



HAL
open science

Évaluation globale du développement des enfants nés de mères atteintes ou en rémission d'une maladie de Basedow : au CHU de Nancy

Karen Berthelon

► **To cite this version:**

Karen Berthelon. Évaluation globale du développement des enfants nés de mères atteintes ou en rémission d'une maladie de Basedow : au CHU de Nancy. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932337

HAL Id: hal-01932337

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932337>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2016

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Karen BERTHELON

Le 03 novembre 2016

Evaluation globale du développement des enfants nés de mères atteintes ou en rémission d'une maladie de Basedow, au CHRU de Nancy.

Membres du jury :

Président :

M. le Professeur Bruno LEHEUP

Juges :

M. le Professeur Jean-Michel HASCOET

M. le Professeur Bernard KABUTH

M. le Professeur Olivier MOREL

M. le Professeur Régis COUTANT



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER
Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT
Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACÉS : Dr Chantal KOHLER
Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP
International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER
Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS -
Professeur François PLENAT - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ -
Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON - Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL - Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE
GÉNÉRALE**

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME - Professeur Roland JAUSSAUD - Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN
(1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER
(1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical
Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG
(1997)
*Université d'Hô Chi Minh-Ville
(VIËTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À notre Maître et Président de thèse,

**Monsieur le Professeur Bruno Leheup,
Professeur de Génétique,
Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques,**

C'est avec joie que j'ai été votre disciple pour ce travail de thèse et durant les quelques mois passés en consultation auprès de vous.

Je vous remercie pour votre encadrement, votre rigueur, et votre enseignement, tout au long de ces quatre années.

Je suis reconnaissante d'avoir pu bénéficier de vos vastes connaissances en pédiatrie, endocrinologie, et génétique.

Je n'oublierai pas toutes les anecdotes que vous m'avez racontées, médicales ou historiques !

Je suis fière d'avoir compté parmi vos élèves, et c'est un honneur que de vous avoir comme Président de jury.

À nos juges,

Pour avoir accepté de nous faire part de vos riches expériences en participant à ce jury de thèse et pour avoir consacré du temps à la lecture de ce travail.

**Monsieur le Professeur Hascoët,
Professeur de Pédiatrie et Néonatalogie,**

J'ai apprécié, lors de mon internat, et particulièrement, lors de mon passage à la MRUN, votre enseignement et la justesse de vos conseils.

L'étendue de vos connaissances est pour nous un exemple.

**Monsieur le Professeur Morel,
Professeur de Gynécologie-Obstétrique,**

Vous me faites l'honneur d'accepter d'être membre de mon jury.

Je vous remercie de m'avoir offert de développer ce sujet en me permettant l'accès aux dossiers de vos patientes.

Monsieur le Professeur Kabuth,

Professeur de Psychiatrie,

Vous me faites l'honneur d'accepter d'être membre de mon jury.

Que ce travail soit le témoignage de notre reconnaissance pour l'aide précieuse que vous et votre équipe apportez chaque jour dans la prise en charge de nos malades.

Monsieur le Professeur Coutant,

Professeur de Pédiatrie,

Je vous remercie sincèrement de me faire l'honneur de siéger dans mon jury.

Ces six mois passés à Angers, avec vous et votre équipe, ont été pour moi une incroyable expérience. Je suis reconnaissante de l'accueil que vous m'avez fait, des anecdotes passionnantes que vous avez partagées, et de la formation que vous m'avez apporté . Merci pour votre disponibilité et votre guidance, concise et précis , qui m'ont permis de progresser.

Merci à toutes les personnes qui m'ont entouré, votre présence fut essentielle pour m'amener à ce jour si particulier.

À Madame CLERC-URMES, biostatisticienne,

Merci d'avoir consacré autant de temps à l'analyse statistique de ma thèse (et du mémoire!). Vous méritez de profiter des vôtres et du petit ange qui arrive !

À Coco, Maryline, et les filles de consultation,

Votre bonne humeur et vos « râleries », dans le bureau des archives, ont probablement été les moments les plus drôles de mon travail !

Bon courage avec les dossiers-DUC-DxCare... ou que sais-je encore ?

À mes Assistants Chefs de Clinique et à tous les Médecins,

J'ai eu la joie d'apprendre auprès de vous, et je vous remercie d'avoir participé à ma formation. J'espère pouvoir transmettre à mon tour, et aussi bien que vous, ce savoir aux jeunes futurs médecins.

À mes amis, et à mes co-internes,

De Strasbourg à Remiremont, de Remiremont à Thionville, ou encore de Thionville à Nancy, vous avez été d'un soutien incroyable pendant ce long périple, jusqu'à ce jour tant attendu.

À mes alsaciens chéris, je suis tellement heureuse d'enfin rentrer et vous retrouver tous !

À mes co-internes de Remiremont, c'est avec vous que tout a commencé, autour de jeux de société, sous la neige, ou au karaoké ; je suis nostalgique de cette époque ! Bravo à chacun de vous pour vos parcours !

À mes co-internes de Thionville, loin des yeux, près du cœur ! Nous avons tous pris des chemins différents, mais j'ai une chance énorme que de vous avoir auprès de moi !

À toutes les filles (et Arnaud !) de ma promo, c'était un bonheur que de partager ces 4 ans en votre compagnie. Vous êtes mes collègues, mes amis, mes soutiens. Des rigolades autour d'un verre, aux moments plus difficiles, en passant par la joie immense ressentie lors des mariages... tout cela restera de magnifiques souvenirs !

Enfin, à la dream-team du premier, aux princesses et aux paillettes, aux futures tatas et au petit chinois, aux râleuses et aux parisiens, à ma deuxième famille, merci pour tout ! Je vous aime.

À Maman et Papa,

Quelle joie d'arriver à ce jour qui concrétise dix années tumultueuses, faites de hauts et de bas !

C'est grâce à vous, à votre soutien, à vos fous rires et vos angoisses, que j'y suis arrivée.

Je vous dédie ce travail.

Merci pour tout, merci de m'avoir donné le goût d'apprendre et la persévérance.

Merci de votre bienveillance et de votre amour.

Un millier de mots ne pourraient traduire tout l'amour et tout le respect que je vous porte.

J'aimerais que ce jour se termine en rires et en larmes de bonheur, comme nous en avons l'habitude !

À Benjamin et Guillaume, Mamie et Papé, à ma famille,

Je suis reconnaissante du soutien que vous m'avez apporté pendant ces derniers instants, vous avez su respecter ma fatigue pour certains, et le manque de nouvelles pour d'autres...

À présent, de nouvelles aventures m'attendent, aussi bien professionnelles que personnelles, et j'espère vous avoir toujours auprès de moi pour partager ces moments. Merci à tous d'être là en ce jour si unique !

À Madame Petit,

Nous nous sommes quittées il y a plus de vingt ans, mais une relation épistolaire nous a toujours lié. Aujourd'hui, quelle joie immense que de vous revoir, enfin !

Et, à toi, Fabien, mon amour,

Deux années formidables passées avec toi, mais loin de toi ; et nous sommes enfin réunis !

Je ne te remercierai jamais assez des encouragements que tu m'as apportés, et de ton soutien à toute épreuve.

Ta patience, ton humour, et le réconfort qu'il apporte, ont été les piliers pour me maintenir en forme ces derniers mois.

Je suis heureuse de partager tous ces moments, heureux ou difficiles, avec toi, et j'espère t'apporter, à mon tour, tout l'amour que tu mérites.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des matières

TABLE DES FIGURES.....	19
TABLE DES TABLEAUX	19
TABLE DES ANNEXES	19
LISTE DES ABREVIATIONS	20
INTRODUCTION	21
1. DEFINITIONS ET PHYSIOPATHOLOGIE.....	21
a. Caractéristiques de la Maladie de Basedow	21
b. Effets propres de la grossesse sur l'homéostasie thyroïdienne.	23
2. STRATEGIES THERAPEUTIQUES PENDANT LA GROSSESSE.....	23
a. Traitements médicamenteux par anti-thyroïdiens de synthèse	23
b. Traitements radicaux et supplémentation hormonale.....	24
c. Traitements symptomatiques	25
3. DONNEES FOETALES ET NEONATALES	25
a. Recommandations actuelles de surveillance gestationnelle	25
b. Echographies foetales.....	26
c. Bilan thyroïdien du nouveau-né.....	26
d. Hypothyroïdie foetale et néonatale.....	27
e. Hyperthyroïdie foetale et néonatale	27
4. CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LES CONSEQUENCES A LONG TERME	28
5. OBJECTIFS DE L'ETUDE	30

ARTICLE	31
1. INTRODUCTION	31
2. MATERIELS ET METHODE.....	33
a. Type d'étude.....	33
b. Population étudiée	33
c. Recueil des données initiales	34
a/ données concernant la mère	34
b/ données concernant le suivi thyroïdien pendant la gestation	34
c/ données concernant le nouveau-né	34
d. Recueil des données par questionnaires	35
a/ données staturo-pondérales et psycho-motrices	35
b/ données sur l'adaptation scolaire de l'enfant.....	36
c/ données comportementales	36
e. Analyses statistiques.....	37
f. Démarches éthiques	37
3. RESULTATS :.....	38
a. Inclusion des patients.....	38
b. Caractéristiques de la population maternelle (n=46).....	38
c. Caractéristiques materno-foetales (n=46).....	39
d. Caractéristiques néonatales (n=46)	40
e. Descriptions des 2 cas d'hyperthyroïdies.....	41
f. Résultats des questionnaires (n=20).....	42
a/ poids et taille à l'âge de 6 ans	42
b/ développement psycho-moteur à l'âge de 6 ans	42
c/ adaptation scolaire.....	43

d/ TDA/H.....	43
e/ Troubles comportementaux	43
g. Résultats selon le suivi des recommandations	43
h. Résultats selon l'activité de la maladie de Basedow	44
4. DISCUSSION	45
a. Données périnatales	45
b. Données sur le long terme	46
5. CONCLUSION	47
CONCLUSIONS	48
1. DONNEES PERINATALES	49
2. CROISSANCE STATURO-PONDERALE	49
3. DIFFICULTES PSYCHO-MOTRICES ET COGNITIVES, ADAPTATION SCOLAIRE	50
4. TDA/H ET AUTRES TROUBLES COMPORTEMENTAUX.....	51
5. LIMITES DE L'ETUDE	52
6. PROSPECTIVES.....	53
BIBLIOGRAPHIE	54
ANNEXES	59

Table des figures

Figure 1 : Passage transplacentaire des hormones thyroïdiennes, des TRAb et des traitements à visée thyroïdienne.....	22
Figure 2 : Organigramme d'inclusion des patients	38

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des enfants, développement au long terme.....	42
Tableau 2 : Résultats des scores de Conners compatibles avec un TDA/H.	43

Table des annexes

ANNEXE 1 : Questionnaire aux parents (à remplir par un ou les deux parents).....	59
ANNEXE 2 : Interprétation du test de Conners.....	66
ANNEXE 3 : Avis favorable du comité d'éthique.....	67
ANNEXE 4 : test ERTL4	68

LISTE DES ABREVIATIONS

MB	Maladie de Basedow
TSH	hormone stimulant la thyroïde
TRAb	TSH-Receptor Antibodies = auto-anticorps anti-récepteur de la TSH
TRAK	TSH-Rezeptor-Autoantikörper
T4	tétra-iodothyronine
T3	tri-iodothyronine
TPO	thyroperoxydase
TSI	thyroid stimulating immunoglobulin
TSAb	thyroid stimulating antibody
TBI	thyroid blocking immunoglobulin
TBAb	thyroid blocking antibody
TBII	thyroid binding inhibitor immunoglobulin
TBIAb	thyroid binding inhibitor antibody
hCG	human Chorionic Gonadotropin
TBG	thyroxine-binding-globuline
ATS	anti-thyroïdiens de synthèse
PTU	propylthiouracile
SA	semaines d'aménorrhée
FCS	fausses-couches spontanées
RCIU	retard de croissance intra-utérin
MFIU	mort foetale in utero
TDA/H	troubles de déficit de l'attention/hyperactivité
TSA	troubles du spectre autistique
MRUN	Maternité Régionale Universitaire de Nancy
HTA	hypertension artérielle
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
PAP	Plan d'Accompagnement Personnalisé
AVS	Auxiliaire de Vie Scolaire
RASED	Réseau d'Aides Spécialisées aux Elèves en Difficulté
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées

INTRODUCTION

1. DEFINITIONS ET PHYSIOPATHOLOGIE

a. Caractéristiques de la Maladie de Basedow

La Maladie de Basedow (MB), ou Maladie de Graves-Basedow, représente 75% des hyperthyroïdies (1). Il s'agit d'une pathologie auto-immune, décrite comme l'activation de la glande thyroïdienne par des TRAb, auto-anticorps anti-récepteur de la TSH (=hormone stimulant la thyroïde), qui survient sur un terrain génétiquement prédisposé (haplotype HLA B8-DR3) (2). Les TRAb sont des anticorps oligoclonaux appartenant aux IgG1, synthétisés dans la thyroïde ainsi que dans la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques par les lymphocytes B.

