



Reçu le :
3 mai 2010
Accepté le :
17 décembre 2010
Disponible en ligne
2 février 2011

Étude prospective à une semaine de vie de la fonction thyroïdienne chez 97 prématurés consécutifs de terme inférieur à 32 semaines d'aménorrhée

Prospective study at 1 week of life of thyroid function in 97 consecutive pre-term newborns under 32 weeks of gestation

C. Goissen^a, C. Fontaine^{a,c}, K. Braun^b, H. Bony^b, J. Al-Hosri^a,
G. Ramadan-Ghostine^a, A. Léké^{a,c}, B. Boudailliez^b, P. Tourneux^{a,c,*}

^a Service de médecine néonatale et réanimation pédiatrique polyvalente, CHU d'Amiens-Nord, 1, place Victor-Pauchet, 80054 Amiens cedex 1, France

^b Service d'endocrinologie pédiatrique, CA pédiatrie médicale et de l'adolescent, CHU d'Amiens, Amiens, France

^c PériTox (EA 4285-UMI 01 INERIS), faculté de médecine, université de Picardie-Jules-Verne, 3, rue des Louvels cedex 1, 80036 Amiens, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Summary

Hypothyroxinemia of prematurity (HTOP) is associated with neuro-developmental impairment in pre-term newborns born at less than 32 weeks of gestation (WG). HTOP is not clearly defined in the literature and there is no consensus on whether or not treatment of HTOP is beneficial.

Objective. To describe the epidemiologic characteristics of HTOP and to determine the population at risk of HTOP.

Population and methods. Ninety-seven pre-term newborns under 32 WG were prospectively included in this study. FT4 and thyroid-stimulating hormone (TSH) serum levels were assessed between day of life 5 and 7. HTOP was defined as serum level of FT4 0.80 ng/dl or less and TSH less than 20 mU/l.

Results. The HTOP incidence was 29% in pre-term newborns under 32 WG and 64% in pre-term newborns 28 WG or less. FT4 levels were correlated with gestational age ($P < 0.001$). The incidence of hypotension (61% vs 33%; $P < 0.05$), patent ductus arteriosus (50% vs 17%; $P < 0.05$), dopamine treatment (39% vs 16%; $P < 0.05$), and hydrocortisone treatment (25% vs 6%; $p < 0.05$) was higher in the HTOP group. Similarly, severe intracerebral hemorrhage (14% vs 0%; $P < 0.01$) and hypothermic events under 36 °C (1.8 ± 1.7 vs 0.0 ± 0.4 ; $P < 0.05$) were higher in the HTOP group.

Résumé

L'hypothyroxinémie transitoire du prématuré (HTTP) compromet le développement psychomoteur des prématurés inférieurs à 32 semaines d'aménorrhée (SA). Il n'existe actuellement pas de consensus sur la définition de l'HTTP et sur l'intérêt d'une supplémentation par L-thyroxine.

Objectifs. Décrire les caractéristiques épidémiologiques de l'HTTP afin de définir une population à risque.

Population et méthodes. Nous avons étudié prospectivement 97 prématurés inférieurs à 32 SA pendant la première semaine de vie. La thyroxine libre (FT4) et la *thyroid-stimulating hormone* (TSH) étaient dosées entre j5–7 (j0 = naissance). L'HTTP était définie par : FT4 inférieure ou égale à 0,80 ng/dL et TSH inférieure à 20 mU/L.

Résultats. L'incidence de l'HTTP était de 29 % chez les prématurés inférieurs à 32 SA et 64 % chez les prématurés inférieurs ou égaux à 28 SA. La FT4 était corrélée au terme de naissance ($p < 0,001$). La survenue d'une hypotension (61 % vs 33 % ; $p < 0,05$), d'un canal artériel persistant (50 % vs 17 % ; $p < 0,05$), le recours à un traitement par dopamine (39 % vs 16 % ; $p < 0,05$) ou hydrocortisone (25 % vs 6 % ; $p < 0,05$) était plus élevée en cas d'HTTP. De la même façon, la survenue d'hémorragie intracérébrale sévère (14 % vs 0 % ; $p < 0,01$), d'épisodes d'hypothermies inférieurs à 36 °C ($1,8 \pm 1,7$ vs $0,9 \pm 0,4$; $p < 0,05$) était plus élevée en cas d'HTTP.

