

Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 mars 2022

Par **Khalil ROUBI**

Né le 12 septembre 1983 à Bou-Saada

BENEFICE COGNITIF CHEZ L'ENFANT D'UNE SUPPLEMENTATION IODEE PERI CONCEPTIONNELLE EN PREVENTION DES HYPOTHYROÏDIES FRUSTRES MATERNELLES

Thèse dirigée par : Dr Nadège LAUCHET

Examineurs :

Mme. Le Professeur Catherine YARDIN

Mme. Le Docteur Maryse FIORENZA

M. Le Professeur Bertrand OLLIAC

M. Le Docteur Gaëtan HOUDARD

Présidente

Juge

Juge

Juge

Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 mars 2022

Par **Khalil ROUBI**

Née le 12 septembre 1983 à Bou-saàda

BENEFICE COGNITIF CHEZ L'ENFANT D'UNE SUPPLEMENTATION IODEE PERI CONCEPTIONNELLE EN PREVENTION DES HYPOTHYROIDIES FRUSTRES MATERNELLES

Thèse dirigée par : Dr Nadège LAUCHET

Examineurs :

Mme. Le Professeur Catherine YARDIN

Mme. Le Docteur Maryse FIORENZA

M. Le Professeur Bertrand OLLIAC

M. Le Docteur Gaëtan HOUDARD

Présidente

Juge

Juge

Juge



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 28 septembre 2021

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Assesseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Philippe BERTIN**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE

DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION

VINCENT François

PHYSIOLOGIE

YARDIN Catherine

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

KARAM Henri-Hani

MEDECINE D'URGENCE

MOREAU Stéphane

EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

COUVE-DEACON Elodie

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

DELUCHE Elise

CANCEROLOGIE

DUCHESNE Mathilde

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

FAYE Pierre-Antoine

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

FREDON Fabien

ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

LALOZE Jérôme

CHIRURGIE PLASTIQUE

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

Maitres de Conférences des Universités associés à mi-temps

SALLE Laurence

ENDOCRINOLOGIE
(du 01-09-2021 au 31-08-2022)

Professeur des Universités de Médecine Générale

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale

HOUDARD Gaëtan (du 01-09-2019 au 31-08-2022)

LAUCHET Nadège (du 01-09-2020 au 31-08-2023)

SEVE Léa (du 01-09-2021 au 31-08-2024)

Professeurs Emérites

ADENIS Jean-Paul du 01-09-2017 au 31-08-2021

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2018 au 31.08.2021

BESSEDE Jean-Pierre du 01-09-2018 au 31-08-2021

BUCHON Daniel du 01-09-2019 au 31-08-2022

DARDE Marie-Laure du 01-09-2021 au 31-08-2023

DESSPORT Jean-Claude du 01-09-2020 au 31-08-2022

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2022

MOREAU Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2021

TREVES Richard du 01-09-2020 au 31-08-2022

TUBIANA-MATHIEU Nicole du 01-09-2018 au 31-08-2021

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2019 au 31.08.2022

VIROT Patrice du 01.09.2018 au 31.08.2022

Assistants Hospitaliers Universitaires

APPOURCHAUX Evan ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

HAZELAS Pauline BIOCHIMIE

DAURIAT Benjamin HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE

DUPONT Marine HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE

DURIEUX Marie-Fleur PARASITOLOGIE

GILBERT Guillaume ANESTHESIE REANIMATION

HERMINEAUD Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARGOULON Nicolas	PNEUMOLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
BAÏSSE Arthur	REANIMATION POLYVALENTE
BERRAHAL Insaf	NEPHROLOGIE
BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BRISSET Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
CAUDRON Sébastien	RADIOLOGIE
CAYLAR Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
CENRAUD Marie	NEUROLOGIE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CISSE Fatou	PSYCHIATRIE
COMPAGNON Roxane	CHIRURGIE INFANTILE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE

DESCLEE de MAREDSOUS Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
DESVAUX Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
DOUSSET Benjamin	CARDIOLOGIE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
DUVAL Marion	NEPHROLOGIE
FIKANI Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GUILLAIN Lucie	RHUMATOLOGIE
HESSAS-EBELY Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LAUVRAY Thomas	PEDIATRIE
LEMNOS Leslie	NEUROCHIRURGIE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE
MEUNIER Amélie	ORL
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
PELETTE Romain	CHIRURGIE UROLOGIE ET ANDROLOGIE
PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SANSON Amandine	REANIMATION POLYVALENTE
SANCHEZ Florence	CARDIOLOGIE
SERY Arnaud	ORL
TARDIEU Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERLEY Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE
VIDAL Thomas	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BERTRAND Adeline

RUDELLE Karen

SEVE Léa

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE

Remerciements

A notre présidente de jury, Mme le Professeur Catherine YARDIN

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance la plus sincère ainsi que de mon profond respect.

A mes juges, Madame Maryse FIORENZA et Messieurs Bertrand OLLIAC et Gaëtan HOUDARD

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assurés de mon profond respect.

A ma directrice de thèse, Dr Nadège LAUCHET

Merci de m'avoir soutenu et encadré pendant mon internat, tu as toute ma gratitude.

A mes parents à qui je témoigne tant de reconnaissance et d'amour. Merci pour les valeurs que vous m'avez inculquées et qui j'espère feront de moi un bon médecin.

A ma femme, qui m'a gentiment invité à entreprendre des études de médecine. Merci pour ton soutien et les moments de bonheur qu'on a partagés pendant ces longues études.

A mes trois petits chatounets de l'espace, Haroun, Zakarya et Janna.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	18
INTRODUCTION.....	20
GENERALITES	22
I. Préambule	22
II. Déclin du Quotient Intellectuel (QI)	22
III. Les raisons du déclin du QI : De nombreuses pistes	24
IV. Petite histoire de l'iode et du crétinisme	26
IV.1. Historique	26
IV.2. Recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)	27
V. Iode, hormones thyroïdiennes et neurodéveloppement au cours de la grossesse.....	29
V.1. Généralités sur l'iode et les hormones thyroïdiennes	29
V.2. Physiologie des hormones thyroïdiennes en cours de grossesse.....	29
V.3. L'iode, élément crucial du neurodéveloppement.....	32
V.4. La supplémentation iodée et l'éradication du crétinisme	32
V.5. Nécessité d'un statut normo-iodé en période pré conceptionnelle	33
VI. Carence en iode, hormones thyroïdiennes, facteurs environnementaux et mode de vie : Un équilibre complexe.....	33
VI.1. Pollution environnementale dans un contexte de carence en iode	34
VI.2. L'alimentation peut-elle aggraver les conséquences de la carence en iode ?...	35
VI.3. Un mode de vie antinomique avec le fonctionnement de la thyroïde : Tabac, alcool, obésité, sédentarité et alimentation hypercalorique	37
VI.4. L'abaissement du QI comme conséquence de l'action synergique des facteurs de risques induisant des dysthyroïdies ?.....	38
VII. Conséquences d'un apport iodé non optimal en période gestationnelle	39
VII.1. Conséquences cognitives chez l'enfant d'une hypothyroïdie maternelle induite par un apport iodé insuffisant, en zone de carence classée faible à modérée .	39
VII.2. Les femmes françaises sont-elles à risque de carence iodée en cours de grossesse ? Quelles sont les conséquences sur le QI des enfants ?	40
VIII. Conséquences des hypothyroïdies maternelles frustrées à statut normo-iodé sur le QI de l'enfant	40
IX. Conséquences des hypothyroïdies maternelles frustrées en zone de carence iodée faible à modérée sur le QI de l'enfant.....	41
X. En somme	42

MATERIEL ET METHODES	43
I. Type d'étude.....	43
II. Objectifs de l'étude.....	43
III. Critères de sélection.....	43
IV. Stratégie de recherche.....	44
V. Critères d'inclusion.....	44
VI. Critères d'exclusion.....	45
RESULTATS	46
I. Sélection des études scientifiques.....	46
II. Apport iodé maternel, fonction cognitive de l'enfant en zone de carence modérée	48
III. Fonction thyroïdienne du couple mère-enfant à la suite d'une supplémentation iodée en péri conceptionnel	53
IV. Neurodéveloppement, fonction thyroïdienne et polluants dans un contexte de carence iodée	56
DISCUSSION	59
I. Points forts et limitations de l'étude	59
II. Bénéfice cognitif d'une supplémentation iodée en cours de grossesse	60
III. Stratégies futures de dépistage et de traitement des hypothyroïdies frustres d'origine carentielle en cours de grossesse.....	64
IV. Protocole de prévention, de dépistage et de prise en charge des hypothyroïdies frustres d'origine carentielle en péri conceptionnel.....	66
CONCLUSION	76
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	77
ANNEXE	94
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	95

Table des illustrations

Figure 01. Evolution du Quotient intellectuel (QI) en population norvégienne depuis 1954..	23
Figure 02. Déclin du quotient intellectuel (QI) ou <i>Flynn negative effect</i> dans plusieurs pays européens.....	23
Figure 03. Les principaux facteurs pouvant être impliqués dans le déclin du QI.....	25
Figure 04. Sculpture en bois d'un personnage avec un goitre volumineux	26
Figure 05. Répartition géographique des pays selon leur classification en apports en iode.	28
Figure 06. Représentation schématique du rôle des hormones thyroïdiennes (HT) sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.	30
Figure 07. Représentation schématique des changements physiologiques inhérents à la fonction thyroïdienne pendant la grossesse	31
Figure 08. Diagramme de flux.....	46
Figure 09. Rôle de l'apport iodé en péri-conceptionnel sur les scores cognitifs de l'enfant..	52
Figure 10. Représentation du Quotient Intellectuel (QI) verbal, de performance et total en fonction de la supplémentation en iode ou en T4 seul ou en fonction de l'association iode + T4.....	57
Figure 11. Optimisation de la fonction thyroïdienne maternelle et néonatale à la suite d'une supplémentation iodée péri conceptionnelle en zone de carence faible à modérée en iode.	60
Figure 12. Protocole de prévention, de dépistage et de prise en charge des hypothyroïdies frustres d'origine carencielle en iode péri conceptionnelle.....	67
Figure 13. Cartographie de la France représentant le dépôt moyen d'iode 131 par département à la suite de l'accident de Tchernobyl.....	68
Figure 14. Fiche de prévention alimentaire et de maîtrise de l'environnement destinée à l'amélioration du statut iodique chez les femmes françaises désireuses ou en cours de grossesse.	72
Figure 15. Etude en cours explorant le rôle d'une supplémentation iodée en péri-conceptionnel sur les scores de neurodéveloppement chez l'enfant..	94

Table des tableaux

- Tableau 01** : Synthèse des données de plusieurs études explorant l'impact d'une supplémentation iodée en péri-conceptionnel sur la fonction thyroïdienne chez la femme enceinte et l'enfant.. 54
- Tableau 02** : Les principaux métiers présentant un risque majeur d'exposition à des perturbateurs endocriniens, classés en catégories de substances, pouvant être en rapport avec des pathologies thyroïdiennes 70
- Tableau 03** : Liste des spécialités de la catégorie « Grossesse et allaitement » du Vidal 75

Liste des abréviations

ATA : *American Thyroid Association*

BPA : Bisphénol A

BSID : *Bayley Scales of Infant Development*

BRIEF-P : *Behaviour Rating Inventory of Executive Function-Preschool Version*

CATS : *Childhood to Adolescence Transition Study*

CDC : *Centers for Disease Control and prevention*

EDM : Echelle de Développement Mentale

EDP : Echelle de Développement Psychomoteur

HAS : Haute Autorité de Santé

HCG : *Human Chorionic Gonadotropin*

HT: Hormones Thyroïdiennes

ICCIDD : *International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders*

IMC : Indice de Masse Corporelle

IPSN : Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MSCA : *McCarthy Scale for Children Abilities*

NBAS : *Neonatal Behavioural Assessment Scale*

NEMI : Nouvelle échelle métrique de l'intelligence

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds ratio

PBB : Polybromobiphényles

PBDE : Ethers de Polybromodiphényle

PCB : Polychlorobiphényle

PE : Perturbateur Endocrinien

PICOS : *Population, Intervention, Comparaison, Outcomes, Study Design*

PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

SA : Semaines d'Aménorrhées

SFE : Société Française d'Endocrinologie

SNC : Système Nerveux Central

STROBE : *Strengthening The Reporting of OBservational Studies in Epidemiology*

SUVIMAX : SUplémentation en Vitamines et Minéraux Anti-oXydants

TBG : *Thyroxine-Binding Globulin*

TPO : Thyroperoxydase

TRH : *Thyroid Releasing Hormone*

TSH : *Thyroid Stimulating Hormone*

Tg : Thyroglobuline

QD : Quotient Développemental

QI : Quotient Intellectuel

WHO : *World Health Organization*

WISC : *Wechsler Intelligence Scale for Children*

WPPSI-III : *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Third Edition*

Introduction

Les grandes campagnes de supplémentation en iode, sous l'égide de l'organisation mondiale de la santé (OMS), ont permis de réduire drastiquement le crétinisme endémique de certaines régions du monde. Cependant, les réserves en iode dans l'organisme du sujet français sont-elles optimales au regard de la perte de la valeur nutritionnelle de nos aliments, de l'évolution de nos habitudes de vie ? La présence croissante de polluants dans notre environnement peut-elle interagir avec cet élément ?

Ainsi, j'ai été confronté et donc sensibilisé professionnellement à la situation de patientes relatant leur désarroi face aux difficultés d'apprentissage et de concentration que rencontraient leurs enfants lors des premières années de vie. Je n'ai pu m'empêcher de faire un lien entre leur statut iodé, et thyroïdien de façon générale, en période péri conceptionnelle et les difficultés énoncées.

L'OMS a classifié, récemment, la France comme pays présentant une population de femmes enceintes insuffisamment supplémentées en iode avec une moyenne d'iode urinaire (IU) à 65 µg/l. Selon l'étude SUVIMAX, 3,3% des femmes présentent une hypothyroïdie frustrée (13), dont l'étiologie principale est l'apport insuffisant en iode. Par ailleurs, il est bien établi que le risque de développer une hypothyroïdie clinique ou frustrée pendant la grossesse est multiplié par 6 chez les femmes présentant des antécédents de dysthyroïdie personnelle ou familiale (14).

Alors que les conséquences délétères d'une carence sévère sont bien documentées, l'intérêt des scientifiques pour les effets d'une carence iodée de type faible à modérée est grandissant depuis les années 2000. Cette carence plus frustrée semble incriminée dans de subtils effets négatifs sur la cognition et les performances scolaires même pour des carences en iode de type faible à modérée pendant la grossesse (15). Indubitablement, ces effets sont moins spectaculaires que ceux des carences sévères mais les enjeux restent cruciaux en termes de santé publique. Rapportées à l'échelle de la population d'un pays, elles peuvent expliquer en partie la baisse insidieuse du QI dans les sociétés modernes et présenteraient ainsi un réel problème de développement socioéconomique.

En France, et ailleurs dans le monde, les discussions restent engagées entre experts sur la pertinence d'une supplémentation systématique en iode et d'un dépistage organisé des dysthyroïdies péri conceptionnelles induites par une insuffisance d'apport iodé. Ces questions font débat et les recommandations qui existent sur le sujet commencent à dater.

Dans le cadre d'une approche globale, plusieurs compétences génériques pourraient être mise en œuvre, notamment, axées sur la prévention, le dépistage et le traitement des carences iodées modérées et des hypothyroïdies frustrées en soins primaires.

Dans cette étude, nous choisissons de passer en revue l'état d'avancement des connaissances sur l'iode ; élément minéral identifié de façon précoce par les découvreurs de la première heure comme déterminant dans la formation du système nerveux central (SNC), en particulier dans la période prénatale.

L'objectif principal de cette revue de la littérature est de déterminer le bénéfice cognitif chez l'enfant d'une supplémentation iodée péri conceptionnelle en zone de carence faible à modérée. Cet objectif est traité dans la partie matériel et résultat au travers d'une revue de la littérature ciblée.

L'objectif secondaire est de proposer un protocole à destination des professionnels de santé en soins primaires, d'aide à la décision en termes de prévention, de dépistage et de traitement des hypothyroïdies maternelles frustrées d'origine carencielle en iode en péri conceptionnel. Un focus tout particulier prendra en compte les facteurs environnementaux pouvant être à l'origine d'hypothyroïdies maternelles en zone de carence iodée dite faible à modérée.

Généralités

I. Préambule

Faisant l'objet de nombreuses controverses depuis l'Antiquité, la définition de l'intelligence connaît une évolution selon les époques et les auteurs.

En terme philosophique, elle est la capacité d'un être humain à raisonner et à produire de la réflexion ainsi qu'une pensée élaborée. Elle s'oppose de fait à l'instinct primaire (16). De façon plus abrupte, elle est définie par le LAROUSSE français comme étant l'ensemble des fonctions mentales ayant pour objet la connaissance conceptuelle et rationnelle. Cela se traduit par la capacité d'adaptation de l'humain aux différentes situations par des moyens d'actions mis en place en fonction des circonstances. Cette définition contemporaine prend probablement ses sources dans les textes des philosophes de la Grèce Antique qui définissaient l'Intelligence comme étant : La capacité à s'échapper d'une situation de danger ou de stress en élaborant un schéma d'action lié au niveau de la perception (16). Aristote traite de l'aptitude de l'Homme à développer ce que l'on appelle l'intelligence productive dans un environnement cosmique, et faire passer l'esprit d'un statut d'intellect passif à celui d'*intellectus in habitus* (16). Cet esprit serait à l'origine des différentes œuvres architecturales, scientifiques, artistiques et d'une façon plus générale : civilisationnelle.

En France, au début du 20^{ème} siècle, cette thématique motive des recherches à la frontière entre médecine, psychologie et sociologie. Alfred Binet, sociologue et psychologue et Théodore Simon, interne de psychiatrie mettent au point un outil de mesure de l'intelligence humaine : l'échelle métrique de l'intelligence. Cet outil sera révisé à plusieurs reprises en France et en Amérique du Nord donnant naissance à différents tests et échelles : Test de quotient intellectuel (QI) en 1905, Nouvelle échelle métrique de l'intelligence (NEMI) en 1966, NEMI 2 en 2006, l'échelle Stanford-Binet en 1916 aux USA et le *Wechsler Intelligence Scale for Children* (WISC) en 1949 puis 2014 pour la 5^{ème} version. L'objectif de ces tests est de permettre une comparaison des performances intellectuelles touchant un maximum de domaines (17). On comprend dès lors que la perception de l'intelligence est culturelle.

Nous nous concentrons dans cette thèse à l'évaluation occidentale et notamment française de l'intelligence chez l'enfant, qui est largement corrélée aux capacités scolaires.

II. Déclin du Quotient Intellectuel (QI)

Le 20^{ème} siècle fut marqué par une progression du QI des populations mondiales connue sous l'effet Flynn (5, 18-21). James R. Flynn, chercheur Néo-Zélandais explique cette hausse par l'amélioration des conditions socioéconomiques, éducatives et sanitaires des populations (18, 19). Typiquement, il estimait le gain de QI à environ 3 points par décennie (15). Cependant, Flynn lui-même ainsi que d'autres auteurs, rapportaient une stagnation de la progression du QI à partir des années 1980 connue sous le terme de *Flynn negative effect* (22, 23) (**Figure 01**).