Lorsque les TRAb sont thyro-stimulants, ils vont activer les cellules folliculaires de la thyroïde en « mimant » les effets de la TSH et ainsi provoquer une synthèse et une sécrétion anormalement élevée d'hormones thyroïdiennes (T4 ou tétra-iodothyronine, et T3 ou tri-iodothyronine). La première étape est liée à l'activation de la thyroperoxydase (=TPO), enzyme intervenant dans l'hormonosynthèse. La conséquence est une hyperthyroïdie périphérique ; avec élévation de la T4 et baisse de la TSH par rétrocontrôle.

Inversement, en cas de TRAb thyro-bloquants, on observe une hypothyroïdie périphérique avec baisse de la T4 et hausse de la TSH.

Les deux types peuvent exister chez une même personne, auxquels s'ajoutent les TRAb neutres, qui induisent des phénomènes d'apoptose cellulaire des thyrocytes.

Il existe différents dosages biologiques :

- Les premiers dosages sont basés sur leur activité biologique mais sont limités par les difficultés techniques liées notamment à la culture cellulaire :

1. stimulante : Thyroid stimulating immunoglobulin (TSI) ou antibody (TSAb)

2. bloquante : Thyroid blocking immunoglobulin (TBI) ou antibody (TBAb)

neutre : TRAb neutres (neutral TSHRAb)

- Les autres dosages observent la compétition entre les anticorps et la TSH vis-à-vis du récepteur de la TSH : Thyroid binding inhibitor immunoglobulin (TBII) ou antibody (TBIAb). Ces dosages ne peuvent pas faire la distinction entre anticorps stimulants ou bloquants ; mais ils restent les plus employés et sont, plus communément, nommés « TRAK » (TSH-Rezeptor-Autoantikörpern). Dans notre étude, nous utiliserons le terme « TRAb » (TSH-Receptor Antibodies).

Il est important de suivre les patients avec la même technique de dosage (3).

Les TRAb font l'objet d'un passage trans-placentaire lors d'une grossesse (**FIGURE 1**) (4) (5). En résultent alors, pour le fœtus, les mêmes conséquences thyroïdiennes : une hyperthyroïdie foetale en cas de TRAb stimulants, ou une hypothyroïdie foetale en cas de TRAb bloquants. Cette situation concerne les femmes ayant une Maladie de Basedow active, mais également les femmes guéries par un traitement radical symptomatique avant la grossesse (thyroïdectomie totale ou iode radioactif 131) qui gardent un taux de TRAb significatif. En effet, après un traitement radical symptomatique, leur synthèse n'est pas modifiée. L'étude de Fan (6) le confirme.

On estime à 1/50000 l'incidence d'une dysthyroïdie néonatale par passage trans-placentaire des TRAb (7).

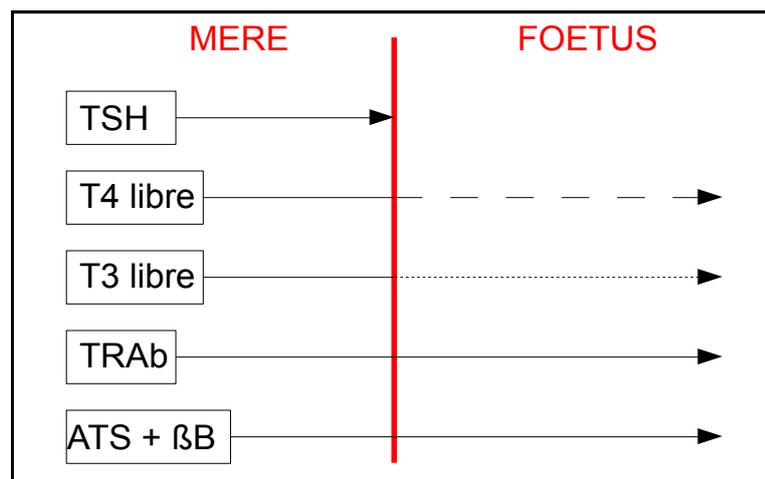


Figure 1 : Passage transplacentaire des hormones thyroïdiennes, des TRAb et des traitements à visée thyroïdienne.

b. Effets propres de la grossesse sur l'homéostasie thyroïdienne.

La grossesse augmente les synthèses hormonales thyroïdiennes, par effet thyroïde-like de la hCG (=human Chorionic Gonadotropin) , par augmentation de la synthèse des protéines vectrices dont la thyroxine-binding-globuline (=TBG) et par désiodation placentaire (8). Toute pathologie thyroïdienne maternelle pré-existante pourra, de ce fait, être déséquilibrée.

Il existe également une modification de l'immunomodulation pendant la grossesse. Au premier trimestre, l'auto-immunité est exacerbée, on observe alors des réactivations gestationnelles de la Maladie de Basedow (8). Au second trimestre, l'effet immunosuppresseur de la grossesse permet une diminution de ce risque.

2. STRATEGIES THERAPEUTIQUES PENDANT LA GROSSESSE

a. Traitements médicamenteux par anti-thyroïdiens de synthèse

Le traitement actuel de la MB consiste en un freinage des hormones thyroïdiennes par des anti-thyroïdiens de synthèse (=ATS). Ces molécules sont des dérivés des thiourées et ont un effet purement suspensif. Il s'agit du carbimazole (ou thiamazole, son métabolite actif) qui bloque la TPO, et du propylthiouracile (=PTU) qui empêche la conversion de T4 en T3. Le traitement par ATS est habituellement poursuivi pendant un à deux ans, permettant une réduction des TRAb. L'absence de rechute (« non-réapparition des TRAb ») dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement est le signe de la rémission ; elle survient dans 20 à 50 % des cas.

Lors de la grossesse, le carbimazole est utilisé de façon restreinte les huit premières semaines d'aménorrhée (=SA) car il provoque des malformations fœtales graves (aplasia cutis, atrésie des choanes, atrésie de l'oesophage, surdité, colobome irien/rétinien, hypoplasie des mamelons, omphalocèle, défaut du septum ventriculaire, dysmorphie faciale) (9) (10).

Le traitement de choix du premier trimestre est donc le PTU, qui franchit moins la barrière placentaire. Le PTU a peu d'effet tératogène (toxicité hépatique) ; le carbimazole sera prescrit en cas d'intolérance ou d'inefficacité du PTU (11).

En cas de MB active chez la mère, les ATS passent la barrière placentaire

(FIGURE 1) et peuvent bloquer l'hormonosynthèse thyroïdienne foetale. Le risque est alors une hypothyroïdie foetale iatrogène, qui est dose-dépendante (en particulier au-delà de 150 mg/j de PTU). Ce risque d'hypothyroïdie peut être majoré par l'augmentation des besoins hormonaux de la grossesse. Le passage trans-placentaire des TRAb circulants interviendra également sur l'homéostasie thyroïdienne foetale. Ainsi, la dose d'ATS visera à équilibrer le bilan thyroïdien maternel tout en maintenant les taux plasmatiques hormonaux à la limite supérieure de la normale, pour éviter la freination thyroïdienne foetale (12). Notons tout de même qu'on observe, au 2ème trimestre, une diminution des besoins en ATS, par l'effet immuno-suppresseur propre de la grossesse.

b. Traitements radicaux et supplémentation hormonale

En dehors d'une période gestationnelle, en cas de rechute, un traitement radical par thyroïdectomie totale ou par iode radioactif ¹³¹I est proposé.

L'iode radioactif est contre-indiqué pendant la grossesse car il existe un risque d'irradiation in utero (13). Les indications de la thyroïdectomie sont limitées aux maladies non contrôlées par les ATS, ou aux patientes présentant des effets secondaires graves (agranulocytose), mais une préparation médicale est toujours nécessaire. Les risques fœtaux de la thyroïdectomie semblent minimaux au deuxième trimestre de la grossesse, alors qu'on observe plus de FCS (fausses-couches spontanées) au 1er trimestre (14) (11).

L'hypothyroïdie maternelle secondaire est prise en charge par une hormonothérapie substitutive à vie (levothyroxine sodique, précurseur de la T3). Cette supplémentation n'a pas de conséquence sur le développement du fœtus car elle franchit peu la barrière placentaire (15) (16). Les besoins thyroïdiens étant augmentés pendant la grossesse, et dans un souhait d'éviter une hypothyroïdie foetale, la posologie du traitement est souvent majorée. Inversement, on veillera à ne pas surdoser pour éviter une hyperthyroïdie foetale.

Chez une femme thyroïdectomisée pour maladie de Basedow, l'évaluation des TRAb circulants dans le sang maternel est nécessaire (17) (18).

c. Traitements symptomatiques

En plus du repos, les traitements symptomatiques associés de type beta-bloquants, permettent de diminuer la posologie des ATS et de contrôler plus rapidement l'hyperthyroïdie maternelle. Leurs effets secondaires sont plutôt rares, à condition que l'utilisation ne soit pas prolongée et soit éloignée du terme (risque d'allongement du temps de travail, et baisse du score d'Apgar chez le nouveau-né avec bradycardie et hypoglycémie) (19).

3. DONNEES FOETALES ET NEONATALES

La thyroïde fœtale devient progressivement fonctionnelle entre la 12^{ème} et la 20^{ème} semaine d'aménorrhée car elle acquiert les capacités de concentrer l'iode et de synthétiser les hormones thyroïdiennes. Une surveillance étroite et précoce de la mère et du fœtus est donc essentielle dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire (obstétriciens, échographistes, endocrinologues pédiatres et d'adultes).

a. Recommandations actuelles de surveillance gestationnelle

Les dernières recommandations de bonne pratique de l'American Thyroid Association de 2011 et de l'Endocrine Society de 2012 (20) (11) proposent une évaluation de la dysthyroïdie foetale de la façon suivante :

(1) Pour les patientes guéries après ATS, qui n'ont plus de traitement, un dosage des TRAb est effectué au premier (ou au deuxième) trimestre. Si ces anticorps sont négatifs, il n'y a pas d'autre dosage à effectuer que la surveillance biologique standardisée de la grossesse. Si ces anticorps sont supérieurs ou égaux à 3 fois la normale, un bilan thyroïdien et une échographie foetale sont réalisés à partir de 22SA toutes les 4 à 6 semaines. Un traitement par ATS sera mis en place en cas d'hyperthyroïdie foetale.

(2) Pour les patientes guéries après traitement radical (chirurgie ou iodothérapie), le bilan sanguin thyroïdien (TSH, T4) est mensuel dans le cadre de la surveillance du

traitement par levothyroxine sodique. La recherche de TRAb est réalisée au 1er ou 2ème trimestre de la grossesse, avec réalisation d'une échographie foetale à partir de la 22SA si positivité. En cas de résultat négatif, un deuxième dosage des TRAb sera effectué au dernier trimestre de gestation, ou par prélèvement de sang ombilical à la naissance.

(3) Pour les patientes avec MB active pendant la grossesse, sous traitement par ATS (+/- levothyroxine sodique), le bilan thyroïdien avec recherche de TRAb est effectué toutes les 4 à 6 semaines et au cordon ombilical à la naissance. Une échographie foetale sera réalisée tous les mois à partir de 22 SA.

Un bilan thyroïdien (TSH, T4) sera toujours effectué chez le nouveau-né à J3 de vie, hormis dans le cas d'une MB guérie avant la grossesse par traitement médicamenteux, avec TRAb négatif au premier trimestre.

b. Echographies foetales

Les échographies foetales spécifiques s'appliqueront à rechercher un goître foetal (21), mesurer la fréquence cardiaque, et percevoir la présence de mouvements actifs foetaux, ainsi que vérifier la bonne croissance intra-utérine. La sensibilité et la spécificité de l'échographie thyroïdienne foetale à 32 semaines pour le diagnostic de dysthyroïdie du fœtus est respectivement de 92 et 100% (7).

En cas de découverte d'un goître foetal, une évaluation Doppler est nécessaire pour différencier une vascularisation homogène de la thyroïde, évocatrice d'hyperthyroïdie, d'une vascularisation périphérique, évocatrice d'hypothyroïdie.

En complément est réalisée une évaluation de la maturation osseuse avec une recherche des points d'ossification fémoraux qui apparaissent habituellement à 32SA ; une ossification plus précoce (<31SA) serait signe d'hyperthyroïdie, et plus tardive (>33SA), d'hypothyroïdie.

c. Bilan thyroïdien du nouveau-né

En période néonatale, selon les recommandations, un dosage des hormones thyroïdiennes et de la TSH est réalisé entre J3 et J5 de vie (22). En cas de MB active

chez la mère, le bilan du nouveau-né doit être contrôlé vers J7 afin de surveiller l'apparition secondaire d'une hyperthyroïdie initialement neutralisée par les ATS (23).

d. Hypothyroïdie foetale et néonatale

Cet état apparaît dans un contexte de MB maternelle en cas de passage transplacentaire des ATS, de circulation transplacentaire de TRAb thyro-bloquants, ou encore, en cas de sous-dosage d'une supplémentation thyroïdienne maternelle. La prise en charge foetale visera donc à réévaluer le traitement maternel.

