Comme présenté figure 1, un total de 21849 femmes ont été recrutées et randomisées (16346 femmes dans les 10 centres au Royaume Uni et 5500 dans le centre en Italie) ; 10924 femmes ont été randomisées dans le groupe dépistage et 10922 dans le groupe contrôle. La proportion de femmes dépistées positives était de 4,6% dans le bras dépistage et 5,0% dans le bras contrôle. Des proportions similaires étaient observées en se basant sur des taux élevés de TSH ou des taux bas de LT4. Environ 5% des femmes avec un dépistage positif avaient à la fois un taux élevé de TSH et un taux de bas de LT4. Le traitement par lévothyroxine a été initié dans le groupe dépistage à un âge gestationnel médian de 13 semaines et 3 jours. Les tests psychologiques ont été réalisés chez 78,2% des enfants des femmes testées positives dans le groupe dépistage et 73,3% des enfants des femmes testées positives dans le groupe contrôle.

Le tableau 1 présente les caractéristiques des femmes avec un dépistage positifs et de leurs enfants dans les groupes dépistage et contrôle. Les groupes étaient comparables en termes de caractéristiques initiales et de caractéristiques socio-économiques à l'exception des niveaux de TSH, plus élevés dans le groupe dépistage que dans le groupe contrôle chez les femmes du Royaume-Uni.

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes dépistage et contrôle sur l'âge gestationnel à l'accouchement (médianes respectives 40,1 et 40,2 semaines ;  $p=0,10$ ), le taux de prématurité (<37 semaines de grossesse, 5,6% et 7,9% ;  $p=0,20$ ), et le

poids de naissance (moyennes 3,5 kg et 3,3 kg ;  $p=0,15$ ).

## FONCTION COGNITIVE

Le tableau 2 présente le critère de jugement analysé en intention de traiter. La proportion d'enfants avec un QI de moins de 85 était de 12,1% dans le groupe dépistage et 14,1% dans le groupe contrôle ( $p=0,39$ ). La moyenne du QI standardisé chez les enfants de 3 ans du groupe contrôle était de 100 (par définition), et dans le groupe dépistage de 99,2 ( $p=0,40$ ). Une analyse de sensibilité avec ajustement par un modèle multivariable sur le niveau de TSH initial (après transformation logarithmique) ne montrait pas d'association significative entre la TSH et le QI ni d'impact de la stratégie dépistage ou contrôle.

Nous avons réalisé une analyse basée sur les z-score (QI observé moins la moyenne, divisé par l'écart type, pour chaque psychologue) et n'avons pas trouvé de différence significative sur la moyenne du z score du QI ou sur la proportion de patients avec un z score de QI de moins de -1. De même, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes sur les résultats des autres évaluations psychologiques (CBCL et Brief-P score) (Tableau 2). Dans chacun des bras contrôle et dépistage, une femme a été classée comme présentant une dépression modérée d'après le Beck Depression Inventory II et a été adressée à son médecin traitant ; les enfants de ces femmes ont été inclus dans toutes les analyses.

La figure 2 présente le risque relatif d'avoir un QI au-dessous de seuils prédéfinis (75, 80, 85, 90, 95 et 100), pour les composantes verbales et de performances et pour l'échelle de QI totale, dans le groupe dépistage comparé au groupe contrôle. Les risques relatifs n'étaient significativement différents pour les 2 groupes pour aucun des seuils prédéfinis et il n'y avait pas de tendance significative en fonction du seuil de score.

Parmi les femmes recevant de la lévothyroxine, la TSH diminuait en moyenne d'un facteur 10 entre l'inclusion et la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse et la LT4 augmentait de 35%.

Au total 79% des patientes du groupe dépistage ont été observantes du traitement. La figure 3 présente les

résultats de l'analyse per-protocole. Comme pour l'intention de traiter, les risques relatifs d'avoir un QI au-dessus de chaque seuil étaient non significatifs.