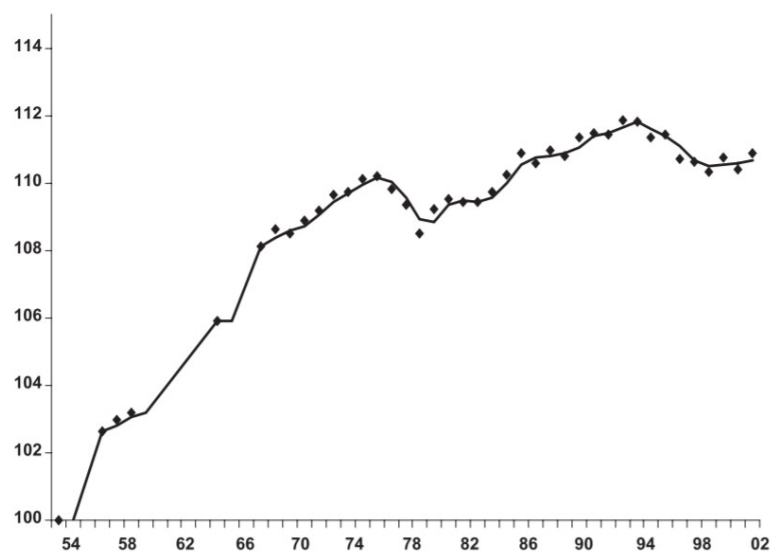


Figure 01 : Evolution du Quotient intellectuel (QI) en population norvégienne depuis 1954. QI en ordonnée par année en abscisse chez une population Norvégienne (22, 23).

De façon alarmante, depuis 30 ans, des données épidémiologiques, cliniques et économiques attestent d'une diminution du QI touchant principalement les pays industrialisés (12, 23) tels que la Norvège (23), l'Australie (24), le Danemark (9), l'Angleterre (8, 25), la Suède (26) la Hollande (27) ou encore la Finlande (28). Une étude récente, entreprise par deux économistes norvégiens, faisait sensation lors de sa publication en 2018, car estimant une perte annuelle de 0,33 point du QI sur une population norvégienne de 736 808 individus (3) (**Figure 02**).

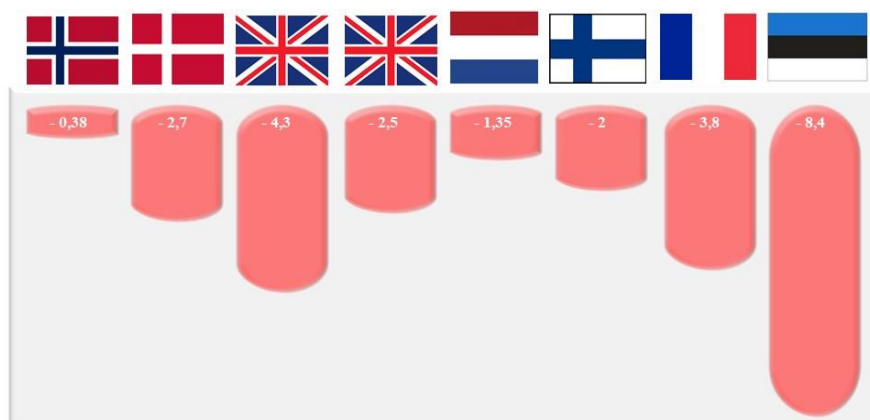


Figure 02 : Déclin du quotient intellectuel (QI) ou *Flynn negative effect* dans plusieurs pays européens. Entre 1996 et 2002 en Norvège (23), entre 1998 et 2003-4 au Danemark (9), entre 1975 et 2003 (8) ainsi qu'entre 1976 et 2005 (25) en Angleterre, puis entre 1975 et 2005 au Pays Bas (27), entre 1998 et 2009 en Finlande (28), entre 1999 et 2008-9 en France (12) et entre 2001/2005 et 2012 en Estonie (9). Adapté de l'étude de Dutton et al, 2016.

En France, des données sur 79 sujets, montraient un déclin de 3,8 points de QI entre 1999 et 2008-2009 (12). Outre cela, cette dernière étude fait écho aux appels du début du siècle, des penseurs, intellectuels, linguistes ainsi qu'à des rapports associatifs et étatiques, alertant sur les difficultés que rencontrent les nouvelles générations en milieu scolaire dans notre pays (1, 4, 7, 29). Si l'on prend pour exemple la langue qui est l'outil de base de la pensée, on constate qu'elle est de plus en plus réduite à un langage simplifié pauvre en syntaxe élémentaire. Alain BENTOLILA, linguiste et professeur des universités de Paris 5 Sorbonne parle de "brouillard sémantique" (2). Subséquemment, la réduction du vocabulaire et le déficit lexical ont pour conséquence d'empêcher l'enfant ou l'adolescent d'élaborer un raisonnement complexe et subtil ou de produire une pensée critique (2, 4, 30). Quant à l'orthographe, celle-ci semble en déroute depuis les réformes des années 1980 (1, 4, 29, 31). En 2000, l'association Sauver Les Lettres a fait repasser à 2300 élèves de seconde générale ou technologique une dictée donnée en 1988 au brevet des collèges : 28% des élèves ont obtenu la note de zéro. En 2004 l'expérience fut réitérée et les résultats furent sans appel : le pourcentage passa à 56% chez des élèves soumis aux mêmes critères de notation (32).

Globalement, ces observations sont confirmées au niveau international. En effet, une enquête en 2000 de l'OCDE sous l'égide de *Statistique Canada* et *l'Educational Testing Service of Princeton* (New Jersey, USA) menait la première évaluation comparative, à grande échelle, classant les capacités en littératie (c'est-à-dire l'aptitude à comprendre et utiliser l'information écrite dans la vie quotidienne) des adultes en 4 niveaux. Elle révéla que 62% des jeunes, de 16-26 ans, issus de 7 pays anglophones et francophones, étaient associés à un niveau de littératie de type niveau 1 ou 2. C'est-à-dire, correspondant, respectivement soit à un niveau très faible, soit à un niveau permettant d'élaborer des tâches peu complexes répondant aux exigences quotidiennes de la littératie mais ne permettant pas d'intégrer de nouvelles compétences professionnelles. Alors qu'elle avait participé à l'élaboration de cette étude, la France se désengagea précipitamment du projet empêchant la publication des données en concluant à des problèmes d'ordre méthodologique (31).

De manière plus générale, nos sociétés modernes évaluent les capacités cognitives des enfants par leurs capacités scolaires, élément considéré déterminant pour leur réussite socio-économique future. Et les difficultés en littératie semblent corrélées plus globalement avec des difficultés plus larges d'apprentissage (langage, mémoire, calcul...) (33, 34).

III. Les raisons du déclin cognitif : De nombreuses pistes

Devant ce constat, des scientifiques de tous horizons, se sont penchés sur la question et des efforts considérables durant les dernières décennies de recherches ont permis d'incriminer un certain nombre de facteurs pouvant être à l'origine du déclin cognitif. Ces facteurs seraient de nature génétique, comportementale ou environnementale. Ils font partie d'un scénario complexe d'exposition et d'influence sur la formation et la plasticité de notre SNC à différents stades de vie (**Figure 03**).

Tout d'abord, des scientifiques pointent du doigt l'influence négative de la profusion d'écrans dans notre environnement sur nos capacités cognitives. Il s'agit d'un "véritable tsunami numérique" notamment chez les enfants. Un certain nombre d'études sur le sujet montrent un lien, de plus en plus évident, avec les difficultés que rencontrent les nouvelles générations à l'école. Dans son livre *TV Lobotomie*, le neuroscientifique Michel DESMURGET, regroupe un corpus considérable d'études démontrant incontestablement les conséquences de l'exposition à la télévision sur

l'affaissement du niveau scolaire et cognitif, les troubles de l'attention et d'hyperactivité, la désocialisation ainsi que les phénomènes de violences traversant notre société (35-37).

D'autres scientifiques incriminent la pollution chimique de notre environnement et de notre alimentation, notamment par le biais des perturbateurs endocriniens (PE). Ils apportent des données de plus en plus alarmantes sur l'impact délétère des polluants sur les processus cognitifs que ce soit chez les animaux (38, 39) ou chez l'humain (40-42). Le plastique fait particulièrement l'objet de beaucoup d'attention car très abondant dans l'environnement et se retrouvant même sous forme de micro ou nano particules dans notre organisme (40-42).

En dernier lieu, la standardisation des fruits et légumes par l'industrie agroalimentaire et les processus de conservation ont fait perdre une bonne partie de leurs nutriments, vitamines et minéraux (43). On estime ainsi, la perte de nutriments, et autres oligoéléments, entre 5 et 40%, en comparaison avec les tables nutritionnelles des années 1950 à 1999 (43).

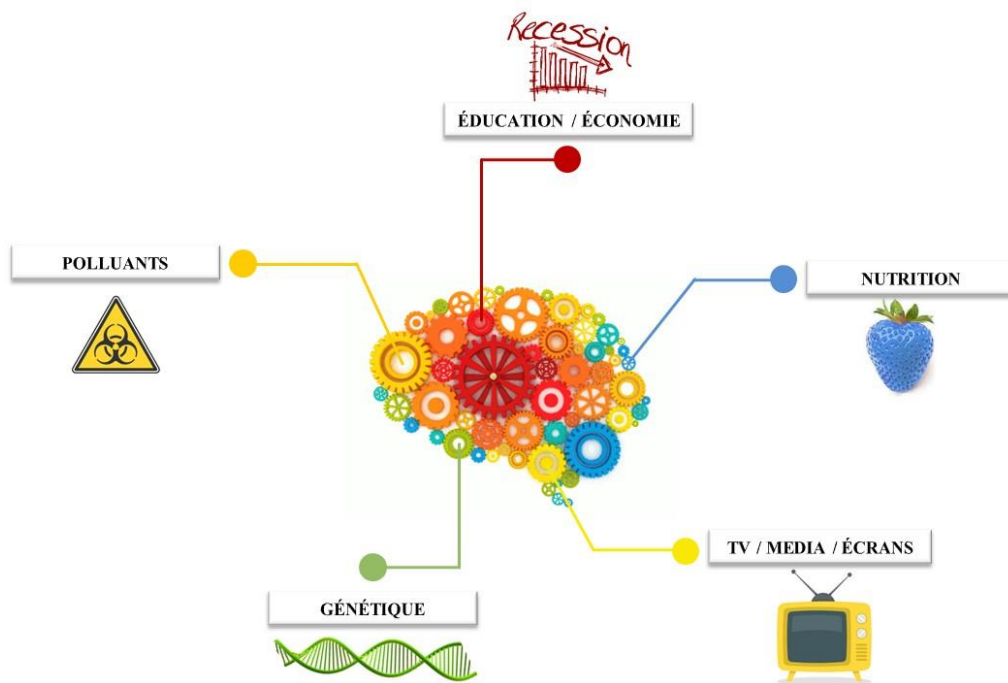


Figure 03 : Les principaux facteurs pouvant être impliqués dans le déclin du QI (1-9)

IV. Petite histoire de l'iode et du crétinisme

IV.1. Historique

L'avènement de l'air industrielle puis de la révolution agraire initiée par le plan Marshall à la sortie de la 2^{ème} guerre mondiale ont permis d'accéder à un statut nutritionnel jamais égalé auparavant sur le vieux continent. Cette dynamique est également due au développement économique et à un meilleur maillage du réseau routier et ferroviaire permettant d'acheminer les denrées alimentaires de façon régulière dans les régions les plus recluses. Ainsi, l'évolution du QI décrite par Flynn au siècle passé coïncide à l'accès des populations à ce statut nutritionnel privilégié ; conséquence d'un développement socioéconomique, prolongé par la période des Trente Glorieuses. De ce fait, de nombreuses études se sont penchées sur le rôle physiologique dans les processus de développement cognitif, des micro et macro nutriments, désormais accessibles à une large partie de la population.

Découvert en 1811 par un Français, Bertrand Courtois, l'iode est l'un des éléments qui a le plus retenu l'attention des chercheurs car sa carence engendre une maladie désignée sous le nom de crétinisme ; terme considéré comme médical jusqu'au début du siècle passé. Les sujets présentaient un goitre volumineux, une petite taille, un front large, et un déficit intellectuel pouvant être de léger à sévère (**Figure 04**).



Figure 04 : Sculpture en bois d'un personnage avec un goitre volumineux (10)

En 1819, la teinture d'iode fut utilisée lors d'un premier essai en Suisse par le Dr Jean-François COINDET qui remarqua une diminution du volume du goitre chez quelques sujets (44). Par ailleurs, les Alpes faisaient partie de la région endémique de France qui présentait la plus forte prévalence. Désormais péjorative, car stigmatisant la population d'une région, l'expression crétin des Alpes fut longtemps ancrée dans le langage populaire et faisait partie des insultes favorites d'un certain capitaine Haddock. Actuellement, on parle de syndrome de carence congénitale en iode. En effet, un lien a pu se faire entre la prévalence du crétinisme et du goitre dans des régions du monde dont le sol est pauvre en iode. Ces terres ont été cartographiées et constituent ce qu'on désigne par la ceinture du goitre. A noter, que l'iode diffère de tous les autres éléments car il est requis par l'organisme humain mais pas par le métabolisme de la plante. Ainsi sa quantité est déterminée par sa présence dans le sol et son absorption ne se fait que de façon passive par la plante. De ce fait, il n'existe pas d'étude sur les changements historiques de la concentration d'iode dans les légumes que nous consommons (échange de mail, le 29/07/2021, avec Pr Donald R. DAVIS, spécialiste mondial du déclin de la valeur nutritive des fruits et légumes, Université du Texas, USA). L'océan et les sédiments des fonds marins composent le réservoir principal d'iode, essentiellement sous forme iodate et iodure (45). Les algues et le phytoplancton présents en abondance en zones côtières possèdent le matériel enzymatique nécessaire d'une part à la capture des iodures dans l'eau de mer, mais aussi à l'émission des composés volatiles iodés par mécanismes de défense (46). C'est donc naturellement, que les fruits de mer, les algues, les animaux marins et les produits de l'aquaculture sont la principale source alimentaire d'iode pour l'homme (47). On en retrouve également en ordre décroissant de concentration dans les viandes rouges, les œufs et les produits laitiers, les fruits et légumes ainsi que les céréales (47, 48). Les produits carnés et laitiers représentent une source non négligeable en iode car l'alimentation du bétail fait l'objet d'une supplémentation iodée en France et dans de nombreux pays européens (49, 50).

IV.2. Recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

En conséquence du lien établi entre crétinisme et l'élément iode, l'OMS a toujours considéré la prévention vis-à-vis de la carence iodée comme étant une cause mondiale de grande ampleur (47). Sur ses recommandations qui ont débuté en 1952, la législation de 98 pays a mis en place la supplémentation iodée intégrée au sel de table. Cela a eu pour conséquence la réduction du nombre de pays classifiés comme zones déficientes en iode et d'intégrer le statut de zones présentant une carence modérée. Cependant depuis les années 2000, dans leur dernier rapport, les experts de l'OMS ciblent particulièrement la population de femmes enceintes ou allaitantes des pays présentant une carence modérée en iode, qu'ils estiment insuffisamment supplémentées (51).

L'OMS préconise des apports journaliers en iode de l'ordre de 250 $\mu\text{g}/\text{j}$ chez cette population (47, 52). Beaucoup de pays, dont la France, présentent un statut iodique des femmes enceintes considéré comme insuffisant, c'est-à-dire inférieur à 150 $\mu\text{g}/\text{jour}$ d'iode urinaire (IU) (53-56). C'est le cas de 50 à 92% des femmes enceintes dans plusieurs pays européens (57). De façon remarquable, le statut iodique ne semble pas en lien avec le niveau de développement économique chiffré en PIB. De nombreux pays dits industrialisés, c'est-à-dire, quasiment toute l'Europe, les USA et donc la France, se retrouvent en zone d'apport iodé insuffisant chez la femme enceinte (**Figure 05**).

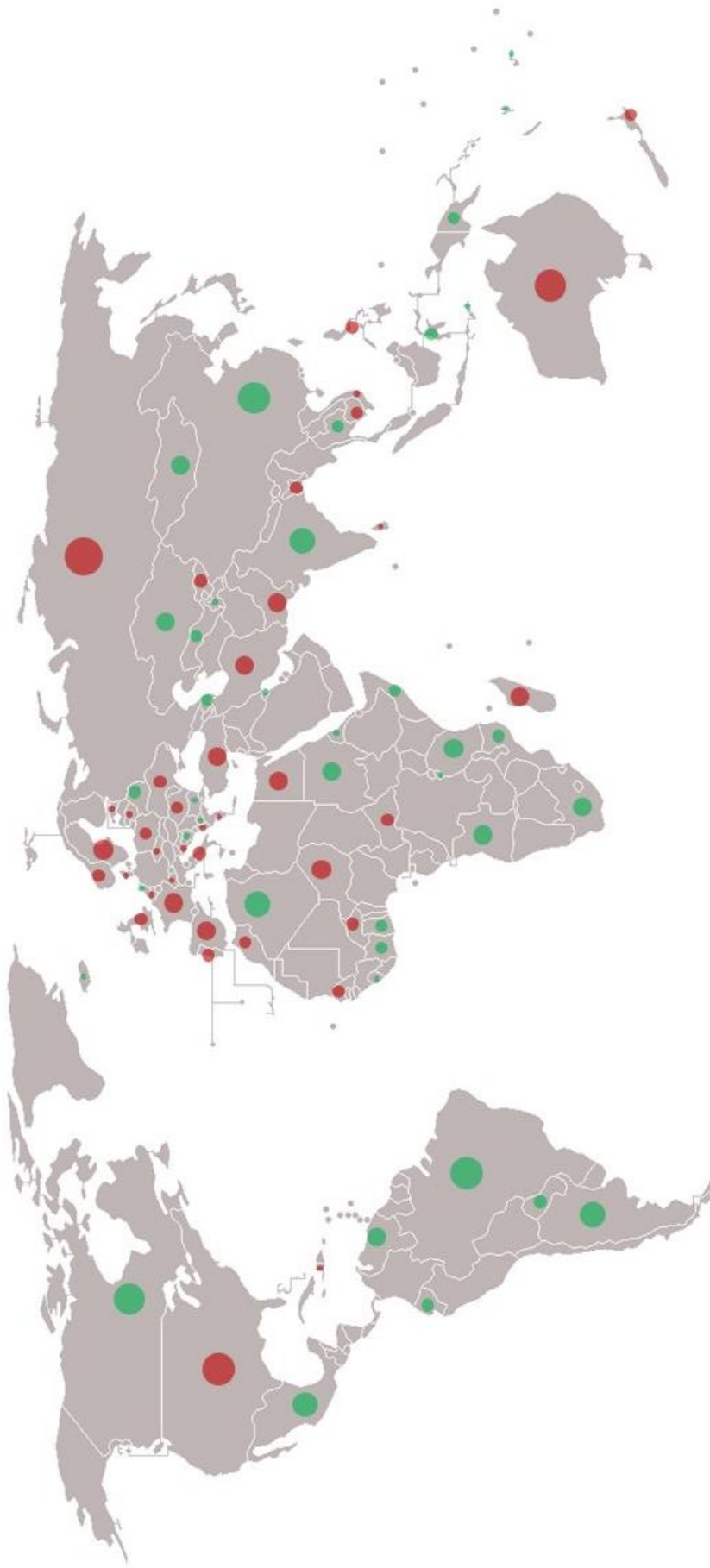


Figure 05 : Répartition géographique des pays selon leur classification en iode : Insuffisants (● <math>< 150 \mu\text{g}/\text{l}</math> d'iode urinaire) ou adéquats (● $> 150 \mu\text{g}/\text{l}$ d'iode urinaire) chez la femme enceinte. Graphique adapté du poster de Gizak 2017 et des dernières données, mises à jour en juin 2021, sur les bases de l'OMS disponible sur <https://www.ign.org/scorecard.htm>.