En termes de complications néonatales, les données de la littérature sont peu nombreuses et discordantes. Certaines études ne montrent pas d'augmentation de la morbi-mortalité périnatale (24). D'autres, cependant, retrouvent un risque de prématurité, de pré-éclampsie et de complications néonatales (25) (26).

En cas de persistance d'un déficit thyroïdien en période néonatale, on observe un déficit cognitif pouvant être sévère (crétinisme). En effet, les hormones thyroïdiennes participent aux mécanismes de maturation, de connexions neuronales et de myélinisation. Une carence pendant la période de développement cérébral est donc délétère (27) (28).

Une supplémentation par levothyroxine sodique sera mise en place rapidement à la naissance.

e. Hyperthyroïdie foetale et néonatale

Les répercussions d'une hyperthyroïdie maternelle pendant la grossesse sont multiples :

- fausses-couches spontanées précoces (=FCS),
- mort foetale in utero (=MFIU) (29) principalement par insuffisance cardiaque à haut débit,
- prématurité,
- retard de croissance intra-utérin (=RCIU),
- avance de maturation osseuse (30) (12),
- goître foetal (retrouvé dans 30% des cas) (31),
- pré-éclampsie maternelle,

Ces conséquences sont dues à un effet toxique propre des hormones thyroïdiennes

sur le fœtus (32). La différenciation neuronale est accélérée au détriment de la prolifération neuronale, avec un trouble de l'expression des protéines du cytosquelette neuronal (33) (34).

Comme dans l'hypothyroïdie foetale, la prise en charge sera une réévaluation du traitement maternel.

A la naissance, une hyperthyroïdie apparaît chez 1 à 2 % des nouveaux-nés issus de ces grossesses (1) (4). Elle peut se manifester par une insuffisance cardiaque congestive, une arythmie cardiaque, une HTA systémique ou pulmonaire, une dysfonction hépatique (hépatite et ictère cholestatique), une coagulopathie (thrombopénie), une hyperkinésie, une diarrhée ou des vomissements, et une crâniosténose ou une microcéphalie.

En cas d'hyperthyroïdie avérée, une échographie thyroïdienne néonatale est réalisée à la recherche d'un goître, et un traitement est mis en place de façon transitoire. L'hyperthyroïdie persiste tant que se maintiennent les anticorps à des taux significatifs, soit 8 à 20 semaines après l'accouchement (23). La seule molécule indiquée est le carbimazole à la dose journalière de 0,5 à 1 mg/kg. La dose des ATS est à adapter à la diminution progressive des TRAb. Le dosage de la T3 et de la T4 se fait une fois par semaine jusqu'à obtention de l'euthyroïdie puis deux fois par mois. La difficulté principale est de maintenir le nouveau-né en euthyroïdie, nécessitant parfois d'ajouter de la levothyroxine sodique aux ATS en cas d'hypothyroïdie sous traitement (4).

4. CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LES CONSEQUENCES A LONG TERME

Les hormones thyroïdiennes sont fondamentales dans l'organogenèse, le développement cérébral, et plus tard, dans l'acquisition de l'intelligence et des capacités d'apprentissage (6). Une fonction thyroïdienne optimale est souhaitable tout au long de la grossesse et il est bien établi que les hormones thyroïdiennes maternelles sont requises avant le début de la production d'hormones par le fœtus, la T4 maternelle étant précurseur de la T3 tissulaire foetale. Haddow, en 1999, a bien

montré qu'une hypothyroïdie maternelle, en début de grossesse, non supplémentée, compromettait le bon développement neuropsychologique de l'enfant (27).

Plusieurs études ont examiné l'association entre le dysfonctionnement de la thyroïde maternelle et le développement neuro-cognitif de l'enfant, mais les résultats ne sont pas cohérents, et le nombre d'études évaluant le risque de troubles neuro-développementaux spécifiques chez l'enfant est limité. (36)

En 1968, était déjà proposé un modèle d'« encéphalo-endocrinopathie multisystémique » chez les enfants présentant un trouble du développement mis en lien avec une dysthyroïdie maternelle. Le mécanisme, non encore élucidé, pourrait mettre en jeu les anticorps anti-thyroïdiens (37).

Dans un travail de 1992 (38), les conséquences neurologiques de l'exposition aux traitements ATS, ont été évaluées grâce à un test de QI adapté à l'âge du sujet (31 enfants et adultes de 4 à 23 ans) : il n'a pas été retrouvé de différence entre les enfants exposés et non exposés, quelque soit le type d'ATS reçu par la mère ou quelque soit la posologie prescrite. En 1990, une autre étude ne retrouvait pas de différence significative à l'âge de 6 à 8 ans, sur le plan psycho-moteur, intellectuel ou staturo-pondéral, entre un groupe d'enfants nés de mères atteintes de MB traitées par ATS et un groupe d'enfants de mères euthyroïdiennes (39).

Une étude hollandaise de 2000, avec un effectif faible de 20 patients, ne retrouve pas de différence sur le plan du développement psycho-moteur entre les enfants nés de mères atteintes d'hypothyroïdie, hyperthyroïdie ou les mères euthyroïdes ; cependant, l'indice de développement mental (échelle de Bayley), utilisé dans cette étude, montre de moins bons résultats dans la première année de vie dans le cas d'une hypothyroïdie maternelle (40).

En 2014, dans une étude danoise incluant près de 850000 enfants (41), il est noté un risque de TDA/H chez les enfants nés de mères atteintes d'hyperthyroïdie, et dont le diagnostic et le traitement n'a été débuté qu'après la naissance de l'enfant. Ce sur-risque n'est pas retrouvé si le diagnostic et le traitement a été fait avant la naissance.

Une étude finlandaise de 2015 (42), sur 5000 enfants, a montré qu'un dysfonctionnement de la thyroïde maternelle pendant la grossesse était associé à de moins bonnes performances scolaires chez les enfants issus de ces grossesses, à

l'âge de l'adolescence. A contrario, l'observation à un an de vie, de nourrissons ayant présenté une hyperthyroïdie transitoire, traités dans un délai respectable (entre J3 et J18) ne montre pas de trouble du développement psycho-moteur, ou de la croissance staturo-pondérale (43).

5. OBJECTIFS DE L'ETUDE

La Maladie de Basedow est la première cause d'hyperthyroïdie chez la femme en âge de procréer. On estime à 0,2 à 0,4% la prévalence d'hyperthyroïdie pendant la grossesse et la Maladie de Basedow rend compte de 85% de ces cas. (19) (21) On constate que 0,5 à 2% des grossesses sont déclarées chez des femmes en cours de traitement de leur Maladie de Basedow.

Le TDA/H se caractérise par des difficultés d'attention, de concentration, et dans le contrôle du comportement et de l'hyperactivité. (44) Des études d'imagerie fonctionnelle ont observé un environnement neurochimique (catécholamines et glucose) dans le cortex pré-frontal, qui régule l'attention, le comportement et la fonction exécutive. (45) Les hormones thyroïdiennes interagissent avec le système catécholaminergique dans le cerveau, et des études de tomographie par émission de positrons chez les adultes ont démontré une diminution régionale du métabolisme cérébral du glucose en cas d'hyperthyroïdie (38) ; ce qui pourrait, en partie, expliquer les résultats de l'étude danoise de 2014.

Si les données foetales ou néonatales concernant la maladie de Basedow sont connues, la qualité du développement cérébral à plus long terme (développement comportemental et psycho-moteur) reste incertaine et le lien éventuel avec l'état thyroïdien maternel et la présence des anticorps reste discuté.

Nous allons évaluer les données obstétricales et néonatales des enfants nés de mères atteintes ou en rémission d'une maladie de Basedow pendant la grossesse. Nous évaluerons également les conséquences sur le développement staturo-pondéral, le développement psycho-moteur, l'adaptation scolaire et les capacités d'apprentissage de ces enfants, à partir de l'âge de 6 ans. Enfin, une évaluation comportementale sera réalisée avec, notamment, l'étude de la fréquence d'apparition d'un TDA/H, à l'aide du score de Conners.

ARTICLE

1. INTRODUCTION

La maladie de Basedow est une pathologie auto-immune qui active ou inhibe la glande thyroïdienne par l'intermédiaire d'auto-anticorps anti-récepteur de la TSH (TRAb), et entraîne une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie (1). Le traitement est médicamenteux par anti-thyroïdiens de synthèse (ATS), ou radical par thyroïdectomie ou iodothérapie, avec supplémentation par levothyroxine sodique.

En cas de grossesse chez une femme avec maladie de Basedow, l'impact de ces auto-anticorps, des traitements, et du statut thyroïdien de la mère, est important à évaluer en fonction des répercussions sur le fœtus et en particulier sur la fonction thyroïdienne foetale.

Les hormones thyroïdiennes foetales sont indispensables dans l'organogenèse et le développement cérébral. En période post-natale, ces hormones restent nécessaires dans l'acquisition de l'intelligence et des capacités d'apprentissage (46).

Les anticorps de type TRAb, s'ils sont présents dans la circulation sanguine maternelle, traversent la barrière foeto-placentaire et peuvent atteindre la thyroïde foetale (4).

Les ATS traversent également la barrière foeto-placentaire, et parviennent jusqu'à la glande thyroïdienne foetale. Ils ont les mêmes effets que sur la thyroïde maternelle et ont également des effets propres tératogènes (9).

L'hormonothérapie substitutive maternelle n'a pas de conséquence directe sur le fœtus mais permet de réguler l'homéostasie thyroïdienne maternelle, nécessaire au bon développement foetal (15).

Les conséquences de ces dysrégulations thyroïdiennes maternelles et foetales sur le développement à long terme de l'enfant sont peu connues.

En 2014, dans une étude danoise, Andersen et co. (41), ont émis l'hypothèse que le dysfonctionnement de la thyroïde maternelle, en hyperthyroïdie ou hypothyroïdie,

pendant la grossesse, pourrait augmenter le risque de troubles de déficit de l'attention/hyperactivité (TDA/H) et de troubles du spectre autistique (TSA) chez l'enfant. Les résultats montraient que la fréquence des TDA/H était augmentée chez les enfants nés de mères atteintes d'hyperthyroïdie, mais dont le diagnostic a été fait après la naissance de l'enfant.

Le but de notre étude est de décrire les caractéristiques obstétricales et néonatales des enfants, nés à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy, entre 2002 et 2010, de mères atteintes ou en rémission d'une maladie de Basedow.

L'autre objectif est d'évaluer les conséquences de cette atteinte thyroïdienne maternelle sur le développement staturo-pondéral, psycho-moteur et comportemental de ces enfants, ainsi que d'examiner leur capacité d'adaptation scolaire, après l'âge de 6 ans.

2. MATERIELS ET METHODE

a. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, à complément prospectif, monocentrique, évaluant des enfants, nés entre 2002 et 2010, à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy (MRUN), de mères connues comme présentant une maladie de Basedow.

b. Population étudiée

Les dossiers médicaux de toutes les patientes suivies à la MRUN pendant leur grossesse, ayant accouché entre le 1er janvier 2002 et le 15 août 2010, sont étudiés rétrospectivement.

Les données concernant les enfants issus de ces grossesses sont recueillies, soit à partir du dossier maternel pour les nouveau-nés non hospitalisés, soit à partir de leur dossier médical de néonatalogie.

Les données actuelles de développement sur le long terme de ces enfants, sont recueillies par l'intermédiaire d'un questionnaire rempli par les familles.

Les critères d'inclusion comprenaient :

- un diagnostic maternel de maladie de Basedow, avant ou en cours de gestation
- un enfant né vivant
- un enfant de 6 ans ou plus de 6 ans actuellement, vivant.

Les critères d'exclusion étaient :

- les mère ou enfant décédé(s) au moment du recueil
- les enfants nés « grands prématurés » ou « prématurés extrêmes », avant 32 SA
- les enfants suivis pour pathologie neurologique (type encéphalopathie).

c. Recueil des données initiales

a/ données concernant la mère

- âge, gestité et parité (incluant cette grossesse), antécédents médicaux remarquables (HTA traitée, diabète insulino-dépendant, tabac, pathologies de la coagulation sanguine), antécédents obstétricaux (MFIU ou FCS)
- délai entre le diagnostic de maladie de Basedow et le début de grossesse : < 1 an, 1 à 5 ans, 6 à 10 ans, > 10 ans ; ou découverte pendant la grossesse
- traitement au moment du début de grossesse (néomercazole, propylthiouracil (PTU), levothyroxine sodique, beta-bloquant), traitement radical (chirurgie ou iodothérapie) avant la grossesse
- statut maternel thyroïdien : maladie active (jamais guérie, ou réactivée, ou apparue pendant la grossesse) ; rémission après traitement par ATS ; rémission après traitement radical.

L'impact, sur le développement au long terme, du statut thyroïdien de la mère selon que la maladie soit encore active ou non, a été évalué.

b/ données concernant le suivi thyroïdien pendant la gestation

- bilans thyroïdiens (TSH et T4L) à chaque mois de la gestation ; recherche des TRAb à chaque trimestre
- résultats échographiques anténataux : goître foetal, Doppler thyroïdien, maturation osseuse, croissance, rythme cardiaque et mouvements actifs foetaux
- traitement maternel à chacun des 3 trimestres : néomercazole, PTU et levothyroxine sodique, beta-bloquant, avec posologies (dosage habituel pré-partum / nouvelle introduction / hausse des posologies / baisse des posologies / arrêt).