* Auteur correspondant.

e-mail : tourneux.pierre@chu-amiens.fr

Conclusion. Incidence of HTOP is high in pre-term newborns born at less than 28 WG. Morbidity during the first week of life is higher in cases of HTOP. Whether or not treatment of all pre-term with L-thyroxin is beneficial is unknown. However, treatment of the subgroup of pre-term newborns under 28 WG with HTOP should be considered.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Les hormones thyroïdiennes ont des propriétés pléiotropes actives très tôt dans la vie intra-utérine [1]. Elles interviennent dans la régulation cardiovasculaire, le métabolisme de base, les fonctions digestives mais surtout dans le développement neurosensoriel. Pendant la vie intra-utérine, la régulation thyroïdienne est assurée par le fœtus (dont le rôle augmente avec l'âge gestationnel) et le placenta, à la fois grâce à ses propriétés endocrines propres et parce qu'il est perméable à la thyroxine libre (FT4) maternelle [1]. À la naissance, les nouveau-nés à terme présentent un pic de FT4 et de *thyroid-stimulating hormone* (TSH) dans les premières heures de vie, suite à l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il est probable que les propriétés des hormones thyroïdiennes sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire participent à la bonne adaptation du nouveau-né à la vie extra-utérine. Chez le prématuré inférieur à 32 semaines d'aménorrhée (SA), les taux de FT4 et de TSH au cordon sont similaires à ceux des nouveau-nés à terme mais on ne retrouve pas le pic de FT4 et de TSH qui suit la naissance [2-4]. Il existe même une diminution des taux de FT4 avec un nadir au 7^e j de vie [5-9]. Ces taux bas de FT4 s'accompagnent de taux normaux ou bas de TSH et se normalisent spontanément après 6 à 8 semaines de vie [7]. C'est ainsi que l'on a décrit l'entité biologique d'« hypothyroïdisme transitoire du prématuré (HTTP) » [5,7,10-14]. La chute de FT4 est d'autant plus importante que le terme est précoce [4-7,9]. Selon les auteurs et en fonction des définitions, l'HTTP touche environ 30 % des prématurés inférieurs à 32 SA [8]. Actuellement, de nombreux auteurs s'interrogent sur l'implication de l'HTTP dans la morbi-mortalité notamment neurologique mais aussi probablement pulmonaire et cardiovasculaire des grands prématurés. De nombreuses études ont montré l'importance de la fonction thyroïdienne dans le développement neurologique des grands prématurés : des taux bas d'hormones thyroïdiennes sont associés au risque d'hyperéchogénéité cérébrale sur l'échographie transfontanellaire [11], d'infirmité motrice cérébrale [10], et au développement psychomoteur à l'âge de 2 ans [10,15]. Dans une population de prématurés inférieurs à 30 SA, un retard de développement psychomoteur a été observé à 2 et 5 ans chez les enfants dont la FT4 était inférieure au 25^e percentile, même après correction des facteurs

Conclusion. La prévalence de l'HTTP était élevée chez le prématuré inférieur à 28 SA. La morbidité durant la première semaine de vie était plus élevée en cas d'HTTP. La supplémentation par L-thyroxine des prématurés n'est actuellement pas recommandée. Une supplémentation des prématurés de moins de 28 SA porteurs d'une HTTP pourrait être discutée si l'on considère la morbidité élevée dans cette population.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

confondants [16]. Par ailleurs, des taux bas de T4 totale (TT4) ont également été corrélés à la mortalité hospitalière, après correction des facteurs confondants [17]. Sur le plan physiopathologique, certains auteurs avancent l'hypothèse d'une adaptation métabolique « physiologique » du prématuré dans un contexte de détresse respiratoire et d'hypoxie, proche du *euthyroid sick syndrome* décrit chez l'adulte alors que d'autres défendent une immaturité hypothalamo-hypophysaire potentiellement délétère pour le prématuré [2,3,5,14,18]. Plusieurs études ont été réalisées afin d'évaluer l'impact d'une supplémentation par L-thyroxine chez le grand prématuré, sans résultat concluant [19,20]. Ces résultats hétérogènes entraînent une très grande fluctuation dans la prise en charge actuelle de l'HTTP par les néonatalogistes. Aux États-Unis, une enquête a récemment été réalisée auprès de 100 néonatalogistes [12]. Sur les 62 réponses, 1/3 des praticiens avait traité au moins une fois une HTTP ; parmi eux, la moitié prenait régulièrement en charge l'HTTP [12]. Tous posaient l'indication de traitement en fonction d'un bilan thyroïdien de départ, mais là aussi la molécule dosée (TT4 ou FT4) et les seuils variaient selon les équipes. Dans une étude réalisée sur 104 prématurés de 25 à 36 SA, au cours de la première semaine de vie, les auteurs ont rapporté des normes de FT4 en fonction des groupes d'âge gestationnel mais la disparité des résultats ainsi que le trop faible effectif des prématurés de 25 à 27 SA ($n = 12$) rend difficile leur utilisation en pratique clinique [9]. La littérature est moins équivoque sur le seuil de TSH qui doit être inférieur à 20 mUI/L pour parler d'hypothyroïdisme [5,7,13,21]. Le but de notre travail était de réaliser une étude prospective évaluant la fonction thyroïdienne du prématuré inférieur à 32 SA à la fin de la première semaine de vie, afin de décrire les caractéristiques épidémiologiques de l'HTTP et de définir la population des prématurés inférieurs à 32 SA hypothyroïdémiques pour laquelle le bénéfice d'un traitement par L-thyroxine pourrait être discuté.