V. Iode, hormones thyroïdiennes (HT) et neurodéveloppement au cours de la grossesse

V.1. Généralités sur l'iode et les hormones thyroïdiennes

L'iode est un élément indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes (HT). La thyroïde concentre la principale réserve d'iode dans notre organisme à hauteur de 70 à 80% (58). En cas de variation d'apport, cette réserve est suffisante pour maintenir un état d'euthyroïdie pendant deux mois (59). La glande thyroïde est source de l'hormone thyroxine (T4) qui est convertie par l'enzyme deiodinase, en dehors du tissu thyroïdien, en hormone tri-iodothyronine (T3) (60). Cette dernière est considérée comme la forme active. Elle est également produite directement par la glande thyroïde à hauteur de 20% (59).

La T3 et la T4 exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion hypophysaire de la *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH), elle-même synthétisée par la glande hypophyse antérieure et la *Thyroïde Releasing Hormone* (TRH) synthétisée au sein de l'hypothalamus (**Figure 06**). Les HT se retrouvent soit stockées dans la glande thyroïde soit à l'état libre dans la circulation sanguine (59, 60).

La *Thyroid Binding Globulin* (TBG), ainsi que l'albumine dans une moindre mesure, sont considérées comme les principaux transporteurs des HT (59, 60).

Les HT sont essentielles à la croissance, au métabolisme, au développement neurologique et à la fonction cardiaque. Elles se lient à des récepteurs présents dans de nombreux tissus incluant le SNC, le cœur, le foie, la glande hypothalamo-hypophysaire. Elles agissent en potentialisant l'effet des catécholamines, le catabolisme des carbohydrates, des lipides et des protéines ainsi que l'augmentation de la consommation d'oxygène dans les tissus (59).

V.2. Physiologie des hormones thyroïdiennes en cours de grossesse

Au premier trimestre d'une grossesse normale, la TSH est abaissée et la T4 libre souvent à la limite supérieure de la normale (11, 60, 61). Dans un second temps, alors que la TSH se normalise, la T4 libre peut baisser et rester basse durant toute la durée de la grossesse (11, 60, 61). La thyroïde s'adapte en augmentant la production d'HT sous l'impulsion des estrogènes et de l'HCG sous couvert de réserves iodées suffisantes (**Figure 07**) (11, 61). Ainsi, les concentrations en T3 et T4 augmentent à hauteur de 30 à 100% en comparaison à la période pré conceptionnelle (60).

Dans le cas d'apports iodés carenciels et dans un contexte de clairance métabolique et rénale augmentée des HT (11, 62), il n'est pas rare que les femmes enceintes se retrouvent en état d'hypothyroïdie dite frustrée. On utilise également dans la littérature les termes d'hypothyroïdie asymptomatique, occulte, infra-clinique ou encore sub-clinique (11, 63). L'hypothyroïdie frustrée peut être modérée ou sévère, c'est-à-dire déterminée par des taux de TSH entre 4,5-10 mUI/L ou supérieur à 10mUI/L, respectivement (64). *L'American Thyroid Association* utilise l'intervalle de 2,5-10 mUI/L pour définir l'hypothyroïdie frustrée à type modérée (63). Dans sa définition le taux d'hormone T4 circulante doit être dans la norme (11, 63, 64).

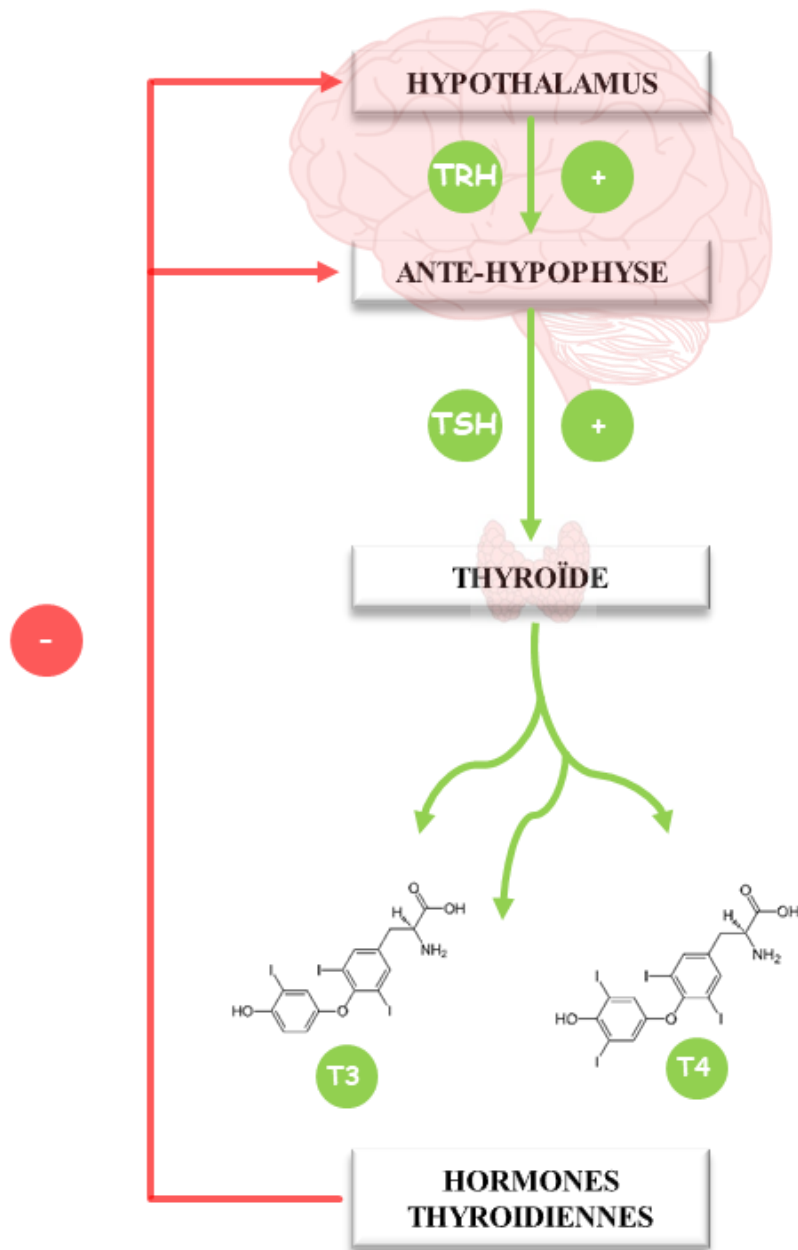


Figure 06 : Représentation schématique du rôle des hormones thyroïdiennes (HT) sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. La sécrétion d'HT est stimulée (●) par la *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) produite dans l'anté-hypophyse, elle-même stimulée par la *Thyroid Releasing Hormone* (TRH) produite dans l'hypothalamus. La thyroïde est source de l'hormone thyroxine (T4) qui est convertie en dehors du tissu thyroïdien, en sa forme active tri-iodothyronine (T3). Les HT exercent un rétrocontrôle négatif (●) sur la sécrétion hypophysaire de la TSH et la sécrétion hypothalamique de la TRH.

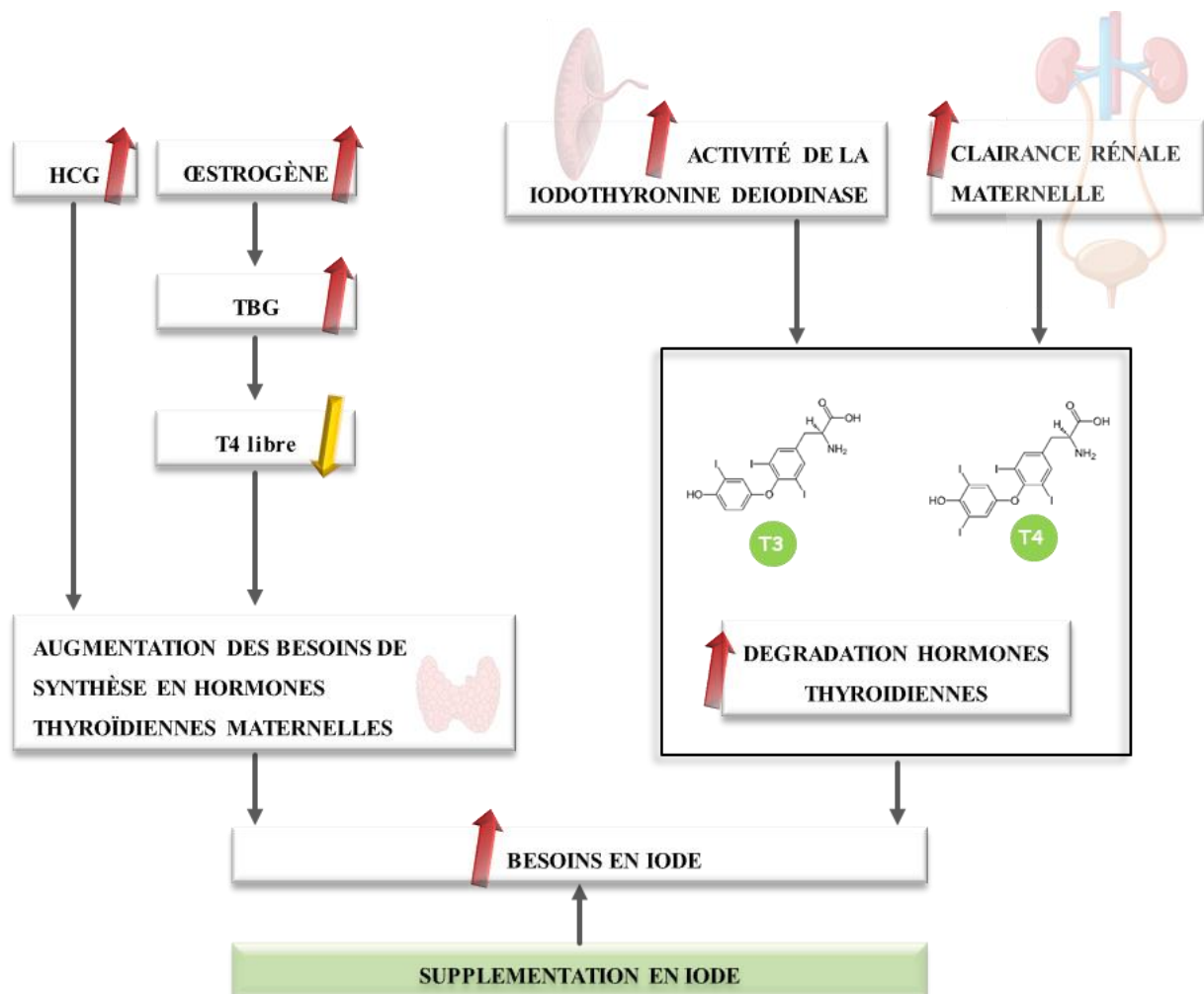


Figure 07 : Représentation schématique des changements physiologiques inhérents à la fonction thyroïdienne pendant la grossesse. Plusieurs facteurs peuvent intervenir dans l'augmentation des besoins en iode durant la grossesse. Notamment, l'augmentation de synthèse des hormones de grossesse que sont les œstrogènes et les HCG qui stimulent la production d'hormones thyroïdiennes (HT). Par ailleurs, la physiologie de la grossesse est marquée par un métabolisme et une clairance rénale accrus impliquant un recours important aux HT et une augmentation de leur *turnover* de dégradation. Ceci a pour conséquence la nécessité d'une augmentation des apports exogènes en iode. HCG : *human chorionic gonadotropin*, TBG : *thyroxine-binding globulin*, T4 : *Thyroxin*. Adaptée de l'article de Budenhofen 2013 (11).

V.3. L'iode, élément crucial du neurodéveloppement

L'iode est l'élément central de la synthèse des HT (59). Outre leurs rôles métabolique, osseux et cardiaque, les HT sont indispensables dans les processus de développement du SNC, notamment dans le cycle cellulaire, la synaptogenèse, la myélinisation ainsi que la migration et la plasticité neuronale (15, 65-70).

En particulier, des études chez le rongeur ont permis d'identifier des transporteurs spécifiques des hormones T3 et T4 vers le SNC. Ainsi, la T4 est convertie en T3 dans les cellules gliales, dans les neurones et oligodendrocytes en cours de maturation de la phase fœtale tardive jusqu'à 4 semaines après la naissance (71). Elles interviennent principalement dans la migration neuronale dans les cortex cérébral et cérébelleux ainsi que dans la différenciation des cellules gliales (72). Leur déficit s'exprime par une mauvaise cyto-architecture corticale et hippocampique ainsi qu'une distribution désordonnée des connexions inter hémisphériques (73).

En général, les HT exercent soit une action directe sur le cerveau soit indirecte au travers de nombreux récepteurs et gènes activés. Cette action est surtout visible chez le rat en période post natale immédiate durant laquelle le cerveau présente une sensibilité élevée aux HT et qui pourrait être équivalente au 2^{ème} trimestre de grossesse chez la femme en termes de neurodéveloppement du fœtus (71).

V.4. La supplémentation iodée et l'éradication du crétinisme

L'apport iodé est donc particulièrement primordial lors de la grossesse et des deux premières années de vie. Les conséquences néfastes d'une carence iodée sur le QI, ont été rapportées dans plusieurs études sous le terme de crétinisme (74-76). Il s'agit le plus souvent de difficultés à l'apprentissage, de pathologies sensori-motrices et des difficultés à l'acquisition du langage dans les formes sévères (15, 67, 74).

Plusieurs études ont montré que la supplémentation en iode en zone endémique de goitre et de crétinisme permet d'améliorer considérablement les fonctions psycho motrices et de réduire les risques d'atteintes cognitives. En particulier, lorsque cette supplémentation intervient en période pré-conceptionnelle. On observe ainsi, une amélioration de l'activité psychomotrice chez les enfants issus de cohortes de Papouasie Nouvelle Guinée (77, 78), du ZAIRE (35) et de l'Equateur (79), et dont les mères ont bénéficié d'une supplémentation iodée avant la grossesse. De façon similaire, les scores de QI chez des enfants chinois de 7 ans sont plus importants chez les mères ayant reçu l'apport en iode avant le troisième trimestre comparé au groupe de mères l'ayant reçu en fin de grossesse ou après la naissance (79).

Ainsi, l'apport exogène en iode a permis de lutter contre l'incidence du crétinisme endémique dans plusieurs régions du monde. Cependant, notre environnement et nos habitudes alimentaires changent. L'apport d'iode tel qu'il a été pensé dans les années 1950 par le biais de la supplémentation universelle, est-il en adéquation avec notre mode de vie actuel ?

V.5. Nécessité d'un statut normo-iodé en période pré conceptionnelle

Chez l'Homme, La fenêtre temporelle d'action des HT aux différents stades de vie in utéro détermine sa force d'impact sur le neurodéveloppement bien après la naissance (68, 69).

Des études montrent qu'un déficit en HT pendant les stades précoces de la vie fœtale prédit la sévérité des effets délétères neurologiques (68, 69). Par exemple, une supplémentation en iode dans une région endémique de crétinisme, durant le premier et le deuxième trimestre de grossesse, améliore le statut neurologique mesuré par le périmètre crânien et les tests psychomoteurs chez des enfants suivis jusqu'à l'âge de 3 ans. Alors que l'apport tardif de l'iode au troisième trimestre ou après la naissance montrent, respectivement, une faible voire une absence d'amélioration comparé aux enfants non supplémentés (80). Ces données ne sont guère surprenantes et déjà en accord avec la revue de Man résumant les travaux des années 1960 : Il rapportait que la période de grossesse entre 12 et 29 semaines est particulièrement sensible à l'hypothyroïdie qui peut affecter la formation du cortex visuel et moteur (76). Il est intéressant de constater que la supplémentation tardive en Lévothyroxine (T4 libre) dans 2 cohortes distinctes, l'une à partir de la 13^{ème} (+3 jours) (81) et l'autre à partir de la 20^{ème} (82) semaine gestationnelle, ne montre pas d'amélioration des scores de QI chez les enfants de 3 et 5 ans, respectivement, issus de mères considérées en hypothyroxinémie.

En effet, lors du premier trimestre de vie, la circulation d'hormones T3 et T4 est exclusivement d'origine maternelle (83). Or, dès la 8^{ème} semaine d'aménorrhée (SA), on note la présence de récepteurs aux HT à type TR- α et TR- β dans le cerveau fœtal dont la présence augmente jusqu'à la 18^{ème} SA (84, 85).

A la lumière de ces quelques exemples, la nécessité d'un statut en iode optimal et l'absence de dysthyroïdie, même à l'état subclinique, au cours de la grossesse devraient être anticipés. Il incombe aux professionnels de santé en soins primaires qu'ils soient médecins généralistes, sages femmes, gynécologues... d'être particulièrement attentifs au régime alimentaire, à l'environnement, à l'origine géographique et aux antécédents de dysthyroïdie chez les patientes qui ont un projet de grossesse formulé. D'autant plus que ces corrections peuvent nécessiter un laps de temps important avant de retrouver un statut thyroïdien optimal.

VI. Carence en iode, hormones thyroïdiennes, facteurs environnementaux et mode de vie :

Un équilibre complexe

Comme vu précédemment, un apport optimal en quantité d'iode est crucial dans la synthèse des HT et joue un rôle protecteur du système nerveux central. Il permet aussi de dresser une barrière aux différents perturbateurs endocriniens (PE) qui peuvent se substituer aux HT dans la glande thyroïdienne. Une carence iodée même modérée est responsable de l'incrustation d'éléments étrangers à la thyroïde.

Par ailleurs, un rapport de l'OMS fait référence à près de 800 substances pouvant interférer avec le système endocrinien notamment la thyroïde (42). Ces substances sont principalement issues de l'industrie pétrochimique (42) mais peuvent aussi être d'origine alimentaire.