Le nombre d'échographies thyroïdiennes foetales réalisées, ainsi que les différents bilans sanguins, permettaient de classer les patientes selon que les recommandations avaient été suivies ou non. À partir de ces sous-groupes, l'impact du respect des recommandations sur les conséquences infantiles au long terme, était évalué.

c/ données concernant le nouveau-né

- sexe, mensurations à la naissance (normales, RCIU harmonieux, RCIU

dysharmonieux, macrosome), type d'accouchement (voie basse non instrumentale « VBNI », forceps ou ventouse, césarienne), score d'Apgar (de 0 à 10, à 1 et 5 minutes)

- âge gestationnel : à terme (37 à 41SA), prématurité faible (35 à 36+6SA), prématurité modérée (32 à 34+6SA), post-terme (à partir de 41+1SA)
- service d'hospitalisation (unité kangourou, médecine néonatale, unité de soins intensifs, réanimation, « suite de couche » pour les enfants non hospitalisés) et motif d'hospitalisation
- signes cliniques de dysthyroïdie néonatale (trouble du rythme cardiaque, hyperexcitabilité et pleurs incontrôlables, troubles du tonus, difficultés d'alimentation, ophtalmopathie basedowienne)
- bilan thyroïdien à J3 : normal (TSH entre 0,35 et 4,94 mUI/L, et T4L entre 9 et 19 pmol/L), hypothyroïdie (TSH > 4,94 mUI/L ; T4L < 9 pmol/L) et hyperthyroïdie (TSH < 0,35 mUI/L ; T4L > 19 pmol/L)
- recherche de TRAb : absents, présents de 1 à 15 UI/L, importants si >15 UI/L
- échographie thyroïdienne du nouveau-né
- traitement néonatal à visée thyroïdienne et suivi.

d. Recueil des données par questionnaires

Afin de suivre l'évolution sur le long terme de ces enfants, un questionnaire a été envoyé aux parents à domicile.

Une lettre d'information accompagnait le formulaire, expliquant les droits d'accès et de rectification des données, ainsi que le droit d'opposition à la transmission des données.

Ce questionnaire se décline en 3 grandes parties (**ANNEXE 1**) :

a/ données staturo-pondérales et psycho-motrices

La première partie consistait à reporter, depuis le carnet de santé, les réponses données par le pédiatre ou le médecin traitant, concernant le poids, la taille, le périmètre crânien et le développement psycho-moteur de l'enfant, à l'âge de 6 ans.

Le poids et le périmètre crânien sont donnés en dérivation-standard (DS) sur la courbe de Sempé (47).

On considérait qu'ils étaient anormaux s'ils étaient \leq à -2DS, ou \geq à +2DS.

La taille à l'âge de 6 ans est donnée en DS par rapport à la taille finale attendue.

La taille finale attendue est calculée en fonction de la taille des parents et le sexe de l'enfant : $(T \text{ père} + T \text{ mère})/2 + 6,5\text{cm}$ pour les garçons, $-6,5\text{cm}$ pour les filles

Cette taille finale attendue était ensuite rapportée sur la courbe de Sempé afin de déterminer la DS correspondante. On considérait que la taille observée était anormale si elle était inférieure ou égale à -2DS, ou supérieure ou égale à +2DS, par rapport à la taille finale attendue.

b/ données sur l'adaptation scolaire de l'enfant

La deuxième partie porte sur le cursus scolaire de l'enfant ; les réponses sont données par les parents :

- classe actuelle, et classe redoublée ou sautée pendant sa scolarité
- difficultés scolaires (écriture, lecture, calcul, expression orale, dessin)
- existence d'un Projet d'Accueil Individualisé (PAI), d'un Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS), d'un Plan d'Accompagnement Personnalisé (PAP)
- présence d'une Auxiliaire de Vie Scolaire (AVS), aide du Réseau d'Aides Spécialisées aux Elèves en Difficulté (RASED), reconnaissance d'un handicap par la MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées)

c/ données comportementales

La dernière partie correspond au questionnaire de Connors qui est un outil de référence, développé en 1977 et validé en 1983, pour l'aide au diagnostic de TDA/H (48). La forme commune est destinée aux parents, elle comprend 48 items qui explorent les perturbations comportementales de l'enfant à la maison. La seconde forme est destinée aux enseignants, elle évalue les comportements perturbés en milieu scolaire, à partir de 28 items.

Le score est compatible avec un TDA/H s'il est $\geq 50\%$ (interprétation en **ANNEXE 2**). Certaines données du questionnaire ont été utilisées dans la recherche d'un profil comportemental particulier : anti-social / anxio-dépressif, inhibé ou immature / troubles du comportement.

e. Analyses statistiques

Les résultats sont présentés sous forme d'effectifs et de pourcentages pour les variables qualitatives, et de moyennes, écart-type, pour les variables quantitatives.

Pour le descriptif selon les statuts thyroïdiens maternels pendant la grossesse, les tests non paramétriques n'ont pas pu être employés par manque d'effectif dans l'un des trois groupes.

Pour comparer les caractéristiques selon le suivi des recommandations, ont été utilisés des tests du chi-deux de Fisher pour les variables qualitatives, et des tests de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives.

Des analyses supplémentaires de régressions logistiques univariées ont tenté de mettre en avant les potentiels facteurs explicatifs des outcomes binaires.

Le seuil de significativité a été fixé à 5% pour toutes les analyses.

Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Inc, Cary, N.C.) par le Dr Clerc-Urmès (biostatisticienne de la Plateforme d'Aide à la Recherche Clinique du CHRU de Nancy).

f. Démarches éthiques

Il était considéré qu'un renvoi du questionnaire de la part des parents correspondait à une non-opposition à la participation à l'étude. Ces derniers ont reçu une notice d'information rappelant les principes de la CNIL.

Cette étude est enregistrée au registre CNIL de l'établissement sous le numéro R2016-37.

Le comité d'éthique du CHRU de Nancy n'a pas émis de réserve pour la réalisation de ce travail (**ANNEXE 3**).

3. RESULTATS :

a. Inclusion des patients

La **FIGURE 2** rapporte le nombre de patientes étudiées.

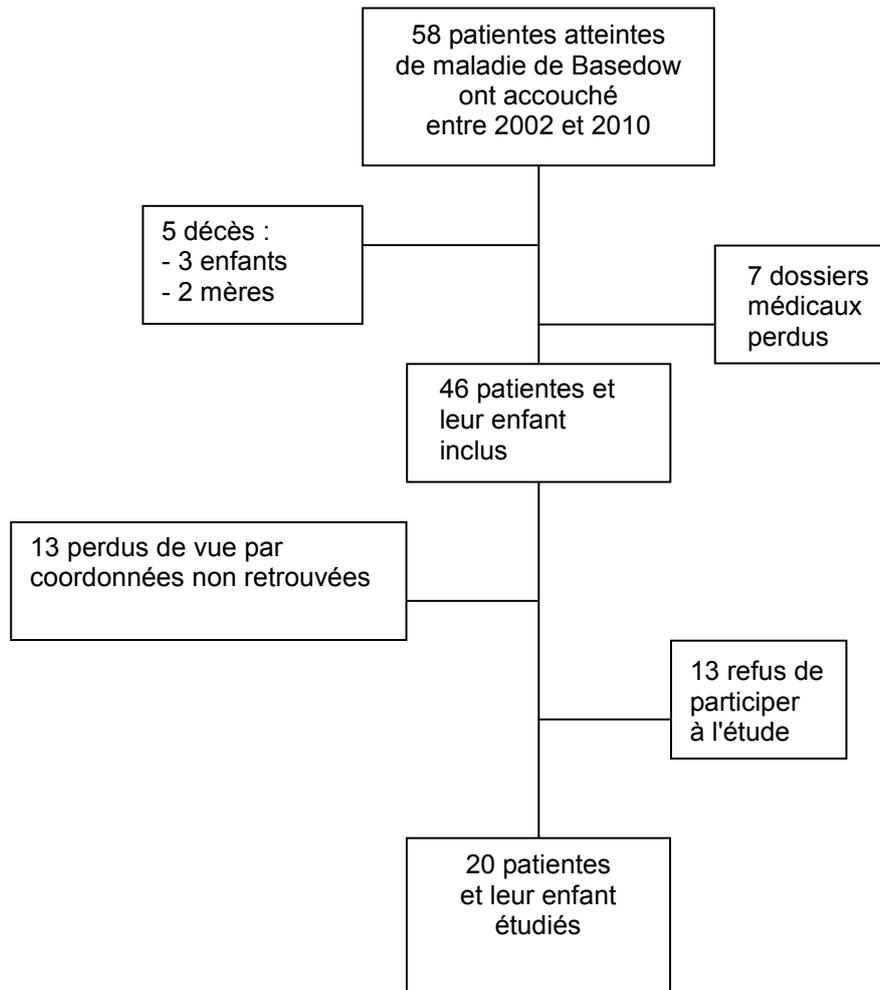


Figure 2 : Organigramme d'inclusion des patients

b. Caractéristiques de la population maternelle (n=46)

L'âge médian des mères au cours de la grossesse était de 31 ans [21 ; 45].

Il y avait 23 femmes primipares (50%) dont 16 primigestes.

Depuis le diagnostic de maladie de Basedow, 11 avaient présenté une FCS, et une mère avait présenté une MFIU.

Dix-neuf (41,3%) mères avaient des ATCD remarquables (diabète et tabac principalement).

Deux mères (4,7%) ont eu un diagnostic de maladie de Basedow pendant la grossesse, 7 (16,3%) dans les 12 mois précédents la grossesse, 22 (51,2%) entre 1 et 5 ans avant la grossesse, 10 (23,3%) entre 6 et 10 ans, et 2 (4,7%) plus de 10 ans avant la gestation (3 avec données manquantes).

Sur 44 patientes (2 sans donnée sur les traitements) :

- 8 (18,2%) étaient traitées par néomercazole, et une (2,3%) par PTU,
- 24 (54,5%) avaient une supplémentation thyroïdienne dont 18 (40,9%) après thyroïdectomie.
- 2 patientes (4,5%) avaient un traitement par beta-bloquant.

Les posologies des différents traitements pendant la gestation étaient décidées en fonction des bilans effectués.

Le statut thyroïdien de ces femmes pendant la grossesse était :

- 15 maladies encore actives,
- 14 patientes en rémission après traitement par ATS,
- 17 patientes en rémission après traitement radical.

c. Caractéristiques materno-foetales (n=46)

37 patientes (88,1%) ont bénéficié d'un suivi biologique thyroïdien selon les recommandations :

- un bilan était réalisé lors des 8 premiers mois pour 45% à 65% (n=21 à 30) des mamans, et montrait 19 résultats d'hyperthyroïdie, 26 d'hypothyroïdie, et 149 bilans normaux
- au dernier mois, seules 32,6% (n=15) des femmes enceintes ont eu un bilan, qui montrait 28,3% (n=13) d'euthyroïdie, 4,3% (n=2) d'hypothyroïdie, et pas d'hyperthyroïdie

Seulement 16 patientes (38,1%) avaient bénéficié d'un suivi des TRAb selon les recommandations :

- 20 recherches au 1er trimestre montrent 10 résultats limites (1 à 15 UI/L) et 2 résultats anormaux (>15 UI/L)
- 8 recherches au 2ème trimestre : 3 limites et 2 anormaux
- 9 recherches au 3ème trimestre : 2 limites et 1 anormal

Concernant les échographies anténatales, les recommandations ont été suivies pour 13 patientes (31%) et les données sont :

- 35 fœtus (76%) avaient une croissance normale, 6 (13%) avaient un RCIU (retrouvé à la naissance) et 4 (8,7%) étaient macrosomes.
- 6 évaluations de la thyroïde foetale ont été effectuées pour ces 46 grossesses, et une seule a retrouvé un goître, pour lequel le Doppler montrait une vascularisation plutôt périphérique
- tous ont eu une évaluation du rythme cardiaque foetal : un seul fœtus tachycarde
- tous ont eu une évaluation des mouvements actifs foetaux : normaux
- la maturation osseuse n'a été évaluée qu'une seule fois et était normale, chez un fœtus dont la thyroïde était normale à l'échographie

d. Caractéristiques néonatales (n=46)

Sur les 46 naissances, entre 2002 et 2010 :

- il y a eu autant de filles (n=23) que de garçons, et il n'y a pas eu de grossesse multiple.
- 30 enfants (65,2%) sont nés par VBNI, 7 (15,2%) par ventouse ou forceps, et 9 (19,6%) par césarienne.
- 4 enfants (8,7%) sont nés prématurément (un prématuré léger, deux prématurés modérés, et un grand prématuré), six enfants (13%) sont nés post-terme, et les 36 autres (78%) sont nés à terme.
- 33 enfants (71,7%) avaient des mensurations normales à la naissance, 7 (15,2%) présentaient une hypotrophie harmonieuse, 5 (10,9%) une hypotrophie dysharmonieuse, et un patient (2,2%) est né macrosome.