2. Population et méthodes

2.1. Population

Nous avons réalisé une étude prospective chez tous les prématurés inférieurs à 32 SA hospitalisés dans le service de médecine néonatale et de réanimation pédiatrique

polyvalente du centre hospitalier universitaire (CHU) d'Amiens du 1^{er} juin 2006 au 31 juillet 2007. Tous les prématurés ont eu un bilan thyroïdien (FT4 et TSH) à la fin de la première semaine de vie (entre j5 et j7 de vie, j0 étant le jour de naissance). Pour tous les prématurés, nous avons recueilli les données obstétricales et maternelles. Les paramètres auxologiques, le score d'Apgar à 1, 5 et 10 min de vie, le pH et la température d'admission dans l'unité ont été relevés à la naissance. Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) était défini par un poids ou une taille de naissance inférieur à -2 déviation standard (D.S.) selon les courbes de Usher et Mac Lean. Les morbidités respiratoire, digestive, hémodynamique, infectieuse et neurologique étaient relevées au cours de la première semaine de vie. Cent neuf prématurés inférieurs à 32 SA ont été admis dans la période considérée ; 97 prématurés soit 89 % ont été inclus. Quatre prématurés ont été exclus (3 pour hypothyroïdie congénitale et 1 pour endocrinopathie maternelle), pour 4 autres les prélèvements étaient non conformes pour le laboratoire et enfin, 4 n'ont pas été prélevés.

2.2. Population et méthode

Les dosages thyroïdiens ont été réalisés sur un tube sec en microméthode (1 mL) de façon à limiter la quantité de sang prélevé. Les échantillons ont tous été analysés dans le service de médecine nucléaire du CHU d'Amiens selon la technique de Radio Immuno Assay. Nous avons utilisé les kits Immuno-tech® (Beckman Coulter Company – Prague) pour FT4 et pour TSH, utilisant l'iode 135 radioactif et un lecteur de radioactivité multipuits permettant l'analyse de 10 prélèvements simultanément (modèle 1470-020, série 470-2007, société Wallac, distributeur Elmer-France). L'hypothyroxinémie était définie par une FT4 inférieure ou égale à 0,80 ng/dL et une TSH inférieure à 20 mUI/L [7,21-23].

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS®. Les variables quantitatives ont été comparées grâce au test *t* de Student, les variables qualitatives grâce au test du Chi² et

au test de Fisher si nécessaire, et les variables ordinales par le test U de Mann-Whitney. L'étude des taux de FT4 et de TSH en fonction du terme de naissance a été réalisée par le test de corrélation de Pearson. Le nombre de critères testés ne nous a pas permis de réaliser d'analyse multivariée. La significativité a été retenue pour une valeur de $p \leq 0,05$.

3. Résultats

3.1. Prévalence de l'hypothyroxinémie chez les prématurés inférieurs à 32 semaines d'aménorrhée

La prévalence de l'HTTP était de 29 % (28/97) dans l'ensemble de la population étudiée. Si l'on divise la population en 2 sous-groupes en fonction du terme de naissance, la prévalence atteignait 64 % (25/39) chez les prématurés inférieurs ou égaux à 28 SA contre 5 % (3/58) chez les nouveau-nés prématurés supérieurs ou égaux à 29 SA (fig. 1).

3.2. Caractéristiques néonatales des nouveau-nés prématurés hypothyroxinémiques

Quatre-vingt prématurés (82 %) avaient reçu au moins une dose de corticothérapie anténatale (58 % une cure complète ou plus) et 19 (20 %) étaient nés *outborn*, sans relation statistique avec l'HTTP. Les mères de prématurés hypothyroxinémiques présentaient statistiquement plus de rupture prématurée des membranes de plus de 24 h et moins d'hypertension artérielle pendant la grossesse ($p < 0,05$) ; (tableau I). Pour les 97 prématurés étudiés, le terme de naissance moyen était de $28,9 \pm 2,0$ SA, le poids de 1210 ± 360 g, la taille de $36,6 \pm 3,3$ cm et le périmètre crânien de $26,2 \pm 2,5$ cm. Le terme, le poids, la taille et le périmètre crânien de naissance étaient significativement plus faibles dans le groupe présentant une HTTP ($p < 0,001$) ; (tableau II). Il existait une corrélation significative entre le taux sérique de FT4 et le terme de naissance ($r = 0,62$; $p < 0,001$) (fig. 2A) mais pas entre la TSH

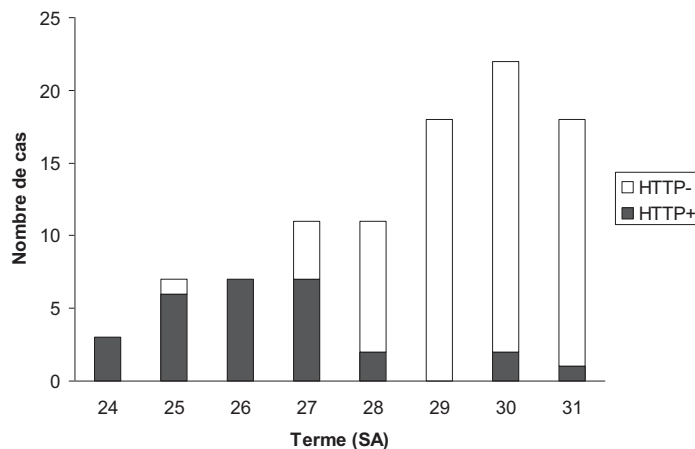


Figure 1. Répartition des prématurés avec hypothyroxinémie transitoire du prématuré (HTTP+) et sans (HTTP-) par tranche d'âge gestationnel (semaines d'aménorrhée [SA]) chez le prématuré inférieur à 32 SA.