VI.1. Pollution environnementale dans un contexte de carence en iode

De plus en plus de rapports alertent sur la saturation de l'environnement humain par les PE (86) : Pesticides dans les aliments, polluants de l'industrie pétrochimique dans l'eau potable, retardateur de flamme dans nos canapés, intoxication tabagique active ou passive, on en retrouve même dans les glaciers de l'antarctique ! (42, 86).

Liste non exhaustive, on retrouve : les polychlorobiphényle (PCB), les polybromobiphényles (PBB), les éthers de polybromodiphényle (PBDE) (Les PBB et les PBDE sont des retardateurs de flammes toujours autorisés par la convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants), les phtalates, le Bisphénol A (BPA), (Les phtalates et le BPA sont largement utilisés dans le packaging, la cosmétique et les jouets pour enfants), les perchlorates, les pesticides, les nitrates et les métaux lourds. Du fait de leurs structures similaires aux HT, ils interfèrent avec la voie de signalisation de la glande thyroïdienne (87-89). Par exemple, des études, in vitro ainsi que chez le rat, montrent que les PCB (88, 90, 91), les PBB (92, 93), le BPA (94), les perchlorates (95) et le plomb (93) affectent la capacité de captation de l'iode par la thyroïde. Le BPA inhibe également l'activité de la thyroperoxydase (TPO) et altère l'expression des gènes codants pour les protéines impliquées dans la synthèse des HT (96). Les pesticides altèrent de façon générale la fonction de la glande thyroïde (88, 97) et agissent sur le métabolisme de production des HT (97, 98).

En France, la région Bourgogne-Franche-Comté est considérée comme zone vulnérable par le ministère de l'agriculture en termes de pollution aux nitrates. Des données épidémiologiques attestent d'un risque accru d'hypothyroïdie chez des populations consommant des eaux contaminées aux nitrates (99, 100). Les femmes enceintes en sont particulièrement vulnérables selon les derniers rapports.

Aussi, on recense au niveau mondial, ces cinquante dernières années, 4 accidents nucléaires majeurs à libération d'iode radioactif : à *Windscale* (Grande-Bretagne 1957), *Three Mile Island* (Etats-Unis, 1979), *Tchernobyl* (ex-URSS, 1986) et *Fukushima* (2011). L'accident de *Tchernobyl* étant associé à une progression d'un facteur 10 à 100 des dysthyroïdies et de cancer de la thyroïde dans les régions les plus exposées (101). Néanmoins, la réglementation française prévoit la distribution de pastilles d'iode dans les bâtiments publics ainsi que les foyers se situant dans un rayon de 10 km autour des sites de réacteurs nucléaires (102). La prise d'iode sous forme de pastille y est recommandée sur décision des pouvoirs publics à partir du seuil de 100 mSv (102). Les posologies d'iodure de potassium en cas d'évènement nucléaire sont de 130 mg pour les plus de 12 ans, 65 mg pour les enfants de 3 à 12 ans et 32,5 mg pour les 0-3 ans (102).

Par ailleurs, la notion de dose cumulative et d'exposition simultanée aux divers polluants est de plus en plus prise en considération par le milieu scientifique depuis les années 2000. Elle remet en cause les barèmes et les seuils établis par les autorités sanitaires concernant tel ou tel PE car les effets de ces derniers sur l'organisme ont été étudiés de façon isolée. Or les scientifiques alertent que l'organisme étant exposé de façon simultanée à une myriade de polluants, les conséquences sur les systèmes endocriniens peuvent s'additionner. La compréhension de mécanismes physiopathologiques des dysthyroïdies induites par une exposition simultanée aux polluants s'annonce donc complexe. A notre connaissance, les expérimentations actuelles sur le sujet se limitent à l'animal. Chez l'Homme, rares sont les preuves épidémiologiques faisant un lien de cause à effet entre les PE et les dysthyroïdies. En particulier durant les stades sensibles du neurodéveloppement en cours de grossesse et en période post-natale où le besoin en iode est accru. Néanmoins, des associations existent entre certains polluants et le métabolisme de l'iode.

Une étude américaine portant sur 212 enfants exposés in utero au PCB, montrait une diminution générale du QI, des niveaux de vocabulaire et d'attention et des déficits des processus de mémorisation à l'âge de 11 ans (103). Or l'exposition aux PCB in utero est liée à une réduction de la concentration plasmatique en HT (104, 105) nécessaire à la prolifération neuronale et gliale ainsi qu'au processus de différenciation (59, 106-108). Des constatations similaires dans une étude prospective à Séoul sont rapportées également (109). Des nourrissons de 6 mois ont un degré de réponse aux tests psychométriques corrélés négativement au taux de phtalates mesurés chez leur mère pendant la grossesse (109). Les phtalates sont les produits chimiques les plus produits dans le monde et les plus répandus dans le packaging, le plastique et les objets du quotidien. Ils exercent un effet antagoniste à l'action des HT (110, 111).

VI.2. L'alimentation peut-elle aggraver les conséquences de la carence en iode ?

Le soja est l'aliment le plus abordé en littérature scientifique. L'interférence avec la fonction thyroïdienne reste un sujet préoccupant pour les autorités sanitaires des pays comme la Chine où cet ingrédient est prépondérant dans la culture culinaire. L'isoflavone, une substance de la sous-classe des flavonoïdes, est connue pour son effet goitrogénique. Elle inhibe l'enzyme TPO impliquée dans la synthèse des HT (112). Ingérés en quantité modérée, le soja et ses produits dérivés ne semblent pas avoir d'incidence chez l'Homme de part sa faible biodisponibilité intestinale (113). Cependant, il n'est pas exclu qu'il pourrait présenter des effets délétères chez des sujets vulnérables telles que les femmes enceintes ou les patients ayant une hypothyroïdie frustrée (87, 112, 113).

Des effets similaires sont observés avec d'autres substances présentes dans les aliments telles que les thiocyanates et la goitrine qu'on retrouve chez les crucifères regroupant le brocoli, le chou, le chou-fleur, le rutabaga et le navet (69, 114). Les thiocyanates et la goitrine réduisent et inhibent, respectivement, la recapture de l'iode par la glande thyroïde (114, 115). Les effets du régime dit méditerranéen semblent moins clairs sur la fonction thyroïdienne. Une seule étude montrait que la consommation d'huile d'olive pouvait diminuer les niveaux et hormones T3 et T4 sans altération significative de la fonction thyroïdienne (116).

De même pour la catéchine, un flavonoïde, présent dans le thé vert et noir et dont l'effet goitrogénique n'a été observé que chez le rat (117). Cependant, la caféine semble bloquer l'absorption de Lévothyroxine chez les patients en hypothyroïdie (118). Une association positive est retrouvée entre la 3,5-T2, qui est un métabolite de dégradation de la T4, ainsi que la caféine (119) et ses métabolites de dégradation comme la trigonelline (120, 121), la theophylline (119), le pyroglutamate et l'hippurate (120). Les expériences menées sur l'animal de laboratoire montreraient un effet transitoire de la caféine sur la régulation des HT par le SNC (122).

Concernant le rôle des macronutriments, la vitamine D joue un rôle pivot dans la régulation de la fonction thyroïdienne par l'intermédiaire de ses récepteurs que l'on retrouve dans la glande hypophysaire (123, 124). Il existe en général une corrélation positive entre la vitamine D et la TSH (123-125). Chez la femme enceinte, les hypothyroïdies transitoires peuvent s'exprimer par des niveaux bas de T3 et de T4 qui sont le reflet d'une carence en vitamine D qu'il conviendra de doser et de traiter selon les recommandations de certains auteurs (125). Le rôle des autres vitamines, sur les pathologies liées à la thyroïde, a été peu abordé dans la littérature scientifique chez l'Homme (126). Néanmoins, sur la base d'expérimentations sur le rat et le hamster, plusieurs

auteurs suggèrent des suppléments, en vitamines A (126, 127), B6 (126) et B12 (123, 126) ainsi qu'en vitamines C et E (128).

Le rôle déterminant des éléments minéraux, dans la synthèse des enzymes intervenant dans la fonction thyroïdienne semble faire consensus dans la littérature. C'est le cas du fer que l'on retrouve dans la viande rouge, les abats, les œufs, les légumineuses comme les lentilles et les haricots, le chocolat noir, les céréales du petit déjeuner, les olives noires, les tomates séchées, le basilic, etc., (129). Une comparaison de tables nutritionnelles des années 2000 à celles des années 1950 révèle une perte moyenne de 20% en fer dans nos légumes (43). L'exemple le plus frappant, est celui des haricots qui ont perdu 48% de leur quantité en fer en comparaison avec les hybrides cultivés actuellement (129). Or, une carence martiale peut être à l'origine d'un appauvrissement en oxygène des tissus thyroïdiens, conséquence d'une érythropoïèse inefficace. En effet, l'oxygène est nécessaire aux enzymes thyroïdiennes (130), et on retrouve ainsi des niveaux bas de TPO (130, 131) et d'hormones T3 et T4 (132) en cas d'hypoxémie tissulaire. Par ailleurs, des études sur de grandes cohortes montrent que les anémies induites par carence martiale sont corrélées à des hypothyroïdies franches (133) et frustes (134). De façon intéressante, la supplémentation en fer chez des adolescentes iraniennes avec un statut iodique déficitaire semble améliorer la biodisponibilité et l'efficacité de l'iode apportée par le sel de table (135). Les auteurs de cette étude constatent ainsi une normalisation des niveaux d'hormone T3 et T4 à l'issue de leur protocole (135). L'action synergique du fer et de l'iode sur la synthèse des HT est mise en lumière également par les auteurs d'une autre étude en Chine sur 1764 femmes au 1^{er} trimestre de grossesse (136). En effet, la carence martiale induit des niveaux élevés de TSH et de faibles taux de T4 en particulier chez les femmes carencées en iode (136).

D'autres éléments jouent un rôle prépondérant dans le métabolisme des HT. La thyroïde est considérée comme l'organe de réserve du sélénium. Cet élément provient de produits de la mer surtout le thon, le cabillaud, le maquereau, la sardine, mais aussi la viande rouge, dans les céréales, légumineuse, le jaune d'œuf, le chocolat etc., (129). Son déficit peut entraîner des hypothyroïdies auto-immunes induites (137, 138). Le zinc est apporté par une alimentation riche en lait, de produits carnés et de la mer, les abats, le sésame, l'huile de tournesol, la noix de cajou, etc, (129). Il participe à la synthèse de la TSH en jouant un rôle de cofacteur de Dio1 et de Dio2 (137). Il intègre aussi les enzymes carboxypeptidases qui convertissent la pre-TRH et pro-TRH (139) ainsi que la *zinc-finger protein*, impliquée dans la transcription des gènes de la thyroglobuline et de la TPO (140). Le cuivre (134) et le magnésium (126) rentrent dans la composition de nombreuses enzymes impliquées dans le métabolisme de la glande thyroïde. Par exemple, le cuivre est intégré dans l'enzyme superoxyde dismutase qui protège les thyrocytes du stress oxydatif (134). Les carences en cuivre (126, 134) et en magnésium (126) sont retrouvées régulièrement par dosage sanguin chez les sujets présentant des hypothyroïdies.

VI.3. Un mode de vie antinomique avec le fonctionnement de la thyroïde : Tabac, alcool, obésité, sédentarité et alimentation hypercalorique

Tout d'abord, prenons l'exemple du tabac. Une cigarette renferme environ 4000 substances toxiques parmi lesquelles on retrouve des métaux lourds (ex. plomb), des phtalates, des PCB, etc. Leurs effets sur la glande thyroïde ont fait l'objet d'un aperçu dans un précédent chapitre. Globalement, les études sur le tabac en population générale convergent vers une diminution des niveaux de TSH et une augmentation de la circulation des hormones T3 et T4 libres dans l'organisme de façon dose-dépendante (141-143). Ces données sont confortées par une récente étude de 2020 portant sur une cohorte hollandaise de 5766 individus (144). De façon intéressante, les dysthyroïdies induites par le tabac semblent aggravées chez une population déjà déficitaire en apport iodé (143). La supplémentation à posteriori en iode chez une population tabac-addict ne permet pas de corriger les niveaux d'HT (143) ce qui semble indiquer que l'imprégnation constante de l'organisme par les toxines du tabac entrave le métabolisme de l'iode. Les thiocyanates ont fait l'objet de beaucoup d'attention dans la littérature scientifique (92). Leur transformation en cyanure dans l'organisme inhibe l'action de la *thyroid-binding globulin* (TBG), qui transporte l'iode, ainsi que l'incorporation de l'iode dans la thyroglobuline (92, 145). De ce fait, la baisse de TSH observée dans les études serait plus d'origine carencielle en iode que la résultante d'un rétro contrôle par la thyroïde (92). De surcroît, l'augmentation des niveaux plasmatiques de T4 libre semble artificielle et réactionnelle à l'action des thiocyanates qui diminuent le taux circulant en TBG. Celle-ci n'est que rarement occupée à plus de 25% par l'hormone T4 ou T3 et la présence de thiocyanates dans le plasma semble encore plus diminuer ce pourcentage (92). Enfin, le sevrage tabagique permet de réduire les risques de développer des nodules thyroïdiens dits simples (146) et permet d'optimiser l'efficacité des traitements substitutifs en cas d'hypothyroïdie (141, 142).

Par ailleurs, des effets toxiques sur la thyroïde, opposés à ceux du tabac, sont observés en cas de consommation excessive d'alcool. On remarque une augmentation du volume thyroïdien ainsi qu'une augmentation des taux de TSH et une réduction d'hormone T3 circulante (144, 147). De façon intéressante, l'étude du plasma et du tissu thyroïdien chez des fœtus du second trimestre issus de mères fumeuses montre des niveaux de TSH fœtale perturbés ainsi qu'une sous régulation des facteurs de transcription GATA6 et NKX2-1 (148). En effet, GATA6 et NKX2-1 sont indispensables au bon fonctionnement de la thyroïde par leur action directe sur la retranscription des gènes ESR2 et AHR. Ces gènes contribuent à l'élaboration de la T4 fœtale au deuxième et troisième trimestre de grossesse et déterminent le volume thyroïdien à la naissance (148).

L'obésité connaît une progression épidémiologique s'inscrivant en parallèle avec les modifications environnementales et comportementales caractéristiques des sociétés modernes. La relation entre dysthyroïdie, qu'elle soit induite ou non par une carence iodée, et l'obésité est connue et n'est plus à démontrer (149). De manière extrêmement schématique les HT agissent de façon directe ou indirecte sur deux régions cérébrales que sont l'hypothalamus et le noyau du tractus solitaire (149). Elles jouent un rôle pivot en intégrant des signaux hormonaux et métaboliques du déterminisme interne de la prise alimentaire. Tout d'abord, des études sur des sujets en surpoids et obèses convergent vers une corrélation positive entre l'IMC et les taux d'hormones circulantes de TSH. Elles témoignent d'une sensibilité altérée et / ou réduite de la TSH vis-à-vis de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Chez la femme enceinte, les conséquences du surpoids et de l'obésité sont similaires à celles de l'alcool sur le développement thyroïdien fœtal. On observe ainsi chez les fœtus de patientes ayant un IMC > 25 un volume de la thyroïde important, des niveaux de TSH élevés ainsi qu'un phénotype histologique immature (148). En outre, l'obésité est associée à un manque d'exercice et à la consommation préférentielle d'aliments à haute valeur énergétique, gras et sucrés le plus souvent. Les HT jouent un rôle moteur fondamental, via la leptine, dans

l'organisation et l'élaboration de divers comportements de recherche d'aliments à haute valeur hédonique (149). Les données chez l'animal suggèrent qu'elle pourrait participer directement aux signaux qui activent les circuits cérébraux du plaisir et de la motivation dans l'hypothalamus et les structures limbiques cérébrales (149). Elle permettrait ainsi de conférer aux signaux alimentaires une valeur hédonique particulière en fonction de l'état nutritionnel et des expériences alimentaires mémorisées (149). Prenons le cas des quelques données qui existent chez l'Homme montrant que la consommation excessive d'aliments de type *junk food* (150), de pain industriel riche en gluten (151) et de pâtes (150) conduisent à une diminution de l'hormone T4. En revanche, les études sont peu nombreuses et ne permettent pas pour l'instant de montrer le couplage subtil entre la fonction thyroïdienne et les autres systèmes hormonaux impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire via le SNC. De même concernant le rôle de l'exercice physique sur la fonction thyroïdienne. L'étude la plus importante porte sur 2740 individus. Celle-ci ne montre pas de variation des niveaux hormonaux de T4 et de TSH après un exercice physique (152).

VI.4. L'abaissement du QI comme conséquence de l'action synergique des facteurs de risques induisant des dysthyroïdies ?

La réponse à cette question est difficile car peu d'études abordent le lien entre la supposée action synergique que pourrait avoir des facteurs tels que l'obésité, le tabac, l'alimentation, les polluants... sur les dysthyroïdies par carence iodée ou frustrées pendant la grossesse. Cependant, au regard des éléments précédents, il semble se préciser un lien causal avec le phénomène d'affaissement du QI décrit dans le précédent chapitre.

Prenons l'exemple de Mme X, femme française de 36 ans, type Caucasienne, habitant dans le Limousin et qui aborde sa première grossesse avec un IMC = 33,26 kg/m². Elle a consommé de l'alcool festif car ne se sachant pas enceinte jusqu'à 11 SA. A la confirmation de sa grossesse elle a diminué sa consommation de tabac mais elle continue à fumer 5 cigarettes par jour. Outre les effets cognitifs délétères directs déjà connus sur le développement fœtal d'une intoxication alcoolotabagique en pré conceptionnel ou lors de la grossesse, ces deux substances apparaissent comme déterminantes dans la néo-genèse de la glande thyroïdienne surtout en cas de carence en iode. L'obésité de Mme X augmente ses besoins en iode sachant qu'elle fait partie d'une population à risque, classée par l'OMS en zone d'apport insuffisant en iode pendant la grossesse d'une part, et d'autre part, ses besoins augmentent de façon physiologique en cours de grossesse. Or, cette carence, induit des effets délétères sur le développement fœtal, conséquence la plus souvent d'une hypothyroïdie frustrée qui peut être elle-même aggravée par le tabagisme et d'alcoolisation.

En grandissant, l'enfant de Mme X ne sera pas épargné durant ses premières années de vie car vint le golem télévision qui non se contentant d'abrutir un peu plus nos enfants, s'attèlera à les rendre en surpoids comme l'atteste l'écrasante majorité des études sur le sujet (153, 154). En effet, une consommation quotidienne de télévision supérieure à 5 heures présenterait 5 fois plus de risque d'induire un surpoids chez le sujet de 10 à 15 ans (154). Or, d'autres auteurs montrent que 10 à 23% d'enfants obèses montrent une hypothyroïdie frustrée non sans conséquence sur l'attention et l'apprentissage de la parole (155).

Enfin, si les principaux facteurs de risques d'un abaissement du QI semblent aujourd'hui identifiés, leurs interactions sont rarement prises en compte dans les études. La prévention et la lutte contre les dysthyroïdies frustrées et / ou induites par carence iodée, sont subordonnées par une prise en compte de l'ensemble des facteurs de risques présents dans l'environnement et le mode de vie de nos sociétés modernes.