Quatorze patients (30,4%) n'ont pas eu de bilan thyroïdien à la naissance ; les autres ont été évalués biologiquement à J3 de vie.

On observe 2 hyperthyroïdies (cas décrits plus bas) et aucun cas d'hypothyroïdie.

Sept nouveau-nés (15,2%) ont eu une recherche de TRAb : cinq (71,4%) montraient un résultat positif entre 1 et 15UI/L, un résultat était > 15UI/L, et un était négatif.

Cinq enfants ont eu une réévaluation à distance, qui était normale.

e. Descriptions des 2 cas d'hyperthyroïdies.

Cas 1 :

Fille, née prématurée à 34SA, score d'Apgar 9 et 10, à 1 et 5 minutes.

Hyperthyroïdie à la naissance avec TSH à 0,04 mUI/L et T4L à 70 pmol/L au 3ème jour de vie. Tachycardie et péricardite, RCIU dysharmonieux.

Mère, âgée de 29 ans, tabagique, en rémission d'une maladie de Basedow, après thyroïdectomie 2 ans avant la grossesse, sous levothyroxine sodique.

Suivi bien réalisé, TRAb >15 UI/L pendant toute la grossesse et au cordon, bilans thyroïdiens normaux.

Reprise d'un traitement par néomercazole au dernier trimestre devant une tachycardie foetale, peu de temps avant la naissance.

Suivi actuel en service de génétique pour agénésie dentaire et ventriculomégalie.

Questionnaire non rempli par la famille.

Cas 2 :

Garçon né à terme, hospitalisé à la naissance pour suspicion de dysthyroïdie.

Mère âgée de 22 ans, découverte de maladie de Basedow un mois avant la grossesse. Bilan maternel et TRAb normaux sous traitement par PTU.

Traitement diminué puis stoppé à la découverte d'un goître, en faveur d'une hypothyroïdie foetale, sans altération du rythme cardiaque foetal, ni RCIU.

Hyperthyroïdie néonatale biologique au 3ème jour de vie (TSH à 0,03 mUI/L ; T4L à 40pmol/L), sans symptôme, mensurations normales.

TRAb non recherchés au cordon ombilical, échographie thyroïdienne normale.

Suivi biologique rapidement normalisé sans nécessité de traitement.

Réponses au questionnaire normales.

f. Résultats des questionnaires (n=20)

Le **TABLEAU 1** rapporte les réponses aux questionnaires, concernant les mensurations à 6 ans, le développement psycho-moteur, et l'adaptation scolaire.

Tableau 1 : Caractéristiques des enfants, développement au long terme.

enfants	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
sexe	H	H	F	F	H	F	F	F	H	F	H	F	F	H	H	F	H	H	H	F
âge (ans)	6	6	14	12	11	11	10	10	9	9	9	8	8	8	7	7	7	8	6	6
classe actuelle	GSM	GSM	4ème	6ème	6ème	6ème	CE2	CM2	CM1	CM1	CE2	CE2	CE2	CE1	CE1	CP	CP	CE2	GSM	CP
poids à 6 ans (DS)	1	0	0	3	0	1	3	-2	-1	3	nc	2	0	1	nc	2	-1	-1	3	-3
taille à 6 ans (DS/TFA)	1	nc	0.5	1	0	0	-1	-1	0	1.5	1.5	0	-1.5	-2	nc	0	0	-1	2	-2.5
langage à 4 ans (N=normal/ O=orthophonie)	nc	N	O	nc	nc	N	O	nc	nc	nc	N	O	nc	N	nc	N	nc	N	N	N
difficultés et aides scolaires (1=oui/0=non)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0

a/ poids et taille à l'âge de 6 ans

Huit patients (40%) ont un poids anormal : 2 sont en insuffisance pondérale et 6 sont en surpoids. Deux patients (10%) sont plus petits qu'attendu (-2DS et -2,5DS par rapport à la taille finale attendue).

Aucun périmètre crânien n'a été rapporté par les parents.

b/ développement psycho-moteur à l'âge de 6 ans

Seuls 9 patients ont bénéficié d'une évaluation par leur pédiatre ou médecin traitant, et les résultats étaient normaux.

Les tests psycho-moteurs à l'âge de 4 ans ont également été rapportés par le questionnaire, pour pallier au manque de réponse attendu à 6 ans. Seize patients ont été évalués par leur médecin traitant et les résultats sont normaux, sauf pour 3 patients pour lesquels le test du langage (test ERTL4 : **ANNEXE 4**) conclue à la nécessité d'un bilan orthophonique. Pour ces 3 patients, le test n'est pas rapporté à l'âge de 6 ans.

c/ adaptation scolaire

Sur les 20 patients, 3 étaient en grande section de maternelle (6 ans), 13 étaient en primaire (7 à 10 ans), et 4 étaient au collège (11 à 14 ans).

Un enfant a redoublé la classe de CE2.

Cinq enfants (25%) présentaient des difficultés scolaires sur l'expression orale, l'expression écrite, et le calcul.

Concernant les aides mises en place, un enfant présentait une dysphasie nécessitant un PPS et un PAP. Un autre enfant avait un PAP avec des séances d'orthophonie.

Un patient avait une aide du RASED pour ses difficultés en maternelle et en CE2.

Enfin, aucun n'avait d'AVS ni de reconnaissance de handicap par la MDPH, et un enfant avait un PAI pour une allergie aux arachides.

d/ TDA/H

Aucun patient n'a présenté de score $\geq 50\%$ au test de Conners, si l'on met ensemble les 3 questionnaires remplis par la mère, le père et l'enseignant.

Le **TABLEAU 2** rapporte les 3 résultats compatibles avec un TDA/H.

Tableau 2 : Résultats des scores de Conners compatibles avec un TDA/H.

âge de l'enfant	classe	Conners mère	Conners père	Conners enseignant
9 ans	CE2	41.70%	63.80%	55.60%
8 ans	CE2	30.50%	33.30%	52.80%
8 ans	CE1	58.30%	50.00%	0.00%

e/ Troubles comportementaux

Aucun patient n'a présenté de profil anxio-dépressif ou inhibé.

Un patient a un profil anti-social avec un résultat de 51,7% au test.

Aucun enfant n'avait d'autres troubles du comportement.

g. Résultats selon le suivi des recommandations

Les 20 enfants ont été séparés en 2 groupes selon que les recommandations de suivi thyroïdien maternel aient été suivies (groupe S, n=9) ou non (groupe NS, n=11).

Aucune différence significative entre les 2 groupes n'a été retrouvée :

- Mensurations à 6 ans : 2 des 9 enfants du groupe S, et 4 des 11 enfants du groupe NS sont en surpoids. Un enfant de chaque groupe présente un retard pondéral. La taille est $\leq -2DS$ pour un enfant de chaque groupe.

- Développement psycho-moteur : un des 11 enfants du groupe NS, et 2 des 9 enfants du groupe S ont eu un bilan orthophonique à l'âge de 4 ans.

- Adaptation scolaire : 4 des 11 enfants du groupe S avaient des difficultés scolaires et bénéficiaient d'aide, contre 2 des 9 enfants du groupe NS.

- TDA/H : 3 des 9 enfants du groupe S avaient des réponses compatibles.

- Troubles du comportement : un des 11 enfants du groupe NS présentait un profil anti-social.

h. Résultats selon l'activité de la maladie de Basedow

Trois groupes ont été définis selon que la maladie était encore active (groupe A, n=5), en rémission après traitement par ATS (groupe B, n=7), et en rémission après traitement radical (groupe C, n=8).

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre ces 3 groupes :

- Mensurations à 6 ans : le surpoids était retrouvé chez 1 des 5 enfants du groupe A, 1 des 7 enfants du groupe B, et 4 des 8 enfants du groupe C. Deux des 7 enfants du groupe B ont un retard pondéral. La taille était normale pour tous les enfants du groupe A, mais $\leq -2DS$ pour 2 des 7 enfants du groupe B.

- Développement psycho-moteur : 1 des 7 enfants du groupe B et 2 des 7 enfants du groupe C ont eu un bilan orthophonique.

- Adaptation scolaire : 2 des 5 enfants du groupe A ont bénéficié d'aides scolaires, contre 3 des 7 enfants du groupe B et 1 des 8 enfants du groupe C.

- TDA/H : 1 des 5 enfants du groupe A et 2 des 7 enfants du groupe B ont eu des résultats compatibles avec un TDA/H.

- Troubles du comportement : un enfant des 8 du groupe C avait un profil anti-social.

4. DISCUSSION

a. Données périnatales

L'analyse des pratiques s'est fondée sur les recommandations les plus récentes, ce qui peut expliquer le manque d'informations biologiques et échographiques rapportées. Cependant, même si l'on se reporte aux recommandations de 1998 de l'European Thyroid Association, celles-ci ne sont respectées que chez 21 des 46 patientes (49).

Un défaut d'information dans le parcours médical de ces femmes est probablement la cause de ces différences. Les patientes en rémission n'ont peut-être pas été informées des risques gestationnels de la maladie de Basedow. Après une thyroïdectomie, notamment, ces femmes pensaient probablement être totalement guéries et n'étaient plus suivies par leur endocrinologue. En effet, Laurberg et al, en 2008, montre une disparition des TRAb dans un pourcentage de patients inférieur, au bout de 5 ans de suivi, dans le groupe traité par iodothérapie par rapport aux deux groupes traités par ATS et par thyroïdectomie (17).

Les deux cas de dysthyroïdie néonatale montrent bien la nécessité de suivi endocrinien des patientes et de leur enfant, quelque soit leur statut thyroïdien : une femme en rémission peut avoir un nouveau-né hyperthyroïdien, et une femme récemment atteinte de maladie de Basedow peut avoir un enfant sain.

Douze des 46 nouveau-nés présentaient une hypotrophie, sans que celle-ci ne soit en rapport avec l'activité de la maladie. On peut discuter un lien potentiel avec le respect relatif des recommandations pendant la grossesse, mais ceci n'a pas pu être prouvé à cause d'une puissance statistique faible.

Par ailleurs, presque un quart des femmes de cette cohorte avait des ATCD de fausse-couche spontanée ou de mort foetale in utero, après le diagnostic de maladie de Basedow. Ces éléments épidémiologiques sont en lien avec les données de la littérature (29).

b. Données sur le long terme

Chez ces enfants, aucune mesure du périmètre crânien n'a été reportée par les familles dans le questionnaire alors qu'il existe un risque de crâniosténose et de microcéphalie (50).

On note 30% de patients en surpoids sans que cela ne soit décrit dans la littérature.

Deux enfants avaient une taille inférieure à la taille finale attendue, à l'âge de 6 ans. Leur mère était en rémission après traitement par ATS, et sans traitement pendant la grossesse. Ces 2 enfants n'avaient pas présenté de RCIU, ou d'hypotrophie néonatale, ni de signes de dysthyroïdie ; mais l'un des deux a un poids à -3DS à 6 ans. Le lien avec la maladie de Basedow est cependant difficile à établir par manque d'effectif et par l'absence d'autres données cliniques et biologiques des enfants.

Les 3 enfants avec trouble du langage, et suivi orthophonique, avaient une mère en rémission de leur maladie de Basedow. Aucun lien certain n'a pu être démontré avec la maladie mais cette proportion reste importante sur une cohorte de 20 enfants. 30% des enfants ont des difficultés scolaires (du cours élémentaire au cours moyen), mais aucun n'est en classe spécialisée. L'absence de groupe contrôle ne nous permet pas de conclure à la relation avec la maladie de Basedow, mais cette proportion est supérieure au taux de retard scolaire à l'entrée en 6ème, rapporté par l'INSEE, de 11,3% à 13% en Lorraine en 2014.

Enfin, il aurait été intéressant de rapporter le contexte socio-économique, afin d'exclure d'éventuels facteurs confondants.

Le score de Conners cherche à identifier l'opposition, l'anxiété, l'attention, l'hyperactivité, l'estime de soi, qui sont les principales composantes du déficit attentionnel. Les TDA/H sont des troubles persistants quelque soit l'environnement où l'enfant se trouve. Dans les cas où le questionnaire « enseignant » donne un score < 50%, on ne peut pas conclure à un réel TDA/H, mais peut-être à un problème de comportement ou d'éducation. Par ailleurs, il peut être difficile pour les parents de répondre de façon juste à ces

questions. Un examen auprès d'un neuropsychologue serait intéressant afin de conclure à la réalité du trouble, selon les critères du DSM-V de l'American Psychiatric Association de 2013.

Le lien entre le profil anti-social retrouvé chez un patient et la maladie de Basedow maternelle est incertain.

5. CONCLUSION

Cette étude rétrospective, à complément prospectif, relate les données obstétricales et néonatales de 46 grossesses, chez des femmes atteintes ou en rémission de maladie de Basedow, et le devenir sur le long terme de 20 enfants nés de ces grossesses.