Tableau I

Données obstétricales maternelles des prématurés inférieurs à 32 semaines d'aménorrhée (SA) avec hypothyroïdisme transitoire du prématuré ([HTTP]+) ou sans (HTTP-).

	Nouveau-nés HTTP+ (n = 28) Effectif (%)	Nouveau-nés HTTP- (n = 69) Effectif (%)	p
RPM ^a	12 (43)	15 (22)	0,04
HTA au cours de la grossesse	4 (14)	28 (40,5)	0,02
Hématome rétroplacentaire	1 (4)	2 (3)	NS
Diabète gestationnel	0 (0)	5 (7)	NS
Oligoamnios	3 (11)	3 (4)	NS
Voie basse spontanée	22 (78)	21 (30)	NS
Voie basse instrumentale	1 (4)	2 (3)	NS
Césarienne	5 (18)	46 (67)	NS
Grossesse multiple	5 (18)	15 (22)	NS
Corticothérapie anténatale ^b	21 (75)	58 (84)	NS

HTA : hypertension artérielle ; NS = non significatif.

^a RPM : rupture prématurée des membranes supérieures à 24 h.

^b Corticothérapie anténatale : administration d'au moins une dose de bétaméthasone à la mère avant l'accouchement.

et le terme de naissance ($p = 0,30$) (fig. 2B). Quarante-huit garçons versus 49 filles étaient inclus (sex-ratio : M/F = 0,98 ; non significatif [NS]). Les scores d'Apgar à 1, 5 et 10 min n'étaient pas associés à la survenue d'une HTTP. On ne retrouvait pas de différence statistiquement significative en cas d'enfant petit pour l'âge gestationnel ($FT_4 = 1 \pm 0,3$ ng/dL dans le groupe « eutrophes » versus $0,9 \pm 0,3$ ng/dL dans le groupe « hypotrophes ») ou de naissance *outborn*. La température et le pH à l'admission étaient statistiquement associés à l'HTTP (tableau II). De façon réciproque, les taux de FT_4 ont été comparés en fonction de la présence ou de l'absence des différentes complications étudiées. Les résultats obtenus sont superposables aux données présentées dans le (tableau II).

3.3. Morbidité des nouveau-nés prématurés hypothyroïdiens au cours de la première semaine de vie

Quatre-vingt-douze nouveau-nés prématurés (95 %) avaient présenté une maladie des membranes hyalines, sans différence

entre les 2 groupes, contrairement à la durée moyenne de ventilation mécanique, plus élevée dans le groupe avec HTTP (tableau III). Quarante (41 %) avaient présenté un état de choc au cours de la première semaine de vie, dont 17 (61 %) dans le groupe avec HTTP contre 23 (33 %) dans le groupe sans HTTP ($p < 0,05$). Le recours à la dopamine et à l'hémisuccinate d'hydrocortisone était statistiquement plus élevé dans le groupe avec HTTP ($p < 0,05$), contrairement à l'utilisation de remplissage vasculaire ou de dobutamine (tableau III). De la même façon, la présence d'un canal artériel persistant nécessitant un traitement par ibuprofène était plus fréquente dans le groupe HTTP [$p < 0,005$; (tableau III)]. Les prématurés hypothyroïdiens présentaient plus d'hyperéchogénéité péri-ventriculaire et d'hémorragie intraventriculaire (HIV), notamment d'HIV sévère : les prématurés ayant présenté une HIV de grade III (1 enfant) ou IV (4 enfants) dans la première semaine de vie étaient tous hypothyroïdiens ($p < 0,001$) ; (tableau III). L'incidence des sepsis et les épisodes d'hypothermie (< 36 °C) au cours de la première semaine de vie étaient plus élevés dans le groupe HTTP ($p < 0,05$), contrairement à la

Tableau II

Données auxologiques et cliniques à la naissance des prématurés inférieurs à 32 semaines d'aménorrhée (SA) avec hypothyroïdisme transitoire du prématuré ([HTTP]+) ou sans (HTTP-). Les résultats sont présentés sous la forme Effectif (%) ou Moyenne \pm écart-type.