La dose moyenne de lévothyroxine au début du traitement était de 147  $\mu\text{g}$  (la plupart de femmes recevaient 150  $\mu\text{g}$ ), et 85% des femmes ont continué à recevoir la dose initiale après leur bilan 6 semaines après le dépistage. Pour 10% des femmes la dose a été diminuée, dans la plupart des cas à 125  $\mu\text{g}$ , à cause d'un niveau très faible de TSH, d'un haut niveau de LT4, ou d'effets secondaires mineurs (palpitations) ; chez 5% des femmes, la dose a été augmentée, dans la plupart des cas à 175  $\mu\text{g}$ , parce que le niveau cible de TSH n'était pas atteint.

Des analyses post-hoc ont été réalisées dans les sous-groupes suivants : les femmes avec un dépistage positif uniquement basé sur le niveau de TSH, les femmes avec un dépistage positif basé uniquement sur le niveau de LT4, les femmes avec un dépistage positif basé à la fois sur la TSH et la LT4, les femmes qui avaient commencé le traitement avant 14 semaines de grossesse, les femmes qui avaient débuté le traitement à 14 semaines de grossesse ou après, les femmes pour lesquelles le niveau cible de TSH était atteint 6 semaines après le dépistage, et les femmes pour lesquelles le niveau cible de TSH était atteint à 30 semaines de grossesse. Il n'y avait pas de différence significative de score de QI entre les groupes dépistage et contrôle dans ces sous-groupes, et il n'a pas été trouvé d'interaction significative.

## DISCUSSION

Nous n'avons pas trouvé de différence de score de QI entre les enfants âgés de 3 ans nés de femmes qui avaient été randomisées dans le groupe dépistage à environ 12 semaines de grossesse et traitées pour une insuffisance thyroïdienne avant 20 semaines de grossesse (médiane à 13 semaines et 3 jours) et les enfants nés de femmes avec une insuffisance thyroïdienne qui avaient été randomisées dans le groupe contrôle. Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les deux groupes dans les analyses limitées aux femmes observantes du traitement.

Bien que notre essai n'ait pas montré de bénéfice, des études observationnelles avaient montré une association entre de faibles niveaux d'hormones thyroïdiennes pendant la grossesse et un développement cognitif altéré chez l'enfant. Une étude de 1971 décrivait un développement intellectuel altéré



**Tableau 1. Caractéristiques des patientes avec un dépistage positif et de leur enfant qui ont complété les tests psychologiques\*.**

Caractéristiques	Bras dépistage (N=390)	Bras contrôle (N=404)
Age gestationnel au dépistage (semaines, jours)	12,3 [11,6 – 13,6]	12,3 [11,6 - 13,5]
TSH (mUI/L) ** §		
Royaume Uni	3,8 [1,5 - 4,7]	3,2 [1,2 – 4,2]
Turin	3,1 [1,3 – 4,0]	2,4 [1,3 – 3,9]
T4 libre **		
Royaume Uni (pmol/L)	11,1 [10,5 – 13,3]	11,2 [10,5 – 13,2]
Turin (pg/mL)	7,4 [7,1 – 8,6]	7,4 [7,2 – 8,3]
Mères fumeuses (%)	17	14
Poids maternel (kg)	68 [59 - 78]	67 [59 - 80]
Age auquel la mère a cessé ses études (%) £		
≤ 16 ans	34	33
17 – 18 ans	27	26
≥ 19 ans	39	41
Age auquel le père a cessé ses études (%) £		
≤ 16 ans	51	42
17 – 18 ans	18	23
≥ 19 ans	31	35
Age maternel à l'accouchement (années)	30 ± 5,4	31 ± 5,3
Age paternel à l'accouchement (années) £	32 ± 5,9	33 ± 6,3
Enfant de sexe masculin (%)	55	51
Age au moment des tests psychologiques	3,2 [3,2 – 3,3]	3,2 [3,2 – 3,3]

\*Les valeurs sont présentées sous la forme moyenne ± écart-type ou médiane [25ème – 75ème percentiles]

\*\* Les valeurs de TSH et de LT4 sont présentées séparément pour le Royaume Uni et Turin car différents automates ont été utilisés pour les dosages

§ la différence entre les groupes dépistage et contrôle était significative (p=0,009) ; il n'y avait pas d'autre différence significative

£ les données sont présentées uniquement pour le Royaume Uni (les parents à Turin n'ont pas été interrogés sur le niveau d'étude et l'âge paternel)