La description du suivi gestationnel de ces femmes rapportent la difficulté pour les professionnels de santé, d'apprécier le risque foetal potentiel de ces grossesses. Ce risque reste pourtant bien décrit dans la littérature, aussi bien par la persistance des TRAb dans le sérum maternel malgré un traitement radical et leur passage transplacentaire, que par l'effet des traitements maternels sur le fœtus.

Notre analyse n'a pas trouvé de différence significative sur les mensurations à la naissance, la prématurité et la dysthyroïdie néonatale, en fonction de l'activité de la maladie et le suivi des recommandations.

La description du développement de ces enfants sur le long terme rapportent des troubles du langage et des difficultés scolaires, ainsi que des TDA/H, qu'il conviendrait d'évaluer de façon plus précise par un examen spécialisé neurologique.

L'évidence du lien avec la pathologie thyroïdienne maternelle reste encore à prouver, par une étude prospective et de plus grand effectif, comme proposé dans le PHRC nationale coordonné par le CHRU d'Angers.

CONCLUSIONS

Le concept de « programmation foetale » (51) corrèle les expositions du fœtus à des facteurs maternels ou environnants pendant la vie foetale, avec le développement ultérieur de maladies. Les troubles thyroïdiens chez les femmes en âge de procréer ne sont pas rares, et l'évaluation de l'impact sur leurs enfants au long terme est peu étudié.

Cette étude rétrospective, à complément prospectif, relate les données obstétricales et néonatales de 46 grossesses, chez des femmes atteintes ou en rémission de maladie de Basedow, et le devenir sur le long terme de 20 enfants nés de ces grossesses.

La description du suivi gestationnel de ces femmes rapportent la difficulté pour les professionnels de santé, d'apprécier le risque foetal potentiel de ces grossesses. Ce risque reste pourtant bien décrit dans la littérature, aussi bien par la persistance des TRAb dans le sérum maternel malgré un traitement radical et leur passage transplacentaire, que par l'effet des traitements maternels sur le fœtus.

Notre analyse n'a pas trouvé de différence significative sur les mensurations à la naissance, la prématurité et la dysthyroïdie néonatale, en fonction de l'activité de la maladie et le suivi des recommandations.

La description du développement de ces enfants sur le long terme rapportent des troubles du langage et des difficultés scolaires, ainsi que des TDA/H, qu'il conviendrait d'évaluer de façon plus précise par un examen spécialisé neurologique.

1. DONNEES PERINATALES

L'analyse des pratiques s'est fondée sur les recommandations les plus récentes, ce qui peut expliquer le manque d'informations biologiques et échographiques rapportées. Cependant, même si l'on se reporte aux recommandations de 1998 de l'European Thyroid Association, celles-ci ne sont respectées que chez 21 des 46 patientes (49). Un défaut d'information dans le parcours médical de ces femmes est probablement la cause de ces différences. Les patientes en rémission n'ont peut-être pas été informées des risques gestationnels de la maladie de Basedow. Après une thyroïdectomie, notamment, ces femmes pensaient probablement être totalement guéries et n'étaient plus suivies par leur endocrinologue. En effet, Laurberg et al, en 2008, montre une disparition des TRAb dans un pourcentage de patients inférieur, au bout de 5 ans de suivi, dans le groupe traité par iodothérapie par rapport aux deux groupes traités par ATS et par thyroïdectomie (17).

Douze des 46 nouveau-nés présentaient une hypotrophie, sans que celle-ci ne soit en rapport avec l'activité de la maladie. On peut discuter un lien potentiel avec le respect relatif des recommandations pendant la grossesse, mais ceci n'a pas pu être prouvé à cause d'une puissance statistique faible.

Par ailleurs, presque un quart des femmes de cette cohorte avait des ATCD de fausse-couche spontanée ou de mort foetale in utero, après le diagnostic de maladie de Basedow. Ces éléments épidémiologiques sont en lien avec les données de la littérature (29).

2. CROISSANCE STATURO-PONDERALE

On note 30% de patients en surpoids sans que cela ne soit décrit dans la littérature. On peut suggérer que ces résultats sont en relation directe avec les taux croissants d'obésité infantile en France : d'après l'Etude Nationale Nutrition Santé de 2006, l'obésité est retrouvée chez 18 % des enfants (dont 3,5 % sont obèses) (52).

Chez ces enfants, aucune mesure du périmètre crânien n'a été reportée par les familles dans le questionnaire aux âges de 4 et 6 ans. L'habitude des praticiens étant de stopper la mesure à l'âge de 3 ans, on suppose que les périmètres sont normaux a posteriori. Un risque de crâniosténose et de microcéphalie existe dans cette population particulière, la mesure du périmètre crânien reste donc essentielle jusqu'à l'âge de 3 ans (50).

Deux enfants avaient une taille inférieure à la taille finale attendue, à l'âge de 6 ans. Leur mère était en rémission après traitement par ATS, et sans traitement pendant la grossesse. Ces 2 enfants n'avaient pas présenté de RCIU, ou d'hypotrophie néonatale, ni de signes de dysthyroïdie ; mais l'un des deux a un poids à -3DS à 6 ans.

À ce jour, une seule étude a enquêté sur l'impact des traitements ATS sur le développement staturo-pondéral, sans observer de différence avec les enfants de mères non traitées (39). Il n'existe pas d'analyse de la taille sur le long terme dans cette population, et notre observation ne peut conclure à un lien avec la maladie maternelle thyroïdienne, étant donné le peu d'effectif et l'absence d'autres données cliniques et biologiques des enfants.

3. DIFFICULTES PSYCHO-MOTRICES ET COGNITIVES, ADAPTATION SCOLAIRE

Dans la littérature, des troubles du langage ont été rapportés dans les cas d'hypothyroïdémie maternelle, mais pas dans les cas d'hyperthyroïdie.

Notre étude rapporte des difficultés de langage à l'âge de 4 ans, au test ERTL4 utilisé en pédiatrie de ville, pour 3 enfants sur 20. Un bilan orthophonique a été demandé chez ces enfants, mais nous n'avons pas de compte-rendu. À l'âge de 6 ans, le test ERTL6 n'a pas été réalisé et les parents rapportent des difficultés scolaires associées pour un seul de ces 3 patients.

Par ailleurs, 30% des enfants ont des difficultés scolaires (du cours élémentaire au cours moyen), mais aucun n'est en classe spécialisée. L'absence de groupe contrôle ne nous permet pas de conclure à la relation avec la maladie de Basedow, mais cette proportion est supérieure au taux de retard scolaire à l'entrée en 6ème, rapporté par l'INSEE, de 11,3% à 13% en Lorraine en 2014. Enfin, il aurait été intéressant de rapporter le contexte socio-économique et professionnel des parents, afin d'exclure d'éventuels facteurs confondants.

4. TDA/H ET AUTRES TROUBLES COMPORTEMENTAUX

L'étude danoise d'Andersen de 2014 rapportent que les enfants, nés de mères diagnostiquées et traitées pour la première fois pour une dysthyroïdie après leur naissance, ont un risque augmenté de troubles neurodéveloppementaux. Ces enfants ont pu être exposés à des taux anormaux d'hormones thyroïdiennes maternelles, déjà présents au cours de la grossesse, ce qui peut expliquer les résultats cette étude (41).

Une étude américaine de 2013 montre une augmentation des diagnostics de TDA/H chez les enfants caucasiens et dans les milieux socio-économiques à revenu élevé (44), mais le lien avec une perturbation hormonale thyroïdienne reste encore débattu (53).

Notre étude n'a pas retrouvé de risque significatif de TDAH chez les enfants dont la mère a présenté une maladie de Basedow, avant ou pendant la grossesse. Ces résultats sont donnés à partir d'un test de Conners, établi et utilisé par les pédopsychiatres (48).

Les TDA/H sont des troubles persistants quelque soit l'environnement où l'enfant se trouve. Dans les cas où le questionnaire « enseignant » donne un score <50%, on ne peut pas conclure à un réel TDA/H, mais peut-être à un problème de comportement ou d'éducation.

Par ailleurs, il était peut être difficile pour les parents de répondre de façon juste à ces questions, et un examen auprès d'un neuropsychologue serait intéressant afin

de conclure à la réalité ou non du trouble.

Il est également certain que le manque d'effectif et de réponses aux questionnaires ne permet pas de conclusion certaine, et explique que nous ne retrouvions pas les mêmes résultats que dans l'étude danoise.

Le lien entre le profil anti-social, retrouvé chez un des 20 enfants, et la maladie de Basedow est, à nouveau, difficilement mesurable.

5. LIMITES DE L'ETUDE

Notre étude est rétrospective et monocentrique. Notre faible effectif, aussi bien par la proportion de perdus de vue, que par le refus de participer, ne nous a pas permis d'effectuer d'analyses plus poussées sur nos résultats.

L'absence de groupe contrôle est également un frein à l'interprétation des résultats.

Le post-partum est une situation à risque d'acutisation ou de récurrence d'une maladie de Basedow (54). Au cours de l'allaitement maternel, le PTU peut être prescrit à une posologie inférieure à 300mg/jour, en doses fractionnées, après les tétées, et avec surveillance du bilan thyroïdien du nouveau-né à 1 mois (20).

Dans notre étude, nous n'avons pas relevé le type d'alimentation du nouveau-né, ni l'activité de la maladie en post-partum. Pourtant, les résultats sur le développement de ces enfants au long terme devraient être également interprétés en fonction de ces deux éléments. En effet, le passage des ATS ou des TRAb par le lait, peut influencer le développement de l'enfant.

L'allaitement maternel semble protéger de plusieurs maladies, mais l'impact sur l'intelligence de l'enfant sur le long terme reste encore débattu (55) (56).

Une étude de 2003 ne rapporte pas de différence significative sur un test de QI, des test de Wechsler et de Goodenough, entre 40 enfants qui avaient reçu un allaitement maternel alors que la mère était traitée par méthimazole, contre 40 enfants dont la mère n'avait pas reçu de traitement (57).

6. PROSPECTIVES

Les hormones thyroïdiennes régulent la cyto-architecture neuronale (33), la croissance neuronale et la synaptogénèse ; leurs récepteurs sont largement distribués dans le SNC (46). Si de nombreuses études montrent bien le rôle de ces hormones dans le développement neuronal pendant la grossesse, la réversibilité ou le rattrapage au cours du développement pendant l'enfance est moins connu. L'étude du développement sur le long terme de ces enfants montre de nombreux résultats intéressants dans la littérature, mais la difficulté est souvent de prouver un lien certain entre ces troubles du développement et la pathologie maternelle thyroïdienne.

Une étude, apparue en janvier 2016, dans « The Lancet. Diabetes and Endocrinology » analyse le devenir des enfants nés de mères ayant une dysthyroïdie pendant la grossesse (58). Le QI de 3839 enfants et l'IRM de 646 enfants ont été étudiés de façon prospective. Les auteurs montrent que le QI et le volume du cortex sont inférieurs aux normes pour l'âge, quand les taux de thyroxine maternelle sont augmentés, aussi bien que lorsqu'ils sont diminués (association en U inversé).

Notre travail est limité par sa faible puissance, et l'absence de bilans complémentaires des enfants étudiés. En effet, afin de faire un lien entre les résultats observés (petite taille, surpoids, TDAH, difficultés scolaires) et la pathologie thyroïdienne maternelle, un examen plus complet de ces enfants semble nécessaire. Une évaluation biologique notamment thyroïdienne semblerait intéressante, tout comme une échographie thyroïdienne, afin de s'assurer de la bonne fonctionnalité de la glande thyroïdienne.

Une évaluation plus complète, prospective, et sur une plus grande échelle est nécessaire. Le CHRU d'Angers coordonne un PHRC national tentant de répondre à ces questions. Les résultats de cette étude permettront de réévaluer le suivi foetal, néonatal et infantile des enfants nés de mères atteintes ou en rémission d'une maladie de Basedow, avec l'application des recommandations actuelles, et de proposer un plan de surveillance au long terme de cette population.

BIBLIOGRAPHIE

1. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2000 Oct 26;343(17):1236–48.
2. Caillat-Zucman S. Genetic predisposition to autoimmune endocrine diseases. *Ann Médecine Interne*. 1999 Apr;150(3):221–34.
3. Ihara Y, Kanda Y, Seo M, Watanabe Y, Akamizu T, Tanaka Y. Growth stimulating antibody, as another predisposing factor of Graves' disease (GD): analysis using monoclonal TSH receptor antibodies derived from patients with GD. *Endocr J*. 2012;59(7):571–7.
4. Thibault H, Breton D, Brauner R. [Transient neonatal hyperthyroidism caused by transplacental transport of pituitary TSH receptor antibodies]. *Arch Fr Pédiatrie*. 1993 Sep;50(7):581–3.
5. Cho BY, Shong YK, Lee HK, Koh CS, Min HK, Lee M. Transient neonatal hypothyroidism due to transplacental transfer of maternal immunoglobulins that inhibit TSH binding, TSH-induced cAMP increase and cell growth. *Endocrinol Jpn*. 1988 Dec;35(6):819–26.
6. Fan JL, Desai RK, Dallas JS, Wagle NM, Seetharamaiah GS, Prabhakar BS. High frequency of B cells capable of producing anti-thyrotropin receptor antibodies in patients with Graves' disease. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994 Apr;71(1):69–74.
7. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Nov;90(11):6093–8.
8. Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 Aug;71(2):276–87.
9. Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, et al. Treatment of graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jul;97(7):2396–403.
10. Bowman P, Osborne NJ, Sturley R, Vaidya B. Carbimazole embryopathy: implications for the choice of antithyroid drugs in pregnancy. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2012 Feb;105(2):189–93.
11. 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.
12. Volumenie JL, Polak M, Guibourdenche J, Oury JF, Vuillard E, Sibony O, et al. Management of fetal thyroid goitres: a report of 11 cases in a single perinatal unit. *Prenat Diagn*. 2000 Oct;20(10):799–806.