VII. Conséquences d'un apport iodé non optimal en période gestationnelle

VII.1. Conséquences cognitives chez l'enfant d'une hypothyroïdie maternelle induite par un apport iodé insuffisant, en zone de carence classée faible à modérée

Le degré de déficit en iode chez une population générale est déterminé par le niveau de concentration d'iode urinaire (IU) que l'on peut classer en faible (IU = 50-99 µg/l), moyen (IU = 20-49 µg/l) et sévère (IU < 20 µg/l). La population des femmes enceintes bénéficie d'une classification par l'OMS en apport adéquat (IU > 150 µg/l) ou insuffisant (IU < 150 µg/l). L'*European Food Safety Authority* et l'OMS recommandent une prise journalière d'iode de 200 µg (156) et 250 µg (52), respectivement. Une autre classification considère qu'une concentration d'IU entre 150-250 µg/l permet de classer les femmes enceintes en statut iodé optimal alors qu'une concentration entre 50 et 150 µg/l suggère un déficit modéré (157). Environ deux tiers des pays européens présentent une carence de type faible à modérée dont la France (52).

L'OMS recommande la supplémentation iodée dans les régions où la couverture d'apport sous forme de sel iodé est insuffisante (158). Néanmoins, d'autres sociétés savantes européennes et américaines recommandent la supplémentation systématique à hauteur de 150 µg/j d'iode en péri-conceptionnel (159, 160).

Alors que les conséquences délétères d'une carence sévère sont bien documentées, les effets d'une carence iodée de type faible à moyenne sont plutôt méconnus. Elles connaissent un intérêt grandissant pour les scientifiques depuis les années 2000. En effet de nouvelles évidences montrent de subtils effets négatifs sur la cognition et les performances scolaires même pour des carences en iode de type faible à moyenne pendant la grossesse (15). Certes, ces effets sont moins spectaculaires que ceux des carences sévères mais les enjeux restent cruciaux en termes de santé publique. Rapportées à l'échelle de la population d'un pays, elles pourraient expliquer en partie la baisse insidieuse du QI dans les sociétés modernes et présentent ainsi un réel problème de développement socioéconomique.

Bath et ses collègues furent parmi les premiers en 2013, dans la revue *the Lancet*, à montrer les effets délétères d'un statut déficitaire modéré en iode principalement sur le QI verbal (Odds ratio : 1,66 ; 95% CI : 1,20-2,31 ; $p = 0,002$), mais aussi sur la lecture et la compréhension chez des enfants de 9 ans ! On retrouve des scores péjoratifs chez les enfants issus de mères dont le taux d'IU est inférieur à 150 µg/j comparés aux mères dont le taux est supérieur à ce seuil. Ces scores sont même inversement proportionnels au taux d'IU (90). Le suivi de cette cohorte a permis d'observer des différences entre les groupes persistant jusqu'à l'âge de 11 ans dans le domaine de la lecture et de la grammaire (161). Des résultats similaires sont observés dans des cohortes au Portugal (162), en Espagne (162-164), en Hollande (163, 165), en Angleterre (90), en Tasmanie (161, 166) et en Norvège (167-169). Elles viennent corroborer des observations similaires dans des modèles animaux (170). En effet, l'impact d'un déficit gestationnel en HT, même de type modéré, engendre une désorganisation architecturale (171) ainsi qu'une mauvaise migration (65) et différenciation (172) neuronale au sein des structures hippocampiques et corticales somatosensorielles.

VII.2. Les femmes françaises sont-elles à risque de carence iodée en cours de grossesse? Quelles sont les conséquences sur le QI des enfants ?

Malgré la mise en place depuis 1952 d'une stratégie de supplémentation universelle en iode dans le sel de table, l'OMS a classifié la France comme pays présentant une population de femmes enceintes insuffisamment supplémentées en iode avec une moyenne d'IU = 65 µg/l (51, 55) (**Figure 05**). Une étude portant sur 3523 sujets issus de la cohorte SU.VI.MAX rapporte un volume de la glande thyroïde supérieur à la normale probablement en rapport avec la déficience en iode observée dans la population de notre pays (173). Les femmes enceintes représentent le groupe le plus à risque d'être exposé à une telle carence du fait des demandes importantes de l'organisme.

Les experts de l'OMS recommandent une prise journalière de 250 µg d'iode (52) et ceux du *European Food Safety Authority* à 200 µg/jour (156). Or, plusieurs études en France montrent que le niveau d'IU est largement inférieur à 100µg/L en Midi-Pyrénées (174), à Nice (175), à Paris (176) ainsi que dans le Limousin (176). En plus, d'autres données attestent que les femmes en France montrent globalement des signes d'hypothyroïdie fruste pendant la grossesse, à savoir une T3 diminuée ainsi qu'une TSH et une thyroglobuline (Tg) augmentée (174).

Nous ne retrouvons pas d'études en France traitant des raisons d'une telle carence en iode chez les femmes enceintes. Mais, nous pouvons citer les nombreux facteurs de risques pourvoyeurs d'hypothyroïdies pendant la grossesse. En effet, la prévalence de l'hypothyroïdie augmente significativement avec l'âge de la femme (OR = 1,8 au-delà de 35 ans), le poids (OR = 1,5 au-delà de 90kg) ainsi que l'origine ethnique. Les femmes d'origines caucasiennes et asiatiques étant plus vulnérable au risque de développer une hypothyroïdie pendant la grossesse (67, 177). Selon l'Institut National d'Etudes Démographiques, l'âge moyen de la première maternité en France est de 30,9 ans selon les estimations de l'année 2020 et celui-ci ne cesse d'augmenter depuis les années 2000 (178). Par ailleurs, près de 35% des femmes françaises en âge de procréer abordent leur première grossesse avec un IMC supérieur à 25 kg/m² (179). Ainsi, l'âge de la première grossesse, l'origine ethnique et le mode de vie pourraient représenter un risque supplémentaire de développer des hypothyroïdies en cours de la grossesse dans un contexte d'apport iodé insuffisant et ainsi avoir un réel impact sur le développement cognitif des enfants.

VIII. Conséquences des hypothyroïdies maternelles frustrées à statut normo iodé sur le QI de l'enfant

La nécessité d'un équilibre absolu en HT lors du premier trimestre de grossesse est cruciale pour le neuro développement même dans des régions où la population est supposée être suffisamment supplémentée en iode. En effet, on considère qu'environ 3 à 8,5% des femmes, en population générale, présenteraient des niveaux de T4 normaux bas voire bas (170, 180). En plus, les hypothyroxinémies isolées sont détectées dans près de 4 à 10% des femmes enceintes (57) et de nombreux bébés naissent avec des valeurs de la TSH élevées durant les premiers jours de vie. Celles-ci peuvent être associées avec des anomalies du développement psychomoteur et cognitif chez l'enfant (181, 182).

Dans la plupart des cas, les femmes enceintes, soit ne présentent pas de signes cliniques d'hypothyroïdie, soit développent des signes frustrés d'hypothyroïdie qu'elles mettront sur le compte des symptômes classiques liés à la grossesse. Or, Victor J. Pop et ses collègues démontrent l'impact d'une hypothyroxinémie (défini par une T4 libre inférieure au 10^{ème} percentile

et une TSH normale avec un statut iodique suffisant) au cours des 12 premières semaines de gestation sur le neurodéveloppement de nourrissons jusqu'à l'âge de 1 et 2 ans. Les scores de psychomotricité chez les nourrissons nés de mères présentant une hypothyroïdémie au premier trimestre sont inférieurs à ceux des mères ayant des taux de T4 libre dans la norme. L'augmentation de T4 libre en cours de grossesse, chez les mères en hypothyroïdémie, permet à leurs enfants de réduire l'écart des scores de psychomotricité avec le groupe d'enfants issus de mères à T4 libre dans la norme. *A contrario*, la diminution du taux de T4 libre au cours de la grossesse, amplifie cet écart entre les groupes (183). En effet, des niveaux bas en T4 (68) et la présence d'anticorps anti-TPO circulants dans le sérum maternel (184), même en cas d'apport iodé suffisant, corrèle négativement avec le score de QI chez l'enfant. Ces enfants présentent des scores inférieurs à ceux du groupe contrôle dans plusieurs aspects du fonctionnement cognitif incluant l'attention visuelle et auditive, les capacités de lecture, l'habileté oculomotrice et enfin la discrimination des mots (68, 170, 184, 185).

Par ailleurs, une association positive est retrouvée entre QI d'une part et le volume de matière grise et l'épaisseur du cortex d'autre part (186). Une étude publiée dans *the Lancet* (81), montrait une association positive entre le niveau de T4 libre maternel avec le volume de matière grise ($p = 0,0062$) et du cortex cérébral ($p = 0,0011$).

En somme, ces données révèlent que la neurogenèse nécessaire à l'établissement d'un QI optimal reste subordonnée à la détection des hypothyroïdies en cours de grossesse même en cas d'apport iodé suffisant.

IX. Conséquences des hypothyroïdies maternelles frustes en zone de carence iodée faible à modérée sur le QI de l'enfant

En France, la prévalence de l'hypothyroïdie fruste est de 3,3% chez la femme (187). Environ un tiers des hypothyroïdies frustes va évoluer vers une hypothyroïdie avérée (188). S'il est communément admis que les hypothyroïdies cliniques doivent être traitées chez la femme enceinte, ce n'est pas le cas des hypothyroïdies frustes qui font l'objet d'une simple surveillance pendant la grossesse et dont le dépistage et le traitement généralisé fait l'objet de controverses (189, 190).

Il est préoccupant de constater que de plus en plus d'enfants naissent ou développent tardivement une d'hypothyroïdie fruste (11, 64) avec des conséquences au niveau cognitif en termes d'attention et de fluence verbale (67, 68, 155, 191). Des études rétrospectives de cohortes italiennes et espagnoles permettent de mettre en évidence des associations entre taux de TSH néonatal et développement neuro-psychomoteur. En effet un taux de TSH élevé à la naissance est corrélé à des scores bas de l'échelle *McCarthy Scale for Children Abilities* (MSCA) à l'âge de 3 (192) et 4 (193) ans. En Italie, le suivi de 9 enfants présentant des hypothyroïdies transitoires à la naissance montre des performances cognitives, entre l'âge de 6 à 9 ans, plus basses, mesurées à l'aide de l'échelle *Wechsler*, en comparaisant au groupe contrôle euthyroïdien à la naissance (182). D'autres auteurs ne retrouvent pas d'association entre hypothyroïdie à la naissance et performances cognitives entre l'âge de 4 à 18 ans (155). Cependant, il est important de noter que de nombreux facteurs confondants peuvent être responsables de l'augmentation de la TSH en péri natal et dans le même temps exercer une influence sur le développement psychomoteur ultérieur de l'enfant. Citons comme exemple l'exposition in utero à un excès d'iode (160), aux agents de

contraste iodés (89), au lithium (194) ou en période néo natale notamment aux antiseptiques iodés (195), l'anoxie périnatale (196, 197) la prématurité (198) et le petit poids à la naissance (198, 199).

Des études prospectives de Cohortes aux Pays Bas ont permis de suivre des enfants, entre l'âge de 10 et 30 mois, dont les mères présentaient une hypothyroïdisme à 12 semaines de grossesse. L'utilisation d'échelle d'évaluation cognitive et motrice, *Bayley Scales of Infant Development* (BSID), a permis de constater des scores plus bas en motricité (183, 200), en développement mental (183) et en langage (201) chez les enfants issus de mères présentant une hypothyroïdisme en comparaison aux enfants issus de mères euthyroïdiennes. Ces différences ne sont pas observées dans le cas des hypothyroïdismes mesurés tardivement en cours de grossesse, c'est-à-dire au troisième trimestre de grossesse. En effet, les scores de BSID et du *Neonatal Behavioural Assessment Scale* (NBAS) mesurés chez des nourrissons de 10 mois (183) ou chez des nouveaux nés de 3 semaines (202) sont identiques à ceux issus de mères euthyroïdiennes. Les résultats du suivi de ces cohortes allemandes sont en accord avec les données issues d'autres cohortes prospectives en Russie (203) et au Portugal (162) utilisant l'échelle BSID. Par ailleurs l'utilisation de l'échelle MSCA, chez des enfants, issus d'une cohorte espagnole, à l'âge de 3 et 5 ans montre une diminution des performances cognitives et de mémorisation en cas d'hypothyroïdisme à l'âge gestationnel de 37 semaines (204).

X. En somme :

Tout d'abord, les femmes enceintes des pays les plus industrialisés sont les plus vulnérables à un déficit en statut iodé. En France, elles se trouvent dans une zone dite d'apport insuffisant en iode, et tout particulièrement dans la région non littorale du Limousin.

Malgré les besoins physiologiques accrus durant la grossesse, la supplémentation systématique en péri conceptionnel ne semble pas faire l'objet de consensus des sociétés savantes et de l'OMS. La principale source d'iode apportée à l'organisme demeure la supplémentation universelle en iode en population générale. Cependant, en France, le taux de l'iode urinaire mesuré chez les femmes enceintes de plusieurs régions reflète un apport insuffisant. Les raisons ne sont pas clairement identifiées. Il se peut que les campagnes de sensibilisation à la réduction du sel de table aient pu avoir un écho auprès des femmes enceintes. Également, la consommation de fruits de mer mais à risque de contamination par la listériose, pourrait être réduite.

Le mode de vie et les toxiques divers de notre environnement peuvent interférer également avec la thyroïde et perturber le métabolisme de l'iode. C'est le cas du tabac et de l'alcool, du surpoids et du manque d'exercice.

Enfin, même en cas d'apport iodé suffisant, les dysthyroïdies frustrées pourraient être détectées et traitées en période pré conceptionnelle. Leur effet délétère sur le QI étant de plus en plus exploré au travers de différents études.

MATERIEL ET METHODES

I. Type d'étude

Revue systématique de la littérature après lecture d'articles (205).

II. Objectifs de l'étude

Objectif principal : Déterminer si l'apport systématique d'iode en péri conceptionnel présente un intérêt dans la prévention des hypothyroïdies maternelles frustrées d'origine carencielle en iode : Focus sur le bénéfice cognitif chez l'enfant.

Objectif secondaire : Proposer une stratégie globale de prise en charge en soins primaires de prévention, du dépistage et du traitement des hypothyroïdies frustrées d'origine carencielle en péri conceptionnel.

III. Critères de sélection : Définition des critères PICOS (Population, Intervention, Comparaison, *Outcomes*, *Study Design*)

Population : Notre recherche s'est intéressée aux couples femmes enceintes-enfants vivant dans les régions classées par l'OMS en zone de carence iodée dite faible à modérée en population générale ou en zone d'apport iodé insuffisant en cours de grossesse. La zone de carence iodée faible à modérée est définie par une concentration d'IU entre 50 et 149 µg/l. Les zones d'apport iodé insuffisant en cours de grossesse sont définies par une concentration d'IU < 150 µg/l en début de grossesse.

Intervention : Supplémentation iodée dans la prévention des hypothyroïdies frustrées en péri conceptionnel permettant une amélioration des fonctions cognitives de l'enfant. L'apport iodé était considéré sous quelque forme que ce soit (seul, en complément d'un apport multivitaminé ou en additif au sel de table) et à n'importe quelle dose.

Comparaison : Supplémentation iodée vs placebo ou pas de supplémentation.

Critères de jugement (Outcomes) :

Le critère de jugement principal était l'amélioration des fonctions cognitives chez les enfants issus de mères bénéficiant d'une politique de supplémentation des carences iodées en péri conceptionnel, en zone de carence faible à modérée en iode, selon la classification de l'OMS.

Le critère de jugement secondaire considérait le rôle de l'iode sur la normalisation des marqueurs thyroïdiens hormonaux, histologiques et urinaires chez le couple mère-enfant.

Modèle d'étude (Study design) :

Les études sélectionnées dans cette revue de la littérature étaient toutes les études : Essais contrôlés et randomisés, essais non randomisés, les cohortes prospectives, les études rétrospectives publiées dans les années 2000. Les articles ont été choisis après lecture des titres et des résumés puis par lecture complète de l'article en rapport avec le sujet en faisant le choix de citer la quasi-totalité des études traitant du sujet.

IV. Stratégie de recherche :

Une recherche a été menée sur deux plateformes, www.aurore.unilim.fr et www.theses.fr, pour vérifier qu'il n'existait pas auparavant de thèse sur le même sujet.

Pour la réalisation de cette revue de la littérature, les recherches ont été effectuées entre le 20 mars 2021 et le 25 juillet 2021. Nous avons émis une restriction de langage dans notre recherche, seuls les articles écrits en Anglais et en Français ont été retenus.

Bases de données utilisées :

PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) et la *Cochrane library* (<https://www.cochranelibrary.com/>)

Nous avons utilisé des combinaisons comportant les mots clefs suivants : *intellectual quotient (IQ), Iodine, pregnancy, periconceptional, maternal iodine status, urinary iodine, thyroid, thyroid hormones, sub clinical hypothyroidism, iodine-deficit induced hypothyroxinemia, iodine supplementation, thyroid treatment, mild-moderate iodine deficiency.*

La gestion des sources et des références bibliographiques a été effectuée à l'aide du logiciel *EndNote*.

V. Critères d'inclusion :

L'effet d'une supplémentation iodée en péri conceptionnel en zone de carence faible à modérée ou en zone d'apport iodé insuffisant en cours de grossesse, sur le développement cognitif des nourrissons et des enfants quel que soit leur âge.

L'effet d'une supplémentation iodée en zone de carence faible à modérée sur la fonction thyroïdienne (TSH, T4, volume thyroïdien...) pouvant être en lien avec le développement cognitif des nourrissons et des enfants à la naissance et dans la petite enfance.

L'exposition à une supplémentation iodée à n'importe quelle dose ou forme.

VI. Critères d'exclusion :

Les études de supplémentation iodée dans les zones de carence iodée sévère, c'est-à-dire une concentration d'IU < 50µg/L ou dans les zones d'apport suffisant en iode chez la femme enceinte, c'est-à-dire une concentration d'IU > 150 µg/l en début de grossesse.

Traitement des hypothyroïdies maternelles cliniques ou biologiquement avérées.

Les articles avec nombre de sujets trop discordant entre le groupe d'intérêt et le groupe contrôle.

Les études et les recommandations des sociétés savantes dont la date de parution était antérieure à l'année 2000.

Les articles qui n'ont pas été soumis pour publication dans une revue (Abstracts, lettres d'information...), ou qui ont été soumis et n'ont pas encore été relus par des pairs mandatés par la revue, ou qui étaient en cours de relecture par des pairs, ou encore qui ont été rejetés par une revue après soumission.

RESULTATS

I. Sélection des études scientifiques :

Le processus de sélection a permis de produire 12 études répondant aux critères d'inclusions et pouvant apporter une réponse à la question posée dans cette revue (**Figure 08**). Si le résumé n'a pas fourni suffisamment d'informations pour déterminer l'éligibilité à l'inclusion, le texte intégral a été examiné. Ainsi, les articles ont été soit exclus (selon les critères cités ci-dessus) soit inclus pour l'extraction de données.