**Tableau 2. QI de l'enfant sur l'échelle totale standardisée et scores de la Child Behavior Checklist (CBCL) et du Behavior Rating Inventory of Executive Function, Preschool Version (Brief-P) en fonction du bras de randomisation.\***

Test	Bras dépistage (N=390)	Bras contrôle (N=404)	Différence (IC 95%) (groupe contrôle – groupe dépistage)**	p
QI				
<85 (% des enfants)	12,1	14,1	2,1 (-2,6 – 6,7)	0,39
Moyenne	99,2 ± 13,3	100 ± 13,3	0,8 (-1,1 – 2,6)	0,40
CBCL T score §				
Moyenne	44,4 ± 12,4	45,1 ± 13,6	0,7 (-1,2 – 2,5)	0,49
Brief-P T score £				
Médiane	40 [47 – 55]	40 [47 – 55]	0	0,59

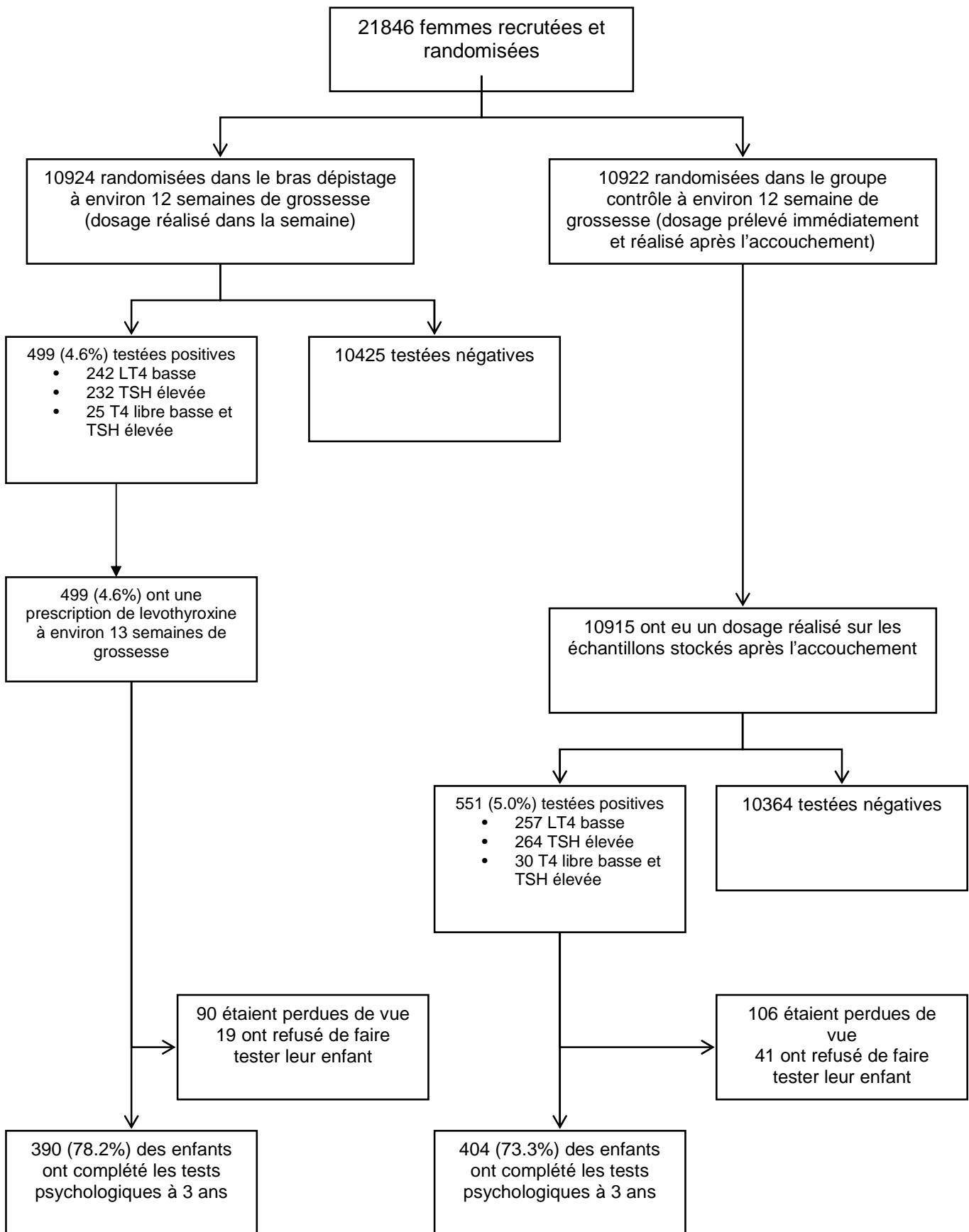
\*les valeurs sont présentées sous la forme moyenne ± écart-type ou médiane [25ème – 75ème percentiles]