13. Lazarus JH, Othman S. Thyroid disease in relation to pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991 Jan;34(1):91–8.
14. Brodsky JB, Cohen EN, Brown BW, Wu ML, Witcher C. Surgery during pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1980 Dec 15;138(8):1165–7.
15. Wikner BN, Sparre LS, Stiller C-O, Källén B, Asker C. Maternal use of thyroid hormones in pregnancy and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(6):617–27.
16. Okosieme OE, Marx H, Lazarus JH. Medical management of thyroid dysfunction in pregnancy and the postpartum. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Sep;9(13):2281–93.
17. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Tørring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2008 Jan;158(1):69–75.
18. Bjørgaas MR, Farstad H, Christiansen SC, Blaas H-GK. Impact of thyrotropin receptor antibody levels on fetal development in two successive pregnancies in a woman with Graves' disease. *Horm Res Pædiatrics*. 2013;79(1):39–43.
19. Rubin PC. Current concepts: beta-blockers in pregnancy. *N Engl J Med*. 1981 Nov 26;305(22):1323–6.
20. 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 Off J Am Thyroid Assoc*. 2011 Oct;21(10):1081–125.
21. Cohen O, Pinhas-Hamiel O, Sivan E, Dolitski M, Lipitz S, Achiron R. Serial in utero ultrasonographic measurements of the fetal thyroid: a new complementary tool in the management of maternal hyperthyroidism in pregnancy. *Prenat Diagn*. 2003 Sep;23(9):740–2.
22. Besançon A, Beltrand J, Le Gac I, Luton D, Polak M. Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2014 Jun;170(6):855–62.
23. Polak M. Hyperthyroidism in early infancy: pathogenesis, clinical features and diagnosis with a focus on neonatal hyperthyroidism. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 1998 Dec;8(12):1171–7.
24. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008 Jul;112(1):85–92.
25. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2005 Feb;105(2):239–45.

26. Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ, Lieberman ES. Obstetric and neonatal outcomes associated with maternal hypothyroid disease. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2005 Jan;17(1):35–8.
27. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999 Aug 19;341(8):549–55.
28. Glinoe D. Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring: evidence and implications. *Horm Res.* 2001;55(3):109–14.
29. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Spontaneous abortion, stillbirth and hyperthyroidism: a danish population-based study. *Eur Thyroid J.* 2014 Sep;3(3):164–72.
30. Polak M, Le Gac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Leger J, Toubert M-E, et al. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;18(2):289–302.
31. Heckel S, Favre R, Schlienger JL, Soskin P. Diagnosis and successful in utero treatment of a fetal goitrous hyperthyroidism caused by maternal Graves' disease. A case report. *Fetal Diagn Ther.* 1997 Feb;12(1):54–8.
32. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA.* 2004 Aug 11;292(6):691–5.
33. Evans IM, Pickard MR, Sinha AK, Leonard AJ, Sampson DC, Ekins RP. Influence of maternal hyperthyroidism in the rat on the expression of neuronal and astrocytic cytoskeletal proteins in fetal brain. *J Endocrinol.* 2002 Dec;175(3):597–604.
34. Chen C, Zhou Z, Zhong M, Li M, Yang X, Zhang Y, et al. Excess thyroid hormone inhibits embryonic neural stem/progenitor cells proliferation and maintenance through STAT3 signalling pathway. *Neurotox Res.* 2011 Jul;20(1):15–25.
35. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 1999 Jul;9(7):727–33.
36. Temboury Molina MC, Rivero Martín MJ, de Juan Ruiz J, Ares Segura S. [Maternal autoimmune thyroid disease: relevance for the newborn]. *Med Clínica.* 2015 Apr 8;144(7):297–303.
37. Bielicka I, Kibalenko T. Developmental disturbances in children of mothers with dysthyreosis--epidemiological aspect. *Psychiatr Neurol Med Psychol Beih.* 1968;8-9:136–43.
38. Eisenstein Z, Weiss M, Katz Y, Bank H. Intellectual capacity of subjects exposed to methimazole or propylthiouracil in utero. *Eur J Pediatr.* 1992 Aug;151(8):558–9.

39. Messer PM, Hauffa BP, Olbricht T, Benker G, Kotulla P, Reinwein D. Antithyroid drug treatment of Graves' disease in pregnancy: long-term effects on somatic growth, intellectual development and thyroid function of the offspring. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1990 Sep;123(3):311–6.
40. Smit BJ, Kok JH, Vulsma T, Briët JM, Boer K, Wiersinga WM. Neurologic development of the newborn and young child in relation to maternal thyroid function. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2000 Mar;89(3):291–5.
41. Andersen SL, Laurberg P, Wu CS, Olsen J. Attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children born to mothers with thyroid dysfunction: a Danish nationwide cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2014 Oct;121(11):1365–74.
42. Pääkkilä F, Männistö T, Hartikainen A-L, Ruukonen A, Surcel H-M, Bloigu A, et al. Maternal and Child's Thyroid Function and Child's Intellect and Scholastic Performance. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2015 Dec;25(12):1363–74.
43. Vautier V, Moulin P, Guérin B, Barat P. [Transient neonatal thyrotoxicosis: clinical presentation and treatment in 7 cases]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2007 Nov;14(11):1310–4.
44. Getahun D, Jacobsen SJ, Fassett MJ, Chen W, Demissie K, Rhoads GG. Recent trends in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA Pediatr*. 2013 Mar 1;167(3):282–8.
45. Vaidya CJ. Neurodevelopmental abnormalities in ADHD. *Curr Top Behav Neurosci*. 2012;9:49–66.
46. Ahmed OM, El-Gareib AW, El-Bakry AM, Abd El-Tawab SM, Ahmed RG. Thyroid hormones states and brain development interactions. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci*. 2008 Apr;26(2):147–209.
47. Sempé. *Auxologie, méthode et séquences*. 1979. (ThérapiX).
48. Fumeaux P, Mercier C, Roche S, Iwaz J, Bader M, Stéphan P, et al. Validation of the French Version of Conners' Parent Rating Scale Revised, Short Version: Factorial Structure and Reliability. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2016 Apr;61(4):236–42.
49. Laurberg P, Nygaard B, Glinöer D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 1998 Dec;139(6):584–6.
50. Daneman D, Howard NJ. Neonatal thyrotoxicosis: intellectual impairment and craniosynostosis in later years. *J Pediatr*. 1980 Aug;97(2):257–9.
51. Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Foetal programming by maternal thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Dec;83(6):751–8.
- 52.

52. Castetbon K, Vernay M, Deschamps V, Salanave B, Malon A, Hercberg S. Situation nutritionnelle en France selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS)-Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006): prévalences de l'obésité, de l'hypertension artérielle et des dyslipidémies. *Obésité*. 2008 Apr 27;3(1):19–26.
53. Toren P, Karasik A, Eldar S, Wolmer L, Shimon I, Weitz R, et al. Thyroid function in attention deficit and hyperactivity disorder. *J Psychiatr Res*. 1997 Jun;31(3):359–63.
54. Rotondi M, Cappelli C, Pirali B, Pirola I, Magri F, Fonte R, et al. The effect of pregnancy on subsequent relapse from Graves' disease after a successful course of antithyroid drug therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct;93(10):3985–8.
55. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet Lond Engl*. 2016 Jan 30;387(10017):475–90.
56. Von Stumm S, Plomin R. Breastfeeding and IQ Growth from Toddlerhood through Adolescence. *PloS One*. 2015;10(9):e0138676.
57. Azizi F, Bahrainian M, Khamseh ME, Khoshniat M. Intellectual development and thyroid function in children who were breast-fed by thyrotoxic mothers taking methimazole. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2003 Dec;16(9):1239–43.
58. Korevaar TIM, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VWV, de Rijke YB, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Jan;4(1):35–43.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Questionnaire aux parents (à remplir par un ou les deux parents)

1. Ouvrez le carnet de santé de votre enfant à la page 52 (développement à l'âge de 4 ans), et recopiez les réponses de votre médecin traitant dans ce tableau.

Répondez seulement aux questions pour lesquelles le médecin a donné une réponse, sinon passez au tableau suivant.

Poids = kg		
Taille =cm		
Périmètre crânien (PC) =.....cm		
Enlève un vêtement	OUI	NON
Joue en groupe	OUI	NON
Saute en avant	OUI	NON
Tient sur un pied 3 secondes	OUI	NON
Propreté acquise diurne	OUI	NON
Propreté acquise nocturne	OUI	NON
Connait son sexe	OUI	NON
Connait 3 couleurs	OUI	NON
Fait des phrases bien construites	OUI	NON
Utilise les articles, les prépositions	OUI	NON
Dessine le bonhomme en 3 parties	OUI	NON
Test de langage : pratiqué	OUI	NON
Si oui, lequel ?		
Résultats : normal / à refaire / bilan orthophonique demandé		

2. Ouvrez le carnet de santé de votre enfant à la page 56 (développement à l'âge de 6ans), et recopiez les réponses de votre médecin traitant dans ce tableau.

Répondez seulement aux questions pour lesquelles le médecin a donné une réponse, sinon passez au tableau suivant.

Poids =.....kg		
Taille =.....cm		
Périmètre crânien (PC)=.....cm		
Marche talon-pointe en avant	OUI	NON
Attrape une balle qui rebondit	OUI	NON

Compte 13 cubes ou jetons	OUI	NON
Décrit une image	OUI	NON
Exécute une consigne	OUI	NON
Distingue matin, après-midi, soir	OUI	NON
Montre le dessus, le dessous	OUI	NON
Copie un carré, un losange, des boucles	OUI	NON
Motricité fine : boutonne sur lui	OUI	NON
Comportement global : -Autonomie -Spontanéité -Capacité d'attention	OUI OUI OUI	NON NON NON
Test de langage : pratiqué ?	OUI	NON
Si oui, lequel ?		
Résultats : normal / à refaire / bilan orthophonique demandé		

3. À présent, remplissez ce tableau qui concerne l'adaptation scolaire de votre enfant :
Aujourd'hui, en quelle classe est votre enfant ?

Pendant son cursus scolaire, votre enfant a-t-il redoublé une classe ?	OUI	NON
Si oui, quelle(s) classe(s) ?		
Pendant son cursus scolaire, votre enfant a-t-il sauté une classe ?	OUI	NON
Si oui, quelle(s) classe(s) ?		
Votre enfant présente-t-il des difficultés scolaires ?	OUI	NON
Si oui, précisez (écriture, lecture, calcul, expression orale, dessin...) :		
Votre enfant a-t-il un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) ?	OUI	NON
Si oui, pour quelle pathologie ?		
Votre enfant a-t-il un Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) ?	OUI	NON
Si oui, pour quel handicap ?		
Votre enfant a-t-il un Plan d'Accompagnement Personnalisé (PAP) ?	OUI	NON
Si oui, précisez les adaptations mises en place :		

A-t-il une Auxiliaire de Vie Scolaire (AVS) ? Si oui, depuis combien de temps ?	OUI	NON
Bénéficie-t-il du réseau d'Aides Spécialisées aux Elèves en Difficulté (RASED) ? Si oui, depuis combien de temps ?	OUI	NON
Bénéficie-t-il d'une reconnaissance MDPH ? Si oui, pour quel handicap ?	OUI	NON

4. QUESTIONNAIRES DE CONNERS :

Vous trouverez ci-dessous 3 questionnaires :

- le premier est à remplir par la mère,
- le second est identique mais à remplir par le père (si possible),
- le 3ème (plus court) à remplir par l'enseignant à l'école (si vous êtes d'accord).

Vous trouverez ci-dessous des indications décrivant des comportements d'enfants ou des problèmes qu'ils ont parfois.

Lisez chaque indication attentivement et décidez du degré dont votre enfant a souffert de ce problème dans l'**année écoulée (2015-2016)** : pas du tout, un petit peu, beaucoup énormément.