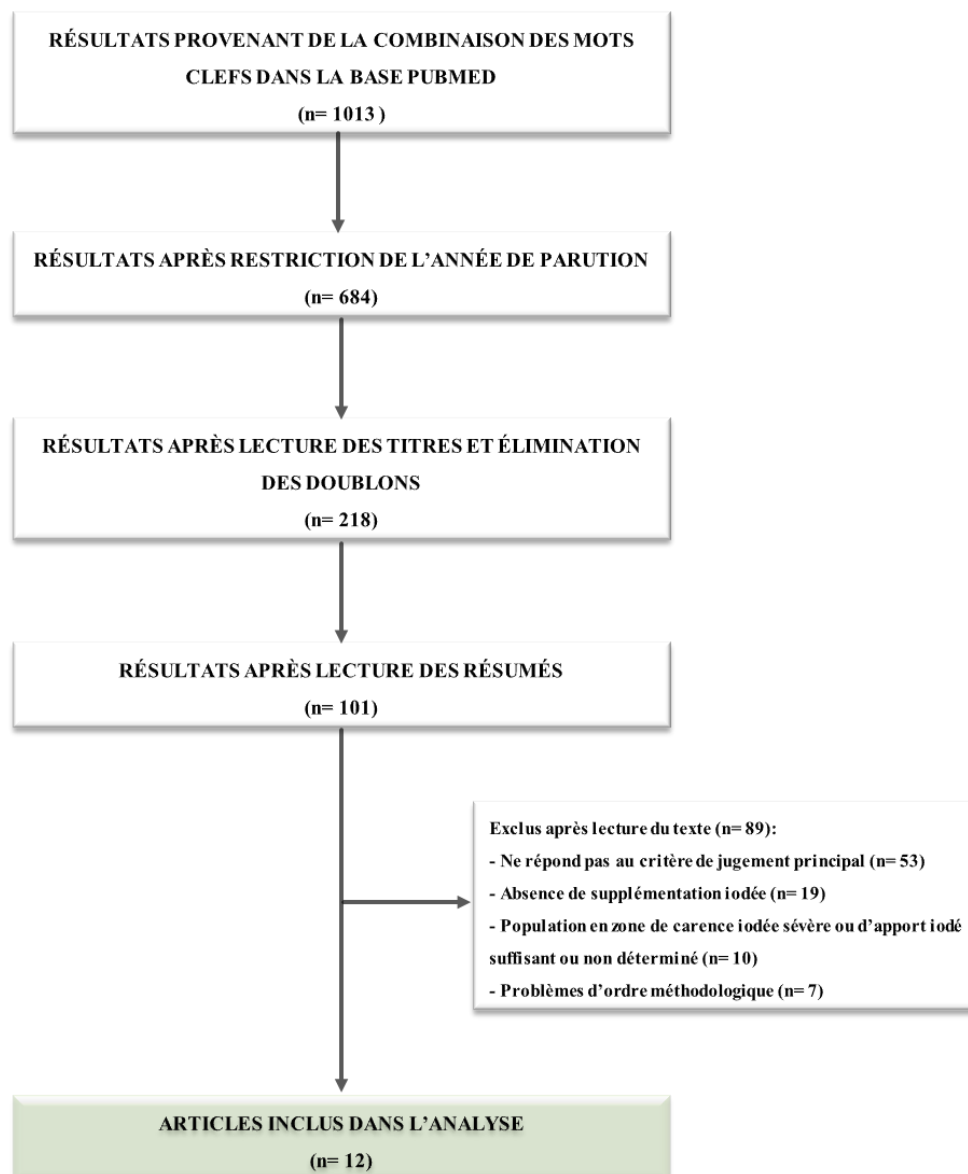


Figure 08 : Diagramme de flux.

Toutes les études étaient récentes et ont été menées dans les années 2000 en Espagne (206-209), en Italie (210), en Chine (211), en France (212) en Inde (213), en Thaïlande (213, 214), en Norvège (169), en Ethiopie (215) et en Suède (216).

On retrouvait 10 essais contrôlés-randomisés (206-209, 211-216) et 2 études de cohortes observationnelles-prospectives (169, 210). Parmi les essais randomisés, 6 ont été réalisés en double aveugle. Un essai prometteur est en cours de process, en Suède. Les premiers résultats sont prévus en 2022 (216).

Toutes les études concernaient des régions dans le monde qui sont classées par l'OMS en zone de déficience faible à modérée en iode. Seule l'étude française prenait en référence la classification des apports suffisants ou insuffisants en iode de l'OMS chez la femme enceinte c'est-à-dire taux d'IU supérieur ou inférieur à 150 µg/j (212).

Les 11 études (excluant le *n* de l'étude suédoise qui est en cours) prenaient en compte un *n* total de 3518 enfants participants :

- Soit issus de mères qui ont reçu une supplémentation iodée sous forme de compléments
- Soit issus de mères qui ont reçu un placebo ou qui n'ont bénéficié d'aucune intervention.

L'iode était administré sous forme d'iodure de potassium (207-209, 211, 213, 214), de compléments multivitaminés (169, 210, 212, 216), de sel iodé (208, 215) ou d'iodure de potassium en association avec la L-THYROXINE® (206). La dose utilisée qu'elle soit sous forme d'iodure de potassium ou en complément alimentaire, était comprise entre 100-300 µg. L'étude norvégienne prenait en compte le recours des sujets à des compléments alimentaires dont les dosages variaient d'une galénique à une autre (169). L'étude menée en Ethiopie consistait à un renforcement de la supplémentation iodée en zone de carence modérée en augmentant le seuil d'iode dans le sel de table dans certains districts. La supplémentation couvrait une période de 1 à 12 mois avant la conception jusqu'à l'accouchement (215).

Tous les auteurs ont fait le choix d'un apport iodé chez les femmes enceintes pendant ou avant la fin du premier trimestre de grossesse. Une seule étude menée en Espagne explorait le bénéfice cognitif de l'introduction d'iode à différents termes de la grossesse (206).

Différentes échelles, reconnues et validées, d'évaluation de la psychomotricité et de la cognition étaient utilisées selon l'âge des enfants. Les échelles de Bayley mesurant le développement mentale (EDM), l'échelle de développement psychomoteur (EDP) ainsi que le quotient développemental (QD), ont été utilisés chez des nourrissons dans les études espagnoles (206-209), chinoise (211), française (212), thaïlandaise (214), éthiopienne (215) et norvégienne (225). Les échelles de Wechsler : WPPSI-III et WISC, explorant le QI, ont été utilisées chez des enfants âgés de 3 à 5-7 ans (213, 214, 216) et de 6 à 14 ans (210, 216), respectivement. L'échelle *Behaviour Rating Inventory of Executive Function-Preschool Version* (BRIEF-P) explorant les fonctions exécutives globales a été utilisée chez des enfants de 4 à 7 ans (213, 214).

De nombreux facteurs confondants potentiels ont été pris en compte dans la construction et l'analyse méthodologique des groupes recevant une supplémentation iodée ou non :

- Paramètres liés à l'enfant : Le genre (169, 209-212, 215), le poids (206, 208-212) et l'âge (215),
- Paramètres liés à la mère : Le poids maternel (169, 206, 211, 213, 214) les complications obstétricales (209-213) et néonatales (206, 208, 210), l'âge maternel (169, 208, 210, 211, 213, 214, 216) et gestationnel (210, 213, 214), la primiparité (169, 208, 210, 211, 213, 214, 216) la

durée de la grossesse (208, 209) et de la lactation (206), les antécédents de dysthyroïdie (206-213, 215, 216) et de dépression (210, 211).

- Paramètres liés aux habitudes de vie : L'usage d'alcool (206, 212) et de tabac (169, 206, 207, 211, 212) des parents, la ruralité (206, 207), la monoparentalité (206, 207, 210), le métier (206) et le niveau socioéconomique et scolaire des parents (169, 206-208, 211-214),

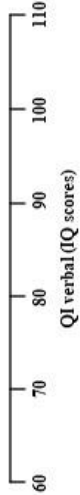










De nombreux facteurs d'ajustement ont été pris en compte dans l'analyse multivariable statistique des tests psychométriques et hormonaux : L'âge (213-215) et le genre (169, 208, 213-215) de l'enfant, l'âge maternel (169, 210) et gestationnel (208), le poids maternel en cours de grossesse (169) et de l'enfant à la naissance (213, 214), le niveau d'éducation parental (169, 207, 212-214), la monoparentalité (169), l'exposition à des toxiques comme le tabac (169, 212) et les PCB (212), les différents marqueurs thyroïdiens (207, 208, 210, 214, 215), et l'utilisation de compléments alimentaires autres que l'iode (169, 207).





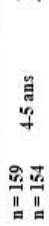





II. Apport iodé maternel et fonction cognitive de l'enfant en zone de carence modérée :

L'ensemble des données semble en faveur d'un bénéfice cognitif modeste chez les enfants à la suite d'une supplémentation iodée en péri-conceptionnel. En effet, 4 études menées en Espagne (208, 209), en Italie (210) et en Ethiopie (215) montraient une amélioration des fonction cognitives (**Figure 09 : A, B et E**). Cet effet semblait associé à une supplémentation iodée comprise entre 200 et 300 µg de façon précoce (208, 209) ainsi que lors de périodes d'imprégnation conséquente, c'est-à-dire allant de la conception et couvrant la totalité de la grossesse (210, 215). Les autres études (169, 206, 207, 211-214, 216) convergeaient vers l'absence d'effet délétère d'une supplémentation iodée sur le plan cognitif.

Les scores de l'échelle de Bayley, dans sa troisième version (BSID-III), mesurés dans la cohorte thaïlandaise (214), ne montraient pas d'effet de la supplémentation iodée chez les enfants âgés de 1 an (**Figure 09 : D, E**). On observait même à l'âge de 2 ans, chez le groupe issu de mères supplémentées, une diminution significative des scores de la motricité grossière ($p = 0,07$) et de la motricité combinée fine et grossière ($p = 0,05$) avec une différence moyenne [95% CI] de -0,8 [-1,6 à 0,03] et -1,1 [-2,2 à 0,03], respectivement (214 ; **Figure 09 : E**). Cependant, on ne retrouvait pas de différence dans les scores WPPSI-III et BRIEF-P mesurant les fonctions cognitives, exécutives et psychomotrices chez ces mêmes enfants à l'âge de 5-7 ans (214 ; **Figure 09 : D**). La diminution des performances motrices observée dans la cohorte thaïlandaise était similaire à celle observée dans une cohorte espagnole où des enfants âgés de 1 an montraient une perte de 5,2 points dans les scores d'activité psychomotrice (207). De façon similaire, dans l'étude observationnelle norvégienne, l'apport iodé gestationnel de 150-200 µg/j était prédicteur d'une pauvreté de la motricité fine (beta standardisé = -0,10, $p = 0,15$) et de la motricité grossière (beta standardisé = -0,18, $p = 0,02$) sur l'échelle Bayley-III (BSID-III) à l'âge de 6, 12 et 18 mois (169 ; **Figure 09 : E**). De façon discordante, l'étude de Velasco et ses collègues en 2011 (209 ; **Figure 09 : A**), montrait que les enfants issus de mères ayant reçu 300 µg/j d'iode en période gestationnelle présentaient des scores de psychomotricité plus élevés ($p = 0,02$) que les enfants issus de mères non supplémentées. Les études menées en Chine (211) et en France (212) explorant un apport iodé de 150 µg/j administré en début de grossesse jusqu'à l'accouchement, montraient également l'absence de bénéfice cognitif à l'âge de 18-24 mois (**Figure 09 : C**). Enfin, l'étude suédoise est en cours de réalisation et les premiers résultats sont prévus fins 2022 (**Figure 15, Annexe**) (216).

A	APPORT MATERNEL EN IODE/JOUR	SG	N	ÂGE	SCORE DE BAYLEY	P value	Pays	Année	Référence
	IK = 300 µg Pas de supplémentation	1 ^{er} trimestre	n = 133 n = 61	3-18 mois		p > 0,05	Espagne	2009	209
	Sel iodé seul IK = 200 µg IK = 300 µg	1 ^{er} trimestre	n = 25 n = 47 n = 30	18 mois		p = 0,16	Espagne	2009	208
	Iode > 150 µg Iode = 100-150 µg Iode < 100 µg	1 et 2 ^{ème} trimestre	n = 222 n = 298 n = 169	1 an		p = 0,76	Espagne	2011	207
					Echelle de Développement Mental (EDM)				
	APPORT MATERNEL EN IODE/JOUR	SG <th>N</th> <th>ÂGE</th> <th>SCORE DE BAYLEY</th> <th>P value</th> <th>Pays</th> <th>Année</th> <th>Référence</th>	N	ÂGE	SCORE DE BAYLEY	P value	Pays	Année	Référence
	IK = 300 µg Pas de supplémentation	1 ^{er} trimestre	n = 133 n = 61	3-18 mois		p < 0,05	Espagne	2009	209
	Sel iodé seul IK = 200 µg IK = 300 µg	1 ^{er} trimestre	n = 25 n = 47 n = 30	18 mois		p = 0,16	Espagne	2009	208
	Iode > 150 µg Iode = 100-150 µg Iode < 100 µg	1 et 2 ^{ème} trimestre	n = 222 n = 298 n = 169	1 an		p = 0,76	Espagne	2011	207
					Echelle de Développement Psychomoteur (EDP)				
	APPORT MATERNEL EN IODE/JOUR	SG	N	ÂGE	SCORE DE BAYLEY	P value	Pays	Année	Référence
	IK = 200 µg / T4 libre > 20 ^{ème} percentile	4 à 6	n = 13	18 mois		p < 0,05	Espagne	2009	206
	IK = 200 µg / T4 libre = 0-20 ^{ème} percentile	12 à 14	n = 12	18 mois		p < 0,001	Espagne	2009	206
	IK = 200 µg / T4 libre = 0-10 ^{ème} percentile	37 à 40	n = 19	18 mois		p < 0,001	Espagne	2009	206
					Quotient Développemental (QD)				

B	APPORT MATERNEL EN IODE/JOUR	SG	N	ÂGE	WISC-III	P value	Pays	Année	Référence
	Iode avant et pendant la grossesse Pas de compléments en iode	0-41	n = 15 n = 15	6-12 ans		$p=0,027$	Italie	2015	210
	Iode avant et pendant la grossesse Pas de compléments en iode	0-41	n = 15 n = 15	6-12 ans		$p=0,019$	Italie	2015	210
	Iode avant et pendant la grossesse Pas de compléments en iode	0-41	n = 15 n = 15	6-12 ans		$p=0,01$	Italie	2015	210
C	APPORT MATERNEL EN IODE/JOUR	SG	N	ÂGE	SCOREBAYLEY-III	P value	Pays	Année	Référence
	Iode = 150 µg Placebo	<20	n = 27 n = 26	18 mois		$p=0,42$	Chine	2015	211
	Compléments vitaminés + Iode à 150 µg Compléments vitaminés seul	<10	n = 19 n = 25	2 ans		$p>0,05$	France	2015	212
	Iode = 150 µg Placebo	<20	n = 27 n = 26	18 mois		$p=0,83$	Chine	2015	211
	Compléments vitaminés + Iode à 150 µg Compléments vitaminés seul	<10	n = 19 n = 25	2 ans		$p>0,05$	France	2015	212
	Iode = 150 µg Placebo	<20	n = 27 n = 26	18 mois		$p=0,61$	Chine	2015	211
	Compléments vitaminés + Iode à 150 µg Compléments vitaminés seul	<10	n = 19 n = 25	2 ans		$p>0,05$	France	2015	212
	Iode = 150 µg Placebo	<20	n = 27 n = 26	18 mois		$p=0,61$	Chine	2015	211
	Compléments vitaminés + Iode à 150 µg Compléments vitaminés seul	<10	n = 19 n = 25	2 ans		$p>0,05$	France	2015	212

D	APPORT MATERNEL EN IODE/JOUR	SG	N	ÂGE	SCORE WPPSI-III	P value	Pays	Année	Référence
	Iode = 200 µg Placebo	<14	n = 159 n = 154	4-5 ans		p > 0,05	Inde / Thaïlande	2017	213
	Iode = 200 µg Placebo	<14	n = 77 n = 79	5-7 ans		p = 0,78	Thaïlande	2020	214
	Iode = 200 µg Placebo	<14	n = 159 n = 154	4-5 ans		p > 0,05	Inde / Thaïlande	2017	213
	Iode = 200 µg Placebo	<14	n = 77 n = 79	5-7 ans		p = 0,55	Thaïlande	2020	214
					Quotient d'Intelligence Verbale				
									
									
					Quotient d'Intelligence Globale				
									
									
					SCORE BRIEF-P GEC				
									
									
					Fonctions Exécutives globales				

E	APPORT MATERNEL EN IODE/JOUR	SG	N	ÂGE	SCORE BAYLEY-III	P value	Pays	Année	Référence
	Iode = 200 µg Placebo	<14	n = 108 n = 110	2 ans	B = - 0,2 (-1,4 à 0,9)	p=0,52	Thaïlande	2020	214
	Prise de compléments à base d'iode Pas de prise de compléments	0-41	n = 117 n = 114	2 ans	B = 0,2 (-0,11 à 0,15)	p=0,79	Norvège	2018	169
	Introduction de sel iodé Pas d'intervention	<4	n = 454 n = 410	2-13 mois	Moyenne = 33,3 vs 32,6 ± 0,3 D = 0,17	p=0,01	Ethiopie	2021	215
					Score cognitif global				
	Iode = 200 µg Placebo	<14	n = 104 n = 104	2 ans	B = 0,9 (-0,4 à 2,3)	p=0,38	Thaïlande	2020	214
	Prise de compléments à base d'iode Pas de prise de compléments	0-41	n = 117 n = 114	2 ans	B = -0,05 (-0,08 à 0,18)	p=0,44	Norvège	2018	169
	Introduction de sel iodé Pas d'intervention	<4	n = 453 n = 409	2-13 mois	Moyenne = 10,7 vs 10,6 ± 0,2 D = 0,05	p=0,51	Ethiopie	2021	215
					Score du langage expressif				
	Iode = 200 µg Placebo	<14	n = 106 n = 108	2 ans	B = -0,3 (-0,9 à 0,4)	p=0,37	Thaïlande	2020	214
	Prise de compléments à base d'iode Pas de prise de compléments	0-41	n = 117 n = 114	2 ans	B = -0,10 (-0,23 à 0,03)	p=0,15	Norvège	2018	169
	Introduction de sel iodé Pas d'intervention	<4	n = 453 n = 409	2-13 mois	Moyenne = 21,4 vs 21,3 ± 0,02 D = 0,03	p=0,68	Ethiopie	2021	215
					Score de motricité fine				
	Iode = 200 µg Placebo	<14	n = 104 n = 107	2 ans	B = -0,8 (-1,6 à 0,03)	p=0,07	Thaïlande	2020	214
	Prise de compléments à base d'iode Pas de prise de compléments	0-41	n = 117 n = 114	2 ans	B = -0,18 (-0,33 à -0,03)	p=0,02	Norvège	2018	169
					Score de motricité grossière				

Figure 09 : Rôle de l'apport iodé en péri-conceptionnel sur les scores cognitifs de l'enfant. (A) : Etudes espagnoles (206-209) mesurant le développement mentale (EDM), psychomoteur (EDP) ainsi que le quotient développemental (QD). (B) Etude italienne (210) explorant le QI. (C) Etudes chinoise (211), et française (212) mesurant l'EDM, l'EDP ainsi que le QD. (D) Etudes indienne (213, 214) explorant le QI, ainsi que les fonctions exécutives globales. (E) Etudes thaïlandaise (214) norvégienne (169) et éthiopienne (215) mesurant le score cognitif global, le langage expressif et la motricité fine et grossière. Les scores sont ajustés en fonction des variables d'ajustement sur une moyenne de 100 avec une D.S. de 15. La moyenne du score est représentée par un cercle noir et les lignes de chaque côté représentent le D.S (Panneau A, B, C et D). Le coefficient bêta standardisé β représente la norme bêta, c'est-à-dire la différence estimée du score résultat moyen (En écart type) entre groupe exposé et non exposé (Panneau E). $p < 0,05$ comme valeur du seuil de significativité entre les groupes. SG : Semaines Gestationnelles. IK : Iode potassique

III. Fonction thyroïdienne du couple mère-enfant à la suite d'une supplémentation iodée en péri conceptionnel :

Parmi les 12 études répondant aux critères d'inclusion, 9 d'entre elles ont exploré de façon concomitante les modifications physiologiques de la supplémentation iodée sur la fonction thyroïdienne en début et fin de grossesse (208-216). 2 autres études ont exploré la fonction thyroïdienne uniquement en début (207) ou en fin de grossesse (206). 4 études n'ont pas exploré la fonction thyroïdienne chez l'enfant (169, 206, 207, 210), mais se sont assurées de l'absence de signes d'hypothyroïdie clinique ou biologique (Dépistage de TSH) à la naissance ou dans la petite enfance.