\*\* pour le pourcentage d'enfants avec un QI au-dessous de 85, la différence absolue (en pourcentage) est présentée

§ pour le CBCL, un T score au-dessus du 98<sup>ème</sup> percentile correspond à un problème clinique significatif

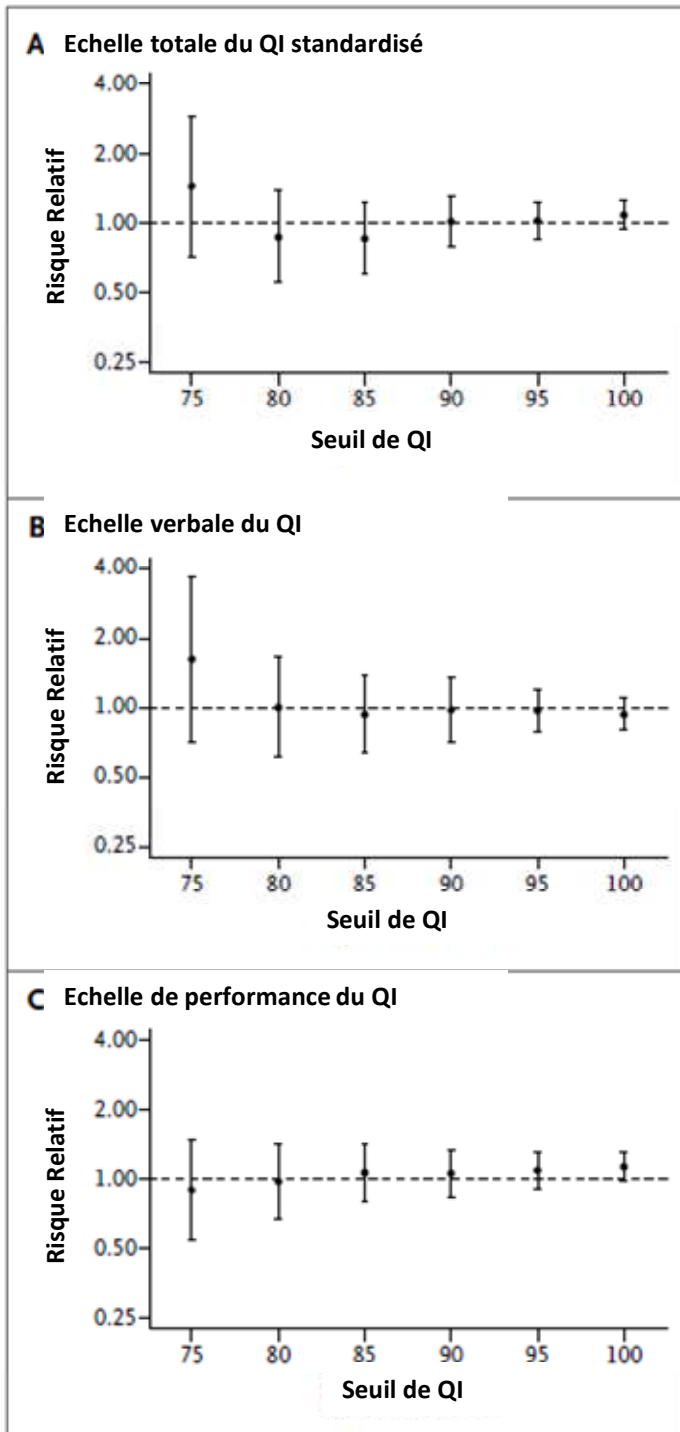
£ pour le Brief-P, un T score au-dessus de 65 correspond à un problème clinique significatif