	Nouveau-nés HTTP+ (n = 28)	Nouveau-nés HTTP- (n = 69)	p
Terme de naissance (SA)	26,8 \pm 1,7	29,7 \pm 1,3	< 0,001
Poids de naissance (g)	970 \pm 340	1300 \pm 320	< 0,001
Taille de naissance (cm)	34,5 \pm 3,1	37,5 \pm 2,9	< 0,001
Périmètre crânien de naissance (cm)	24,3 \pm 2,4	27,0 \pm 2,0	< 0,001
Enfants petits pour AG ^a	6 (21,5 %)	11 (16 %)	NS
Température à l'admission (°C)	37,1 \pm 1,6	36,6 \pm 0,9	0,04
pH à l'admission	7,30 \pm 0,10	7,34 \pm 0,10	0,006
Sex-ratio (M/F)	0,8	1,5	NS
<i>Outborn</i>	7 (25 %)	15 (22 %)	NS

AG : âge gestationnel ; pH : potentiel hydrogène ; NS = non significatif.

^a Poids ou taille inférieure à -2 déviation standard (D.S.) selon les courbes d'Usher et Mac Lean.

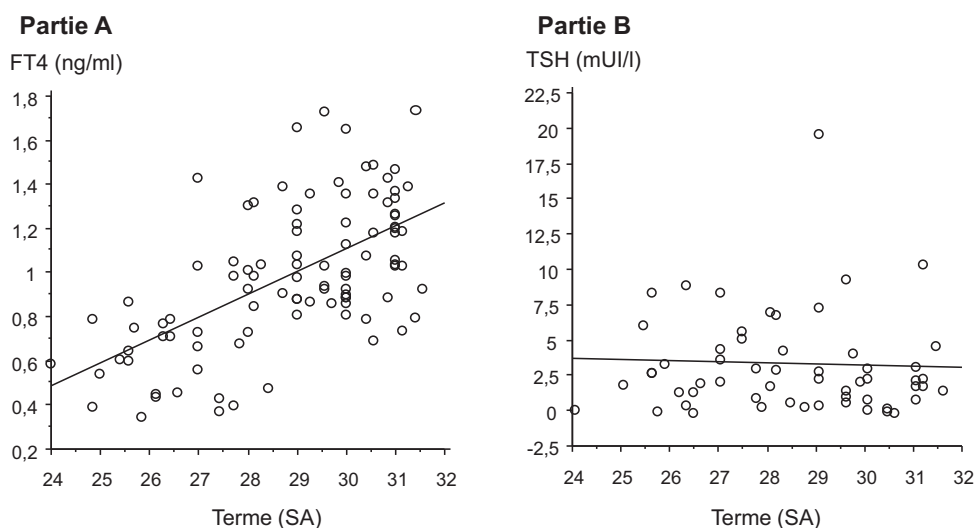


Figure 2. Taux sériques de thyroxine libre (FT4) et de *thyroid-stimulating hormone* (TSH) en fonction du terme de naissance. Pour FT4 : $r = 0,62$; $p < 0,001$; pour TSH : $p = 0,30$. L'étude de corrélation a été effectuée par le test de Pearson. SA : semaines d'aménorrhée.

Tableau III

Données cliniques et paracliniques de la première semaine de vie des prématurés inférieurs à 32 semaines d'aménorrhée (SA) avec hypothyroïxémie transitoire du prématuré ([HTTP]+) ou sans (HTTP-). Les résultats sont présentés sous la forme Effectif (%) ou Moyenne \pm écart-type.

	Nouveau-nés HTTP+ (n = 28)	Nouveau-nés HTTP- (n = 69)	p
Maladie des membranes hyalines	27 (96 %)	65 (94 %)	NS
Ventilation mécanique (jours)	4,8 \pm 2,7	2,1 \pm 2,0	< 0,001
Monoxyde d'azote inhalé (NOi)	2 (7 %)	2 (3 %)	NS
État de choc	17 (61 %)	23 (33 %)	0,02
Remplissage vasculaire	11 (39 %)	22 (32 %)	NS
Dopamine	11 (39 %)	11 (16 %)	0,02
Dobutamine	3 (11 %)	6 (9 %)	NS
Hemisuccinate d'hydrocortisone	7 (25 %)	6 (9 %)	0,04
Canal artériel persistant	14 (50 %)	12 (17 %)	0,002
Sepsis	13 (46 %)	15 (22 %)	0,01
Entérocolite ulcéronécrosante	3 (11 %)	1 (1 %)	NS
ETF normale	13 (46,5 %)	53 (78 %)	0,003
ETF : HIV grade I	8 (28,5 %)	13 (19 %)	0,003
ETF : HIV grade II	3 (11 %)	2 (3 %)	0,003
ETF : HIV grade III	1 (3,5 %)	0 (0 %)	0,003
ETF : HIV grade IV	3 (10,5 %)	0 (0 %)	0,003
Hyperéchogénicité périventriculaire	5 (18 %)	3 (4 %)	0,04
Hypothermies < 36 °C (épisode[s])	1,8 \pm 1,7	0,9 \pm 1,4	0,01
Hypoglycémies < 2,2 mmol/L (épisode[s])	0,6 \pm 1,1	0,3 \pm 0,6	NS

ETF : échographie transfontanellaire ; HIV : hémorragie intraventriculaire ; NS = non significatif.

survenue d'hypoglycémies (< 2,2 mmol/L) ou d'une entérocolite (tableau III).