Globalement, on a retrouvé dans les 4 études, montrant un effet bénéfique de la supplémentation iodée sur les fonctions cognitives, une amélioration concomitante des marqueurs thyroïdiens chez la mère (206, 209, 210, 215) ainsi que chez l'enfant (215).

L'iode Urinaire (UI) :

Dans la plupart des études, la mesure de l'iode urinaire était similaire entre les groupes au premier trimestre de grossesse (206, 208, 211, 212, 214). Seule l'étude éthiopienne a montré des niveaux d'iode supérieurs à 150 µg/j dans le groupe supplémenté. En effet, cela s'explique par la précocité de la supplémentation en iode qui s'est faite en pré conceptionnel (215). Par ailleurs, dans 4 études, (208, 209, 211, 212) la mesure d'IU au troisième trimestre de grossesse montrait des niveaux supérieurs à 150 µg/j dans les groupes supplémentés en iode. 3 d'entre elles (208, 209, 212) montraient des différences significatives de mesure d'IU en comparaison au groupe n'ayant pas reçu de supplémentation (**Tableau 01 : A**).

Concernant le taux d'IU chez l'enfant, celui-ci était significativement plus élevé chez les nouveaux nés (209) et les nourrissons (215), issus de mères ayant bénéficié d'une supplémentation iodée (**Tableau 01 : B**).

TSH :

La supplémentation iodée au premier trimestre de grossesse ne montrait pas d'effet sur les niveaux de TSH (169, 208, 210, 212, 214) comparé au groupe contrôle (**Tableau 01 : A**). Dans l'étude de Santiago et ses collègues, la TSH semblait suivre une cinétique ascendante au cours de la grossesse indépendamment des différents groupes (208). Par ailleurs, 3 études ont montré une augmentation de la TSH dans le groupe non supplémenté au cours du troisième trimestre de grossesse (209, 210, 215) (**Tableau 01 : A**).

7 études exploraient le taux de TSH en période néonatale (208, 209, 211, 212) chez le nourrisson (215) ou dans la petite enfance (209, 214) au moment de la réalisation des tests psychométriques (**Tableau 01 : B**). La majorité des études ne montraient pas de différence entre les taux de TSH (208, 211-214). 1 étude montrait de façon paradoxale une TSH significativement plus élevée dans le groupe de nouveaux nés issus de mères supplémentées par 300 µg/j d'iode (209). 1 dernière étude, a rapporté un taux de TSH plus bas chez les enfants issus de mères bénéficiant d'une supplémentation iodée (215).

Tableau 01 : Synthèse des données de plusieurs études explorant l'impact d'une supplémentation iodée en péri-conceptionnel sur la fonction thyroïdienne chez la femme enceinte (A) et l'enfant (B). IU: Iode Urinaire ($\mu\text{g/l}$), **TSH :** Thyroid Stimulating Hormone ($\mu\text{U/ml}$), **T4 :** Thyroxine (ng/l), **Tg :** Tyroglobuline (ng/ml), **VT :** Volume Thyroïdien (cm^3). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ comme valeur du seuil de significativité entre les groupes. $p^\# < 0,05$ comme valeurs du seuil de significativité entre les trimestres. L'étude suédoise est en cours de réalisation.

A	RÉFÉRENCE	PAYS	INTERVENTION	1 ^{er} TRIMESTRE DE GROSSESSE					3 ^{ème} TRIMESTRE DE GROSSESSE						
				IU	TSH	T4	Tg	VT	IU	TSH	T4	Tg	VT		
209	Espagne	IK = 300 μg Pas d'apport	213 \pm 128 [*]	1,95 \pm 1,2	8,8 \pm 1,2	25,7 \pm 44	-	263 \pm 121 ^{**}	2,0 \pm 0,96 ^{**}	7,8 \pm 1,4 ^{**}	15,4 \pm 11,3	87 \pm 62	2,47 \pm 1	9 \pm 1,1	-
208	Espagne	Sel ionisé seul IK = 200 μg IK = 300 μg	145 (89) 116 (71) [*] 136 (82) [*]	1,61 (1,01) [*] 1,76 (1,29) [*] 1,75 (0,91) [*]	8,3 (1,3) 7,7 (1,1) [*] 8,1 (1,7) [*]	21,3 (42) 25,4 (71) 13 (9,1)	9,5 (3) 8,4 (2,8) [*] 8,7 (3,9)	144 (85) 166 (74) 212 (114) [*]	2,09 (0,82) 2,11 (1,3) 2,51 (1,07)	6 (1,1) 5,6 (1,2) 6,1 (1)	22,1 (37) 24,8 (76) 13,9 (15)	9,7 (2) 10,8 (3,2) 9,5 (2,8)			
207	Espagne	Iode > 150 μg Iode = 100-150 μg Iode < 100 μg													
206	Espagne	IK = 200 μg + T4 > 20 ^{ème} P IK = 200 μg + T4 = 0-20 ^{ème} P IK = 200 μg + T4 = 0-10 ^{ème} P	120 (87-134) 147 (97-175)					120 \pm 42 97 \pm 40 74,6 \pm 1 [*]	2,1 \pm 0,39 2,3 \pm 0,9 2,1 \pm 1	1,03 \pm 0,1 1,02 \pm 0,1 0,77 \pm 0,04 [*]					
211	Chine	Iode = 150 μg Placebo	120 (87-134) 147 (97-175)					197 (122-246) 150 (90-175)							
212	France	Vitamines + Iode à 150 μg Vitamines seules	124 (28-399) 117 (14-257)	1,17 (0,5-2,4) 1,17 (0,4-2)	14,1 (12-17) 14 (12-18)	17 (32,4-45) 14,1 (1,2-50)		169 (18-358) ^{**} 103 (19-199)	1,13 (0,4-3) 1,33 (0,4-2,4)	11,5 (9-16) 11,6 (8-15)	14,1 (1,2-49 ^{**}) 29,4 (5,4-98)				
210	Italie	Iode en complément Pas de compléments		0,61 \pm 0,3 0,82 \pm 0,5	17,9 \pm 1,8 [*] 4,7 \pm 1,8				0,96 \pm 0,4 [*] 1,45 \pm 0,6	13,8 \pm 1,2 [*] 12,2 \pm 2,6					
213	Inde / Thaïlande	Iode = 200 μg Placebo	135 (80-219) [*] 125 (81-210)	1 (0,6-1,7) 1,2 (0,7-1,8)	1,09 (1-1,2) 1,08 (1-1,2)	8 (3,8-14) 8,9 (4,6-14)	7,2 (2,4) 7,4 (2,53)	247 (140-349) [*] 159 (105-252)	1,3 (0,9-1,8) 1,5 (1-1,9)	0,83 (0,7-0,9) [*] 0,84 (0,7-0,9)	8,4 (4,6-14) [*] 9,6 (5-16)	7,3 (2,2) 7,3 (2,1)			
214	Thaïlande	Iode = 200 μg Placebo	112 (76-136) 110 (70-172)	1 (0,6-1,7) 1,1 (0,7-1,7)	1,08 (1-1,2) 1,07 (0,7-0,9)	9,4 (4,6-16) 9,6 (6,7-16)	8,6 (1,9) 8,7 (2)	233 (133-345) [*] 155 (108-211)	1,1 (0,7-1,7) 1,3 (0,8-1,8)	0,77 (0,7-0,8) [*] 0,79 (0,7-0,9)	9,78 (5,5-18) [*] 11,9 (6,5-22)	8,17 (2) 8,2 (1,9)			
169	Norvège	Complément iodé Pas de compléments													
215	Ethiopie	Sel iodé Pas de sel iodé	163 (93-263) ^{**} 120 (69-216)					141 \pm 195 [*] 113 \pm 133	2,43 \pm 1 [*] 2,69 \pm 1	11,15 \pm 0,11 11,32 \pm 0,12	41,6 \pm 1 [*] 45,1 \pm 1				
216	Suède	Complément iodé Pas de compléments													

B	RÉFÉRENCE	PAYS	INTERVENTION	ÂGE	MARQUEURS THYROÏDIENS DE L'ENFANT			
					IU	TSH	T4	Tg
	209	Espagne	IK = 300µg Pas d'apport	Néonatal	203±150* 114±61	7,9±5* 3,8±2,8		
	208	Espagne	Sel iodé seul IK = 200µg IK = 300µg	Néonatal		1,4 (0,8) 1,6 (0,7) 1,8 (0,7)	7,6 (1,7) 7,6 (1,4) 7,4 (1,6)	16,7 (31) 14,9 (10,6) 18,1 (29)
	207	Espagne	Iode > 150µg Iode =100-150µg Iode < 100µg					
	206	Espagne	IK= 200µg + T4> 20 ^{ème} P IK= 200µg + T4= 0-20 ^{ème} P IK= 200µg + T4= 0-10 ^{ème} P					
	211	Chine	Iode = 150µg Placebo	Néonatal		8,2 (5,9-13) 6,6 (4,5-9,6)	14,4 (2,1) 13,8 (2,3)	73 (48-100) 64 (44-121)
	212	France	Vitamines + Iode à 150µg Vitamines seules	Néonatal		8 (2,5-16) 6,2 (1,8-24)	13,4 (11-17) 12,8 (9,5-17)	66,8 (12-176) 96,1 (15-220)
	210	Italie	Iode en complément Pas de compléments					
	213	Inde / Thaïlande	Iode = 200µg Placebo	4-5 ans	236 (137-365) 224 (140-314)	0,9 (0,7-1,2) 1 (0,8-1,3)	87,6 (76-111) 91,8 (75-111)	
	214	Thaïlande	Iode = 200µg Placebo	5-7 ans	243 (154-350) 260 (180-311)	0,9 (0,7-1,1) 0,9 (0,7-1,2)		
	169	Norvège	Complément iodé Pas de compléments					
	215	Ethiopie*	Sel iodé Pas de sel iodé	2-13 mois	141 (73-244)* 113 (61-206)	2,45±1* 2,69±1	11,15±0,11 11,32±0,12	41,6±1* 45,1±1
	216	Suède	Complément iodé Pas de compléments					

Hormone thyroxine (T4) :

Les concentrations de T4 ont été explorées dans 8 études chez la mère (206, 208-210, 212-215) (**Tableau 01 : A**) et 5 études chez l'enfant (208, 211-213, 215) (**Tableau 01 : B**). 6 études sur 8 ont exploré la concentration de T4 en début et fin de grossesse (208-210, 212-214).

Seule l'étude italienne montrait un niveau de T4 plus élevé chez le groupe supplémenté en iode en comparaison au groupe placebo au premier trimestre de grossesse (210). 5 études ne montraient pas de différences dans les niveaux de T4 entre les groupes à cette même période (208, 209, 212-214). L'évolution de la concentration de T4 durant la grossesse restait stable. L'étude menée conjointement en Inde et en Thaïlande semblait montrer une décroissance significative de la T4 au cours de la grossesse indépendamment de la supplémentation (213). De façon discordante, 2 études montraient des niveaux de T4 plus bas chez les groupes supplémentés (209, 214), alors, qu'une seule étude montrait un taux plus haut de T4 dans le groupe supplémenté (210) (**Tableau 01 : A**).

Par ailleurs, on ne retrouvait aucune différence significative dans les concentrations de T4 que ce soit en période néonatale (208, 211, 212), chez le nourrisson (215) ou dans la petite enfance : 4-5 ans (213) (**Tableau 01 : B**).

Thyroglobuline :

La mesure des niveaux de thyroglobuline au premier et au troisième trimestre s'est faite respectivement dans 5 (208, 209, 212-214) et 6 études (208, 209, 212-215). Aucune différence significative n'était retrouvée lors du premier trimestre de grossesse (**Tableau 01 : A**). Cependant, le taux de thyroglobuline au troisième trimestre, était significativement plus bas ($p < 0,05$) dans le sérum des mères ayant bénéficié d'une supplémentation iodée en comparaison du groupe contrôle (212-215). Par ailleurs, on remarquait une tendance à l'augmentation du taux de la thyroglobuline chez les groupes non supplémentés (212), alors que l'apport iodé permettait une décroissance en cours de grossesse ($p = ns$) (209, 212). Enfin, l'étude de Santiago et de ses collègues, n'a montré aucune différence entre les groupes ni de variation significative du taux de thyroglobuline à différents niveaux de supplémentation iodée (208) (300 µg vs 200 µg vs placebo).

Dans les 4 études rapportant des données sur les niveaux de thyroglobuline chez l'enfant (208, 211, 212, 215), seule l'étude éthiopienne présentait un taux significativement bas chez les enfants issus de mères bénéficiant d'une supplémentation iodées péri conceptionnelle (**Tableau 01 : B**) (215).

Volume thyroïdien :

3 études exploraient le volume thyroïdien au premier et au deuxième trimestre de grossesse. Il n'existait pas de différence dans le volume thyroïdien entre les groupes de mères supplémentées ou non à l'iode (**Tableau 01 : A**).

IV. Neurodéveloppement, fonction thyroïdienne et polluants dans un contexte de carence iodée :

Iode et hormone thyroxine (T4)

Plusieurs groupes d'intérêt montraient des taux d'IU supérieurs à 150 µg/j, en accord avec les objectifs de l'OMS (208, 209, 211-213). On retrouvait un niveau d'IU plus élevé mesuré chez les nouveaux nés (209) et les nourrissons (215), issus de mères ayant bénéficié d'une supplémentation iodée, permettant ainsi d'avoir de meilleurs scores de psychomotricité. Dans l'étude norvégienne (169), des taux gestationnels d'IU < 100 µg/j étaient corrélés positivement à une pauvreté du langage réceptif ($p = 0,025$) et expressif ($p = 0,002$) chez les nourrissons. Par ailleurs, les performances cognitives et motrices restaient préservées (169). Dans la même étude, la supplémentation iodée pendant la grossesse était associée à une diminution du score de motricité grossière ($r = -0,03$, $p = 0,02$).

Dans l'étude de Moletti et de ses collègues (210), la prise de L-THYROXINE® avant et pendant la grossesse en zone de carence modérée en iode, ne montrait pas d'effet bénéfique sur les performances cognitives des enfants en comparaison aux enfants issus de mères n'ayant pas eu recours à un traitement substitutif (**Figure 10**). D'un autre côté, l'association de ce traitement à une prise concomitante d'iode en complément alimentaire permettait d'avoir des scores cognitifs supérieurs à l'âge de 6-12 ans (210 ; **Figure 10**). Dans le même sens, on constatait une corrélation positive ($R = 0,5$, $p < 0,0001$) entre le taux de T4 gestationnel au troisième trimestre de grossesse et le score EDP chez les enfants issus de mères ayant bénéficié d'une supplémentation à hauteur de 300 µg/j (209).

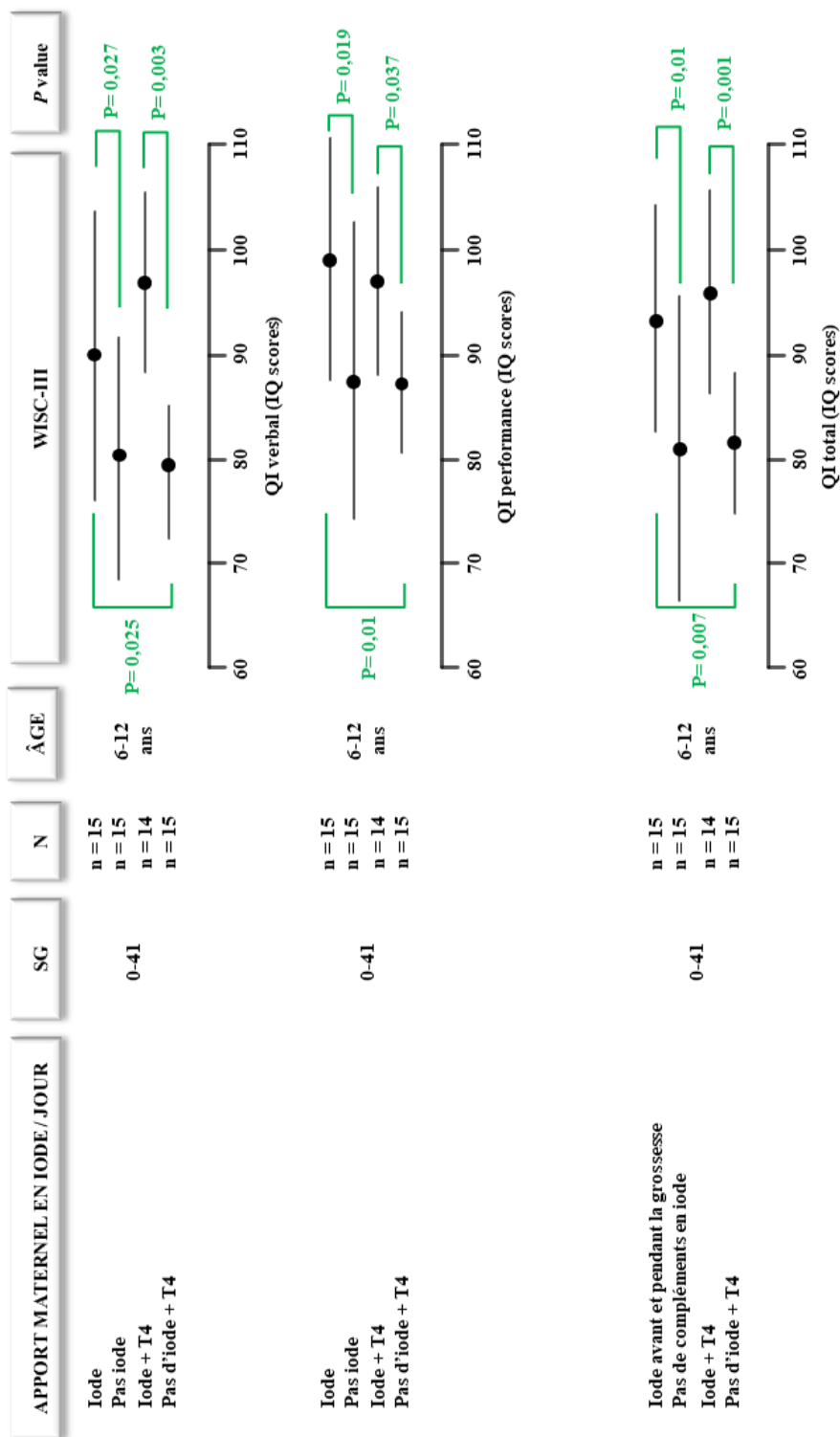


Figure 10 : Représentation du Quotient Intellectuel (QI) verbal, de performance et total en fonction de la supplémentation en iode ou en T4 seule ou en fonction de l'association iode + T4. Les données sont exprimées en moyennes \pm DS. La valeur de p a été calculée à l'aide du test de *Mann Whitney*. $p < 0,05$ comme valeur du seuil de significativité entre les groupes (210).