(A REMPLIR PAR LA MAMAN)	Pas du tout	Un petit peu	Beaucoup	Enormément
1. Tripote ou ronge certaines choses (ongles, cheveux, doigts, vêtements)				
2. Insolent avec les grandes personnes				
3. A du mal à se faire des amis et à les garder				
4. Excitable, impulsif				
5. Veut tout commander				
6. Suce ou mâchonne (pouce, vêtements, couvertures)				
7. Pleure facilement ou souvent				
8. Se sent attaqué, est sur la défensive				
9. Rêvasse				
10. A des difficultés d'apprentissage				
11. Se « tortille », ne tient pas en place				
12. A peur (de nouvelles situations, endroits, personnes nouvelle, d'aller à l'école)				
13. Agité, a toujours besoin de faire quelque chose				

14. Destructeur				
15. Ment ou raconte des histoires qui ne sont pas vraies				
16. Timide				
17. S'attire plus d'ennuis (se fait plus attraper) que les autres enfants de son âge				
18. Ne parle pas comme les autres enfants de son âge (parle comme un bébé, est difficile à comprendre)				
19. Nie ses erreurs ou accuse les autres				
20. Querelleur				
21. Fait la moue et boude				
22. Prend des choses qui ne lui appartiennent pas				
23. Est désobéissant ou obéit à contrecœur				
24. S'inquiète plus que les autres (de la maladie, la mort, la solitude)				
25. Ne termine pas ce qu'il (ou elle) a commencé				
26. Se sent facilement froissé				
27. Brutalise ou intimide ses camarades				
28. Ne peut pas s'arrêter lors d'une activité répétitive				
29. Cruel				
30. Comportement « bébé » ou immature (demande qu'on l'aide pour quelque chose qu'il peut faire seul, est « collant »), a constamment besoin d'être rassuré				
31. Problème de fixation de l'attention ou distractibilité				
32. Maux de tête				
33. Changements d'humeur rapides ou marqués				
34. N'obéit pas ou n'aime pas obéir aux règles ou interdits				
35. Se bagarre constamment				
36. Ne s'entend pas avec ses frères ou sœurs (NE PAS REMPLIR SI ENFANT UNIQUE)				
37. Se décourage facilement lorsqu'un effort est nécessaire				
38. Dérange les autres enfants				
39. Enfant foncièrement malheureux				
40. Problèmes d'alimentation (mauvais appétit, se lève après chaque bouchée)				
41. Maux d'estomac				
42. Problèmes de sommeil (ne peut s'endormir, se réveille trop tôt, se réveille pendant la nuit)				

43. Autres plaintes physiques et douleurs				
44. Vomissements, nausées				
45. Se sent « lésé » à la maison				
46. Se vante, fanfaronne				
47. Se laisse écraser, manipuler par les autres				
48. Problèmes d'évacuation intestinale (selles molles, va à la selle irrégulièrement, constipation)				

(A REMPLIR PAR LE PAPA)	Pas du tout	Un petit peu	Beaucoup	Enormément
1. Tripote ou ronge certaines choses (ongles, cheveux, doigts, vêtements)				
2. Insolent avec les grandes personnes				
3. A du mal à se faire des amis et à les garder				
4. Excitable, impulsif				
5. Veut tout commander				
6. Suce ou mâchonne (pouce, vêtements, couvertures)				
7. Pleure facilement ou souvent				
8. Se sent attaqué, est sur la défensive				
9. Rêvasse				
10. A des difficultés d'apprentissage				
11. Se « tortille », ne tient pas en place				
12. A peur (de nouvelles situations, endroits, personnes nouvelle, d'aller à l'école)				
13. Agité, a toujours besoin de faire quelque chose				
14. Destructeur				
15. Ment ou raconte des histoires qui ne sont pas vraies				
16. Timide				
17. S'attire plus d'ennuis (se fait plus attraper) que les autres enfants de son âge				
18. Ne parle pas comme les autres enfants de son âge (parle comme un bébé, est difficile à comprendre)				
19. Nie ses erreurs ou accuse les autres				
20. Querelleur				
21. Fait la moue et boude				
22. Prend des choses qui ne lui appartiennent pas				

23. Est désobéissant ou obéit à contrecœur				
24. S'inquiète plus que les autres (de la maladie, la mort, la solitude)				
25. Ne termine pas ce qu'il (ou elle) a commencé				
26. Se sent facilement froissé				
27. Brutalise ou intimide ses camarades				
28. Ne peut pas s'arrêter lors d'une activité répétitive				
29. Cruel				
30. Comportement « bébé » ou immature (demande qu'on l'aide pour quelque chose qu'il peut faire seul, est « collant »), a constamment besoin d'être rassuré				
31. Problème de fixation de l'attention ou distractibilité				
32. Maux de tête				
33. Changements d'humeur rapides ou marqués				
34. N'obéit pas ou n'aime pas obéir aux règles ou interdits				
35. Se bagarre constamment				
36. Ne s'entend pas avec ses frères ou sœurs (NE PAS REMPLIR SI ENFANT UNIQUE)				
37. Se décourage facilement lorsqu'un effort est nécessaire				
38. Dérange les autres enfants				
39. Enfant foncièrement malheureux				
40. Problèmes d'alimentation (mauvais appétit, se lève après chaque bouchée)				
41. Maux d'estomac				
42. Problèmes de sommeil (ne peut s'endormir, se réveille trop tôt, se réveille pendant la nuit)				
43. Autres plaintes physiques et douleurs				
44. Vomissements, nausées				
45. Se sent « lésé » à la maison				
46. Se vante, fanfaronne				
47. Se laisse écraser, manipuler par les autres				
48. Problèmes d'évacuation intestinale (selles molles, va à la selle irrégulièrement, constipation)				

QUESTIONNAIRE DE CONNERS POUR L'ENSEIGNANT(E) :

Vous trouverez ci-dessous des indications décrivant des comportements d'enfants ou les problèmes qu'ils ont parfois. Lisez chaque indication attentivement et décidez du degré dont l'enfant a souffert de ce problème **pendant l'année écoulée (2015-2016)** : pas du tout, un petit peu, beaucoup, énormément.

	Pas du tout	Un petit peu	Beaucoup	Enormément
1. Agité, se tortille sur sa chaise.				
2. Fait des bruits incongrus quand il ne faut pas.				
3. On doit répondre immédiatement à sa demande.				
4. Fait le malin.				
5. Crises de colère et conduites imprévisibles.				
6. Trop sensible à la critique.				
7. Distrait ou attention fluctuante.				
8. Perturbe les autres enfants.				
9. Rêveur.				
10. Fait la moue et boude.				
11. Humeur changeante rapidement et de façon marquée.				
12. Bagarreur.				
13. Attitude soumise face à l'autorité.				
14. Agité, toujours entrain d'aller à droite et à gauche.				
15. S'excite facilement, impulsif.				
16. Demande une attention excessive de l'enseignant.				
17. Semble mal accepté par le groupe.				
18. Se laisse mener par les autres enfants.				
19. Est mauvais joueur.				
20. Semble manquer de capacités à entraîner ou mener les autres.				
21. Difficulté à terminer ce qu'il commence.				
22. Immature.				
23. Nie ses erreurs ou accuse les autres.				
24. A des difficultés à s'entendre avec les autres enfants.				
25. Peu coopérant avec ses camarades de classe.				
26. S'énerve facilement quand il doit faire un effort.				
27. Peu coopérant avec l'enseignant.				
28. Difficultés d'apprentissage.				

ANNEXE 2 : Interprétation du test de Connors

Q parents		pere	mere		pere	mere		pere
	TDA/H:			profil anxio-dépressif inhibé ou immature			profil anti-social	
	4	0	0	1	0	0	2	0
	10	0	0	6	0	0	3	0
	11	0	0	7	0	0	5	0
	13	0	0	9	0	0	8	0
	14	0	0	10	0	0	10	0
	17	0	0	12	0	0	14	0
	25	0	0	16	0	0	15	0
	28	0	0	18	0	0	17	0
	31	0	0	21	0	0	19	0
	33	0	0	24	0	0	20	0
	37	0	0	26	0	0	22	0
	38	0	0	30	0	0	23	0
				32	0	0	26	0
				37	0	0	27	0
				39	0	0	29	0
				40	0	0	34	0
				41	0	0	35	0
				42	0	0	36	0
				43	0	0	45	0
				44	0	0	46	0
				47	0	0		
				48	0	0		
Score		0	0		0	0		0
%	/36	0.00	0.00	/66	0.00	0.00	/60	0.00

Q enseignants					
	TDA/H :			troubles du comportement	
	1	0		2	0
	2	0		3	0
	3	0		4	0
	7	0		5	0
	9	0		6	0
	11	0		8	0
	14	0		9	0
	15	0		10	0
	16	0		12	0
	21	0		13	0
	26	0		17	0
	28	0		18	0
				19	0
				20	0
				22	0
				23	0
				24	0
				25	0
				27	0
				28	0
Score		0			0
%	/36	0.00		/60	0.00

ANNEXE 3 : Avis favorable du comité d'éthique

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE



YMSH

Professeur Yves MARTINET
Président
☎ 03.83.15.79.75
y.martinet@chru-nancy.fr

Mme Véronique PIERSON
Vice-Présidente
☎ 03.83.85.13.34
v.pierson@chru-nancy.fr

Mme Marie-Céline SIMON
Documentaliste
☎ 03.83.15.76.26
mc.simon@chru-nancy.fr

Mme Soraya HACHEMI
Assistant Médico Administratif
☎ 03.83.15.43.03
s.hachemi@chru-nancy.fr

Vandœuvre-Les-Nancy,
Le 29 septembre 2016

Pr. Bruno LEHEUP
Service de Pédiatrie

HOPITAL D'ENFANTS

Rapport concernant la sollicitation d'un avis éthique en vue de la réalisation d'une étude :
« **développement psychomoteur et risque de TDA/H (troubles de déficit de l'attention / hyperactivité) chez les enfants, nés à la MRUN, de mères atteintes de maladie de Basedow** »
avec pour chercheurs **Mmes Karen BERTHELON, Isabelle CLERC-URMES et M. Bruno LEHEUP.**

Conformément à la procédure en vigueur au CHRU de Nancy, le projet de recherche a été soumis à la Direction de la Recherche et de l'Innovation. La recherche n'entrant pas dans le champ du Comité de Protection des Personnes, le projet a été soumis à l'avis du Comité d'Éthique du CHRU de Nancy.

Le projet de recherche a été examiné par deux lecteurs.

Dans la mesure où :

- L'intérêt scientifique de la recherche n'est pas à mettre en cause ;
- Il s'agit d'une étude rétrospective / prospective non interventionnelle n'ayant aucune incidence sur les modalités de prise en charge des patients ;
- Il n'a pas été réalisé d'exploration supplémentaire en raison de l'étude, ce qui n'a donc entraîné aucune contrainte particulière sur les patients en dehors de la prise en charge habituelle du patient ;
- Les parents des patients avaient la possibilité de s'opposer à l'utilisation de leurs données, proposition faite lors de l'accueil en hospitalisation ;
- L'anonymat des patients sera totalement respecté à l'issue de la recherche ;
- Le document d'information et de non-opposition destiné aux parents des patients est clair et complet ;
- Les auteurs ont toute compétence dans le domaine de l'étude.

Il n'y a par conséquent aucune réserve éthique à la réalisation de ce travail tel qu'il nous a été soumis.

Professeur Yves MARTINET
Président du Comité d'Éthique

ANNEXE 4 : test ERTL4



VU

NANCY, le **29 septembre 2016**
Le Président de Thèse

NANCY, le **3 octobre 2016**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Bruno LEHEUP

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9310

NANCY, le **11 octobre 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction :

Pendant une grossesse avec maladie de Basedow maternelle, les anticorps anti-récepteur de la TSH et les traitements, ont un impact sur la fonction thyroïdienne foetale, mais les conséquences sur le développement global de l'enfant sont peu connues.

Le but de notre étude est de décrire les caractéristiques obstétricales et néonatales des enfants nés de mères atteintes ou en rémission de cette maladie, ainsi que d'évaluer leur développement global après l'âge de 6 ans.

Méthodes :

Les données des patientes ayant accouché entre 2002 et 2010 à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy, sont recueillies rétrospectivement, ainsi que l'âge gestationnel, les mensurations et le statut thyroïdien de leur enfant. Les données de développement sur le long terme sont recueillies par un questionnaire rempli par les familles : il concernait les mensurations et le développement psycho-moteur à l'âge de 6 ans, l'adaptation scolaire et les troubles comportementaux.

Résultats :

Sur 46 patientes, 15 avaient une maladie active, 14 étaient en rémission après traitement médicamenteux et 17 après thyroïdectomie. Quatre enfants étaient prématurés, 12 hypotrophes, et on observe 2 cas de dysthyroïdie néonatale.

20 familles ont répondu aux questionnaires : 2 enfants ont un retard pondéral, 6 sont en surpoids, 2 ont un retard de croissance, 3 ont eu un bilan orthophonique, 6 ont eu des difficultés scolaires, et 3 ont un score de Conners compatible avec un Trouble de Déficit de l'Attention/Hyperactivité.

Conclusion :

Il n'y a pas de différence retrouvée selon l'activité de la maladie.

Le lien entre ces résultats et la maladie de Basedow est difficile à démontrer sur un effectif aussi faible.

TITRE EN ANGLAIS

Overall assessment of child development born to mothers with, or in remission from Graves' disease, in the University Hospital of Nancy.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2016

MOTS CLES :

Maladie de Basedow ; grossesse, développement staturo-pondéral ; développement psycho-moteur ; développement comportemental ; adaptation scolaire

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