4. Discussion

Nos résultats montrent une prévalence de l'HTTP de 29 % chez les nouveau-nés prématurés inférieurs à 32 SA, qui atteignent 64 % chez les nouveau-nés inférieurs ou égaux à 28 SA. Cette

prévalence de 29 % est en accord avec les données de la littérature [8,11]. Le terme, le poids, la taille et le périmètre crânien de naissance étaient significativement plus faibles dans le groupe présentant une HTTP, avec une corrélation positive entre le taux sérique de FT4 et le terme de naissance. Par ailleurs, la morbidité évaluée par la survenue d'un état de choc hémodynamique, d'un canal artériel persistant, d'une hémorragie intracérébrale, d'une hyperéchogénicité périventriculaire, d'un sepsis, d'épisodes d'hypothermie (inférieurs à

36 °C) au cours de la première semaine de vie était plus élevée dans le groupe avec HTTP.

Sur le plan physiologique, la sécrétion fœtale de TSH augmente à partir de 24 SA jusqu'à un pic à 28 SA alors que celle de FT4 augmente à partir de 28 SA [1]. La sécrétion de FT3 est plus tardive puisqu'elle n'est significative qu'à partir de 30–32 SA [1]. Avant 28 SA, le fœtus est donc encore extrêmement dépendant de la sécrétion maternelle et du passage placentaire, ce qui l'expose au risque d'HTTP. Notre étude repose sur une définition de l'HTTP : FT4 inférieure à 0,80 ng/mL avec TSH inférieure à 20 mUI/L. Même si ce choix est discutable [24], nous avons choisi d'étudier la FT4 et non la TT4. En effet, les taux de *thyroxin-binding globuline* sont abaissés chez le prématuré et la TT4 peut être basse alors que la FT4 est normale [1,4,5,7]. De plus, au niveau du 3^e ventricule, la FT4 est transformée en FT3, hormone active sur le plan cérébral [1,4,5,7,16]. Les études réalisées à ce jour se sont essentiellement attachées à définir des normes en fonction du terme [9,22,23] ; nous avons plutôt cherché à définir un seuil de FT4 en dessous duquel l'HTTP serait préjudiciable au prématuré. Ce chiffre de FT4 inférieur ou égal à 0,80 ng/mL a été avancé dans la littérature comme témoin d'une hypothyroïdémie significative [7]. En dessous de ce seuil, on observe une augmentation discrète (inférieure à 20 mUI/L) mais significative de la TSH, témoignant d'une réponse de l'axe hypothalamo-hypophysaire [21]. Très récemment, un modèle de régression linéaire des taux de FT4 en fonction de l'âge gestationnel a été proposé à partir de l'étude de 195 nouveau-nés de 27 à 40 SA [22]. Les auteurs proposaient un seuil diagnostique de l'HTTP à –2 D.S. soit 0,60 ng/dL ; le seuil de –1 D.S. correspondait à 0,80 ng/dL [22]. Un autre modèle a été proposé, définissant l'HTTP comme un taux de FT4 inférieur à –1 D.S. à celui prélevé au cordon chez un prématuré d'âge gestationnel correspondant ; dans cette étude, le taux de FT4 seuil était supérieur à 0,80 ng/dL quel que soit l'âge gestationnel [23]. Enfin, le score de développement psychomoteur à 2 et 5 ans des prématurés inférieurs à 30 SA non supplémentés était plus faible si le taux de FT4 était compris entre 0,78 et 0,97 ng/dL (FT4 inférieure au 25^e percentile dans la population étudiée) [16]. En retenant ce seuil, nous avons observé une prévalence de l'HTTP en accord avec les données de la littérature [8,11]. Nous n'avons en revanche pas observé de lien entre RCIU et HTTP. Les données de la littérature sont très hétérogènes à ce sujet ; certains auteurs associent le RCIU à un risque plus élevé d'HTTP [25], alors que d'autres trouvent au contraire des taux d'hormones thyroïdiennes plus élevés dans cette population [22]. Le statut thyroïdien des prématurés RCIU est encore mal connu. Nous avons trouvé un lien entre rupture prématurée des membranes de plus de 24 h et HTTP. Ce résultat a peu été rapporté dans la littérature. Seule une étude a évalué 175 prématurés de moins de 1000 g de façon prospective [26] : la chorio-amnionite prouvée histologiquement était significativement associée à l'HTTP, suggérant l'intervention de mécanismes inflammatoires dans la

genèse de l'HTTP. Par ailleurs, la gravité clinique est corrélée aux taux d'hormones thyroïdiennes : une étude réalisée sur des prématurés de 23 à 34 SA a montré que les taux d'hormones thyroïdiennes étaient significativement abaissés chez les prématurés ayant le score de gravité le plus élevé, quel que soit l'âge gestationnel [2]. Les prématurés inférieurs ou égaux à 28 SA sont cependant les plus exposés aux complications cardiorespiratoires graves ; cela peut expliquer la plus grande prévalence de l'HTTP dans ce sous-groupe de notre population. De même, il est concordant que le poids, la taille, le périmètre crânien de naissance soient abaissés dans la population hypothyroïdémique, ainsi que le nombre de jours de ventilation plus élevé et les troubles hémodynamiques plus fréquents, notamment ceux nécessitant le recours aux inotropes ou à l'hémisuccinate d'hydrocortisone.