**Figure 1. Randomisation et suivi des participantes**

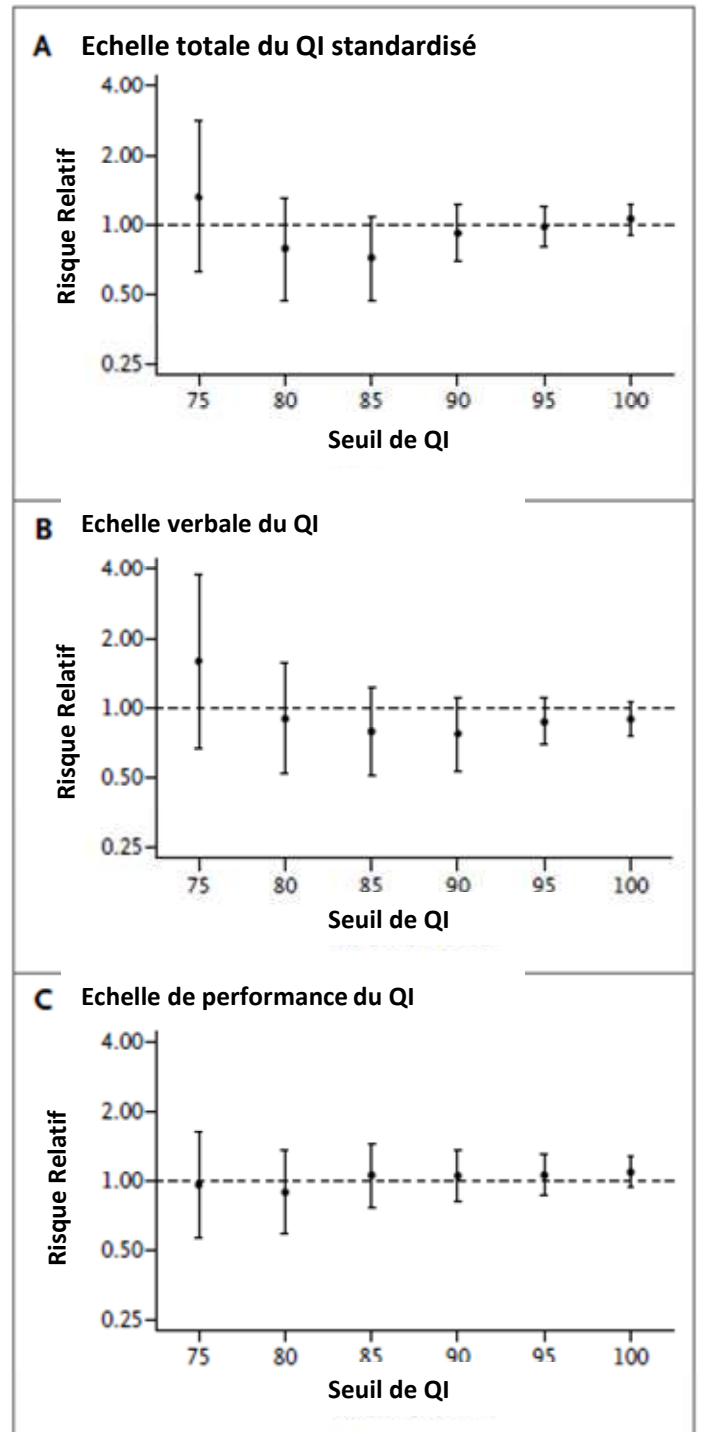




## Figures 2 et 3



**Figure 2.**  
**Risque relatif d'avoir un QI inférieur à des seuils préspecifiés dans le groupe dépistage comparé au groupe contrôle,**  
**D'après l'analyse en intention de traiter.**  
*Barres verticales = intervalle de confiance à 95%*



**Figure 3.**  
**Risque relatif d'avoir un QI inférieur à des seuils préspecifiés dans le groupe dépistage comparé au groupe contrôle, d'après l'analyse per-protocole**

Au total 308 femmes (79%) ont été observantes du traitement (i.e. elles ont eu une diminution d'au moins 10% de la TSH et une augmentation d'au moins 10% de LT4)

*Les barres verticales représentent l'intervalle de confiance à 95%*