Dans notre population, les nouveau-nés hypothyroïdémiques avaient plus fréquemment reçu de la dopamine au cours de la première semaine de vie. La dopamine passe la barrière hémato-encéphalique et intervient dans le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire en inhibant la TSH. Une étude comparant des prématurés ayant reçu ou non de la dopamine a montré que celle-ci diminuait significativement les taux de FT4 et de TSH et que son arrêt était suivi d'un rebond précoce et bref pour ces deux hormones ; cependant, l'âge gestationnel du groupe traité par dopamine était significativement plus faible [27]. L'administration de dobutamine, qui n'agit pas sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, n'était pas liée à l'HTTP dans notre population, mais l'effectif était faible. Ce résultat cependant a été décrit dans la littérature avec des effectifs plus importants [28]. Il est intéressant de noter que les prématurés hypothyroïdémiques présentent plus d'hypothermies (inférieures à 36 °C), ce qui n'est pas décrit dans la littérature. Le rôle des hormones thyroïdiennes dans la régulation thermique est connu, de même que la corrélation entre la température et la mortalité ou la morbidité [29,30]. Plusieurs études ont été réalisées afin d'évaluer l'impact d'une supplémentation par L-thyroxine chez le grand prématuré, sans résultat concluant [19,20]. Le pronostic à court et moyen termes (Score de Bayley à 7 mois) n'est pas amélioré après administration quotidienne de 20 µg/kg de L-thyroxine chez des prématurés inférieurs à 31 SA [31]. Cependant, une amélioration du devenir neurologique à 2, 5 et 10 ans chez les prématurés de 25 et 26 SA a été observée dans une étude randomisée contre placebo où tous les prématurés inférieurs à 30 SA recevaient un traitement prophylactique par L-thyroxine pendant les 6 premières semaines de vie [6,16,32,33]. De façon contradictoire, dans cette même étude, les prématurés de 29 et 30 SA traités par L-thyroxine avaient un développement psychomoteur moins bon que ceux ayant reçu le placebo. Une seule étude ancienne a porté sur la supplémentation des prématurés ayant une hypothyroïdémie prouvée, sans retrouver de bénéfice sur le développement psychomoteur des prématurés jusqu'à l'âge de 1 an [13]. Cependant, ces données sont difficiles à interpréter car elles

sont issues d'une cohorte d'enfants nés avant l'aire du surfactant, l'effectif était faible (23 enfants) et l'hypothyroxinémie était définie sur la TT4, moins bon reflet de la fonction thyroïdienne que la FT4 [1,4,5,7,16].

5. Conclusion

Cette étude incluant 97 nouveau-nés prématurés inférieurs à 32 SA met en avant une prévalence de l'HTTP (définie par un taux sérique de FT4 inférieur ou égal à 0,80 ng/mL et de TSH inférieure à 20 mUI/L) de 29 % chez les nouveau-nés prématurés inférieurs à 32 SA, et de 64 % chez les nouveau-nés inférieurs ou égaux à 28 SA. Il existe une corrélation positive entre le taux sérique de FT4 et le terme de naissance. Par ailleurs, la morbidité hémodynamique, neurologique ou infectieuse au cours de la première semaine de vie est plus élevée dans le groupe avec HTTP. Si l'intérêt d'une supplémentation systématique par L-thyroxine du nouveau-né prématuré ne semble pas justifié compte tenu des données actuelles [6,16,19,20,31-33], une supplémentation des prématurés de moins de 28 SA porteurs d'une HTTP peut être discutée si l'on considère la morbidité élevée dans cette population.

Conflit d'intérêt

Aucun auteur ne présente de conflit d'intérêt.

Références

- [1] Polk D, Fisher D. Fetal and neonatal thyroid physiology. In: Polin R, Fox W, editors. *Fetal and neonatal physiology*. second edition, Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 2460-7.
- [2] Simpson J, Williams F, Delahunty C, et al. Serum thyroid hormones in pre-term infants and relationships to indices of severity of intercurrent illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1271-9.
- [3] Vulsma T, Kok JH. Prematurity-associated neurologic and developmental abnormalities and neonatal thyroid function. *N Engl J Med* 1996;334:857-8.
- [4] Klein RZ, Carlton EL, Faix JD, et al. Thyroid function in very low birth weight infants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:411-7.
- [5] Rapaport R, Rose SR, Freemark M. Hypothyroxinemia in the pre-term infant: the benefits and risks of thyroxine treatment. *J Pediatr* 2001;139:182-8.
- [6] Van Wassenaer AG, Kok JH, De Vijlder JJ, et al. Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1997;336:21-6.
- [7] Van Wassenaer AG, Kok JH. Hypothyroxinaemia and thyroid function after pre-term birth. *Semin Neonatol* 2004;9:3-11.
- [8] Den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, et al. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very pre-term and/or very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1996;39:142-5.
- [9] Adams LM, Emery JR, Clark SJ, et al. Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants. *J Pediatr* 1995;126:122-7.
- [10] Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, et al. The relation of transient hypothyroxinemia in pre-term infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med* 1996;334:821-7.
- [11] Leviton A, Paneth N, Reuss ML, et al. Hypothyroxinemia of prematurity and the risk of cerebral white matter damage. *J Pediatr* 1999;134:706-11.
- [12] Golombok S, LaGamma E, Paneth N. Treatment of transient hypothyroxinemia of prematurity: a survey of neonatal practice. *J Perinatol* 2002;22:563-5.
- [13] Chowdhry P, Scanlon JW, Auerbach R, et al. Results of controlled double-blind study of thyroid replacement in very low birth weight premature infants with hypothyroxinemia. *Pediatrics* 1984;73:301-5.
- [14] Williams F, Visser T, Hume R. Transient hypothyroxinaemia in pre-term infants. *Early Hum Dev* 2006;82:797-802.
- [15] Meijer WJ, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, et al. Transient hypothyroxinaemia associated with developmental delay in very pre-term infants. *Arch Dis Child* 1992;67:944-7.
- [16] Van Wassenaer AG, Briet JM, Van Baar A, et al. Free thyroxine levels during the first weeks of life and neurodevelopmental outcome until the age of 5 years in very pre-term infants. *Pediatrics* 2002;110:534-9.
- [17] Paul DA, Leef KH, Stefano JL, et al. Low serum thyroxine on initial newborn screening is associated with intraventricular hemorrhage and death in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1998;101:903-7.
- [18] Williams F, Ogston S, van Toor H, et al. Serum thyroid hormones in pre-term infants: associations with postnatal illnesses and drug usage. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5954-63.
- [19] Osborn DA, Hunt RW. Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in pre-term infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;24. CD005948.
- [20] Osborn DA, Hunt RW. Postnatal thyroid hormones for pre-term infants with transient hypothyroxinaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;24:CD005945.
- [21] Fisher DA. Hypothyroxinemia in premature infants: is thyroxine treatment necessary? *Thyroid* 1999;9:715-20.
- [22] Cartault Grandmottet A, Cristini C, Tricoire J, et al. Évaluation des taux de TSH, T4L et T3T des nouveaux-nés prématurés et à terme hospitalisés. *Arch Pediatr* 2007;14:138-43.
- [23] Williams F, Mires G, Barnett C, et al. Transient hypothyroxinemia in pre-term infants: the role of cord sera thyroid hormone levels adjusted for prenatal and intrapartum factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4599-606.
- [24] Williams FL, Hume R. Perinatal factors affecting thyroid hormone status in extreme pre-term infants. *Semin Perinatol* 2008;32:398-402.
- [25] Martin C, Van Marter L, Allred E, et al. Growth-restricted premature infants are at increased risk for low thyroxine. *Early Hum Dev* 2002;64:119-28.
- [26] De Felice C, Bagnoli F, Toti P, et al. Transient hypothyroxinemia of prematurity and histological chorioamnionitis. *J Perinat Med* 2005;33:514-8.
- [27] Filippi L, Cecchi A, Tronchin M, et al. Dopamine infusion and hypothyroxinaemia in very low birth weight pre-term infants. *Eur J Pediatr* 2004;163:7-13.
- [28] Filippi L, Pezzati M, Poggi C, et al. Dopamine versus dobutamine in very low birth weight infants: endocrine effects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F367-71.

- [29] Laptook AR, Salhab W, Bhaskar B. Admission temperature of low birth weight infants: predictors and associated morbidities. *Pediatrics* 2007;119:e643-9.
- [30] Tourneux P, Cardot V, Museux N, et al. Influence of thermal drive on central sleep apnea in the pre-term neonate. *Sleep* 2008;31:549-56.
- [31] Vanhole C, Aerssens P, Naulaers G, et al. L-thyroxine treatment of pre-term newborns: clinical and endocrine effects. *Pediatr Res* 1997;42:87-92.
- [32] Briet JM, van Wassenaer AG, Dekker FW, et al. Neonatal thyroxine supplementation in very pre-term children: developmental outcome evaluated at early school age. *Pediatrics* 2001;107:712-8.
- [33] Van Wassenaer AG, Westera J, Houtzager BA, et al. Ten-year follow-up of children born at < 30 weeks' gestational age supplemented with thyroxine in the neonatal period in a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005;116: e613-8.