TSH et thyroglobuline :

Chez l'enfant, il était observé de façon paradoxale, dans l'étude de Velasco et ses collègues, que le niveau de TSH néonatal était légèrement augmenté en cas de supplémentation iodée supérieure à 200 µg/jour en cours de grossesse (209) (**Tableau 01 : B**). Les auteurs ont suggéré que l'augmentation du taux de TSH à la suite d'une supplémentation iodée raisonnable en cours de grossesse était en lien avec la collecte des échantillons en période de délivrance marquée par une hémococoncentration du sang du cordon foetal. L'autre explication était qu'elle répondait à un besoin physiologique pouvant être bénéfique sur le neurodéveloppement. En effet, la TSH jouerait un rôle de facteur de croissance (217, 218). Son augmentation dans un contexte de supplémentation iodée en cours de grossesse est concomitante à l'amélioration *a posteriori* des scores de psychomotricité chez les nourrissons (209). A contrario, dans l'étude de Mohammed et ses collègues, la collecte des échantillons de sérum sanguin chez les enfants se faisait entre l'âge de 2 à 13 mois. On remarque ainsi que les niveaux de TSH et de thyroglobuline étaient significativement bas dans le groupe d'intervention versus groupe de contrôle (**Tableau 01 : B**). Les auteurs ont permis de mettre en évidence une corrélation positive entre les niveaux de T3 et le score combiné de la motricité fine ($p = 0,06$), ainsi qu'une corrélation négative entre les niveaux de TSH et le développement cognitif ($p = 0,05$). Enfin, dans l'étude française (212), il existait une corrélation négative entre le langage expressif et les niveaux de thyroglobuline chez l'enfant ($R = -0,31, p < 0,05$).

Polluants :

La seule étude explorant l'impact d'un élément étranger à la thyroïde sur le futur développement de l'enfant était l'étude française (212). Les auteurs de cette étude, se sont intéressés au potentiel effet perturbateur de 15 composants classés comme neurotoxiques présents dans le lait maternel. Ils retrouvaient ainsi une corrélation négative entre les taux de PCB118 et le score de l'échelle de langage de Bayley ($R = -0,42, p < 0,01$).

Discussion

I. Points forts et limitations de l'étude

Points forts :

- Définition et respect des critères PICOS
- Revue de la littérature centrée dans la partie résultat, uniquement sur l'apport bénéfique d'une supplémentation iodée sur le statut cognitif de l'enfant en zone de carence modérée. La partie introduction et discussion permettant d'avoir une vue d'ensemble de la problématique des dysthyroïdies induites majoritairement par une carence iodée modérée dans un environnement de plus en plus complexe en cours de grossesse (polluants, carences nutritives...).
- Utilisation de bases de données reconnues
- Utilisation d'un choix limité et ciblé des termes de recherches, pour apporter une meilleure précision dans la recherche
- Définition claire et respect des critères de sélection des études
- Sélection d'articles récents pour avoir une connaissance actualisée des recherches
- Définition et respect des critères d'inclusion et d'exclusion des études
- Exhaustivité des choix d'articles issus de la littérature internationale et de multiples pays, industrialisés et en voie de développement : France, Norvège, Inde, Thaïlande, Ethiopie, Espagne, Italie, Suède, Chine, permettant ainsi d'avoir un véritable reflet des connaissances internationales sur le sujet.
- Utilisation d'un logiciel reconnu pour le traitement de la bibliographie

Limitations :

- La non-utilisation des opérateurs Booléens dans les critères de recherche des bases de données
- Le non-respect de tous les critères PRISMA
- La non-utilisation des échelles d'évaluation pour les articles comme l'échelle STROBE
- Un biais de sélection, car un seul lecteur a été utilisé pour la sélection des études
- Un biais d'information, car un seul lecteur a été utilisé pour l'extraction des données
- Faible nombre d'études sélectionnables

II. Bénéfice cognitif d'une supplémentation iodée en cours de grossesse

Seules 4 études, sur 12 citées dans ce rapport, semblaient relever un effet bénéfique sur le QI de l'enfant, d'un apport iodé en cours de grossesse. En particulier lorsqu'il permettait une amélioration des marqueurs thyroïdiens maternels au cours du troisième trimestre. Les effets sur la motricité semblaient plus divergents. Ces résultats rejoignent les constatations faites dans de récentes méta-analyses (219) et revues de la littérature (220) (**Figure 11**).

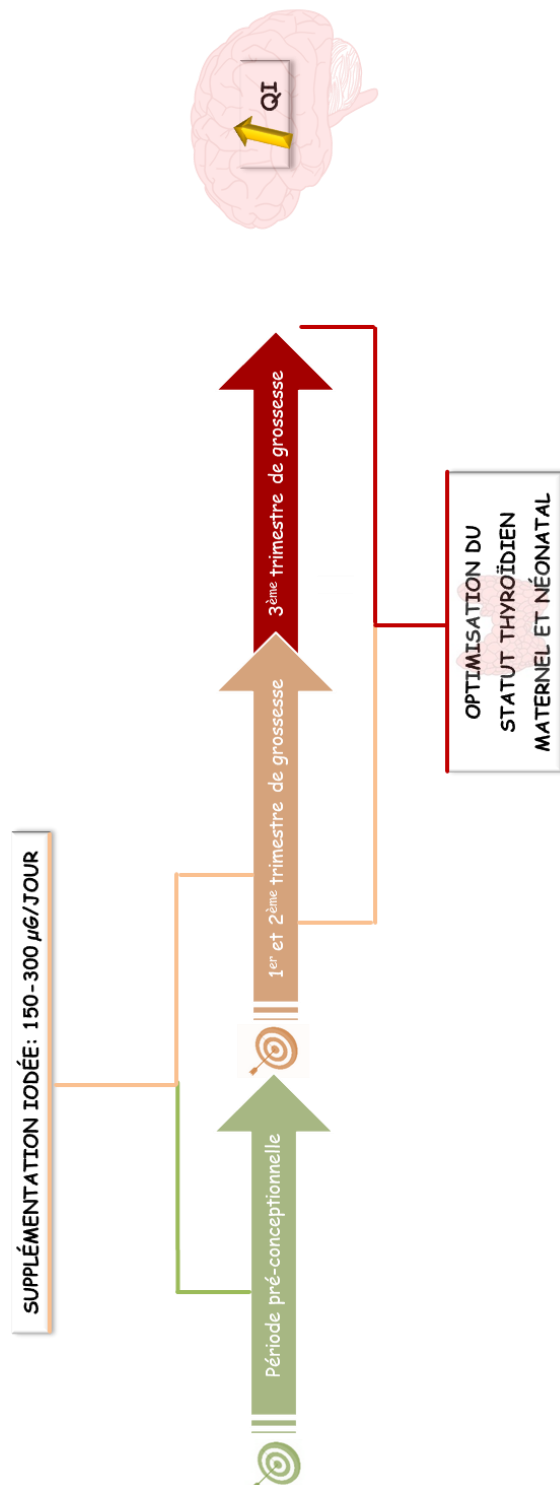


Figure 11 : Optimisation de la fonction thyroïdienne maternelle et néonatale à la suite d'une supplémentation iodée péri conceptionnelle en zone de carence faible à modérée en iode. Les données de la littérature scientifique s'orientent vers une amélioration des fonctions cognitives chez l'enfant.

Globalement même si ce bénéfice n'est attesté que dans un nombre limité d'études, ces données restent insuffisantes et nécessitent d'autres investigations, notamment sur les effets à long terme. Des essais contrôlés à grande échelle sont en cours afin de clarifier si la supplémentation gestationnelle profitera au développement neurologique du nourrisson dans les pays à carence faible à modérée en iode. En Suède, un essai randomisé, en cours, vise à recruter 1275 femmes entre 18 et 40 ans pour recevoir des suppléments multivitaminés contenant 150 µg d'iode ou un placebo au premier trimestre de grossesse (**Figure 15, Annexe**) (216). Les investigations sont ambitieuses. Elles s'intéressent aux fonctions neuropsychiatriques des enfants évaluées à 18 mois, 3, 7 et 14 ans. L'évaluation cognitive sera couplée à des mesures du taux d'iode urinaire ainsi qu'à des procédures d'imagerie par IRM aux âges de 7 et 14 ans. Les premiers résultats de cette étude montrent qu'une supplémentation quotidienne de 150 µg d'iode chez un groupe de femmes enceintes présentant une carence en iode légère permet une normalisation du statut physiologique en iode.

Les études de supplémentation iodée viennent en réponse aux récentes observations démontrant l'impact délétère que peut avoir une carence iodée gestationnelle de type modéré sur le QI des enfants (90, 161). Considérant l'augmentation des besoins en iode estimée à 65% pendant la grossesse (11, 51, 62, 221, 222), des auteurs se sont posé la question du bénéfice cognitif pouvant être généré par une supplémentation systématique des femmes enceintes. Afin d'y répondre, plusieurs études récentes ont été menées chez des femmes enceintes soit présentant des hypothyroïdies gestationnelles soit issues de pays classés en zone de carence légère à modérée en iode en population générale. Dans l'étude observationnelle de Bath et ses collègues menée au Royaume Unis, (N = 1040), les enfants nés dans une zone classée en déficience faible à modérée en iode présentaient un risque accru de déficience cognitive et verbale (90). Une méta-analyse s'est intéressée à 6180 couples mère-enfant issus de régions de déficience modérée en iode au Pays Bas, au Royaume Unis et en Espagne. Les conclusions montraient une corrélation positive entre les taux d'IU/créatinine mesurés avant 14 semaines d'âge gestationnel et les performances cognitivo-verbales des enfants (223).

Les données psychométriques couplées à des mesures hormonales convergent vers une amélioration des fonctions cognitives chez les enfants issus de mères présentant une hypothyroïdémie gestationnelle modérée traitée par supplémentation iodée. Par exemple on constate une amélioration des scores de l'EDP (182) et du QD (206). Ainsi, il existe une association négative entre le taux de T4 libre en cours de grossesse et des scores de l'EDP ($p < 0,001$) (209). Or, nous avons rapporté dans les chapitres précédents qu'en milieu expérimental, les animaux issus de mères présentant des taux de T4 libres bas montraient des désordres irréversibles au niveau de la cytoarchitecture du cerveau fœtal (65, 70, 73). Elles confirment notamment les observations déjà faites dans d'autres régions. Par exemple, en Italie, la mesure du QI chez les enfants issus de régions classées comme zone d'apport suffisant en iode, était plus élevée ($p = 0,05$) en comparaison d'enfants issus de régions classées comme étant des zones de carence modérée (224). De plus, dans une prospective suivant des femmes espagnoles, les enfants issus des mères présentant des taux d'iode urinaire supérieurs à 200 µg/l montraient de façon très significative ($p < 0,005$) de meilleures compétences au niveau de l'échelle de performance perceptivo-motrice (+ 5,5 points), de la mémoire (+ 6,8) et de l'index cognitif général (+9,8) à l'âge de 3 ans (223). Le taux de TSH dans le sérum sanguin est un bon reflet du taux de base de la T4. Nous avons pu voir aussi l'existence de corrélations négatives entre le taux de TSH et les tests de psychomotricité chez les enfants (215). Celles-ci peuvent être le reflet d'une bonne imprégnation en T4 et de son effet bénéfique sur la cognition.

Sur le plan physiologique, la supplémentation en iode permettrait d'anticiper la demande de synthèse accrue en hormones thyroïdiennes (HT) générée par la grossesse et ainsi d'éviter les hypothyroïdies maternelles. En effet, un apport iodé de 100 à 200 µg/jour chez une population de femmes enceintes issues de zones de carence faible à modérée, a réduit l'accroissement de la TSH en cours de grossesse d'environ 20-50% en comparaison au groupe contrôle non supplémenté (225-227). De même, la supplémentation en iode entre 120 à 200 µg/jour permettrait de réduire d'environ 13,5 % le volume thyroïdien en cours de grossesse ou en post-partum (227-229). L'apport de 100 µg/jour d'iode en cours de grossesse montrait un volume thyroïdien en néonatal inférieur d'environ 25% à celui des nouveaux nés issus de mamans n'ayant pas reçu de supplémentation ($p = 0,0001$) (225). On a observé également des niveaux élevés de thyroglobuline néonatale chez les enfants issus de mères non supplémentées (225, 227). Dans l'étude de Moletti et de ses collègues (210), la prise de L-THYROXINE® seule avant et pendant la grossesse ne montrait pas d'effet bénéfique sur les performances cognitives des enfants en comparaison des enfants issus de mères n'ayant pas eu recours à un traitement substitutif. Cependant, l'association de ce traitement à une prise concomitante d'iode en complément alimentaire permettait d'avoir des scores cognitifs supérieurs à l'âge de 6-12 ans (229). De plus, une corrélation positive entre le taux de T4 gestationnel et les scores de psychomotricité fut observé chez les enfants issus de mères ayant bénéficié d'une supplémentation à hauteur de 300µg/j (182). Ces données suggèrent que l'efficacité d'un traitement par L-THYROXINE® est en partie subordonnée à des réserves en iode suffisantes dans l'organisme.

A contrario, d'autres données ont montré que l'apport iodé en cours de grossesse ne semblait pas améliorer le taux de TSH (230), thyroglobuline (230) T3 (230), T4 libre maternel (225, 227, 230), volume thyroïdien (230) ni les taux néonataux de TSH (208, 225, 227) et d'iode urinaire (230). Il a même été observé que le niveau de TSH gestationnel ou néonatal était légèrement augmenté en cas de supplémentation iodée supérieure à 200 µg/jour en cours de grossesse (209, 231). Des auteurs ont suggéré que l'augmentation paradoxale du taux de TSH à la suite d'une supplémentation iodée raisonnable en cours de grossesse répondrait à un besoin physiologique pouvant être bénéfique sur le neurodéveloppement. En effet, la TSH jouerait le rôle d'un facteur de croissance (217, 218). Son augmentation dans un contexte de supplémentation iodée en cours de grossesse était concomitante à l'amélioration *a posteriori* de scores de psychomotricité chez les nourrissons (209). L'autre explication est que le taux d'HT circulant mesuré à un temps donné n'est pas forcément le reflet des concentrations fœtales présentes dans le cerveau. Enfin, des considérations d'ordre méthodologique peuvent aussi expliquer la discordance entre les résultats des différentes études, notamment un faible nombre d'enfants testés, une supplémentation iodée pas assez anticipée par rapport au début de la grossesse ainsi que les diverses échelles de test psychométriques utilisées.

La précocité de la supplémentation en cours de grossesse apparait comme une notion cardinale du processus de maturation cérébrale du nouveau-né. Berbel et ses collègues ont montré de façon significative que les enfants nés de mères ayant une supplémentation précoce en iode présentaient des scores de QD plus élevés que ceux issus de mères ayant bénéficié de la supplémentation au deuxième ou troisième trimestre (206). De façon intéressante, la supplémentation au premier trimestre semble intervenir à un moment où l'imprégnation hormonale en T4 libre n'est pas à ses niveaux les plus bas (T4 libre > 20^{ème} percentile), contrairement au deuxième et troisième trimestre (T4 libre de 0-10^{ème} percentile). Cela renforce l'idée de la nécessité d'un maintien d'un taux de base minimal en HT par l'apport constant de l'élément iode de façon précoce afin d'anticiper la mise en place des mécanismes épigénétiques nécessaires au bon fonctionnement physiologique

de la thyroïde. En accord avec cette hypothèse, des études ont rapporté un meilleur équilibre en HT lors de la grossesse à la suite d'une supplémentation iodée anticipée 1 à 2 ans avant la conception (232, 233).

Ainsi, plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse de la nécessité d'une imprégnation plus étalée dans le temps par l'élément iode lors de la période pré conceptionnelle mais aussi lors de la lactation et durant les premières années de vie chez l'enfant. Des études observationnelles ont révélé que la consommation de sel iodé sur une période supérieure à 2 ans en pré conceptionnel était associée à une TSH plus basse, une T4 plus haute et à une moindre fréquence d'hypothyroïdie gestationnelle que chez les femmes entamant une supplémentation iodée en cours de grossesse (210, 232, 233). Cependant, cette normalisation des taux de TSH induite par supplémentation iodée 1 an avant la conception n'a pas montré d'effet bénéfique sur les tests de psychomotricité chez les nourrissons (206). De même, l'étude CATS menée en essai contrôlé, n'a pas permis de mettre en évidence de bénéfice au niveau du QI chez des enfants de 3 ans (81). Notons, que les femmes enceintes de cette étude ont reçu une supplémentation relativement tardive en L-THYROXINE® (15 semaines gestationnelles). En opposition, dans une étude prospective observationnelle menée en Italie, on a observé des performances cognitives supérieures chez des enfants de 6 à 12 ans dont les mères ont eu recours à des compléments iodés 2 ans avant la conception jusqu'à la fin de leur grossesse, comparés à des enfants dont les mères n'ont pas eu recours à un apport exogène d'iode (210). Ces observations sont autant d'arguments vers une supplémentation précoce des hypothyroïdies carencielles en zone de carence modérée.

Si l'apport iodé précoce avant la grossesse est de plus en plus envisagé par les praticiens, la question d'un bénéfice cognitif d'une prolongation de celui-ci au-delà de la période gestationnelle chez l'enfant se pose légitimement. Gordon et ses collègues ont mené une étude randomisée en double aveugle avec un groupe d'enfants entre 10 et 13 ans, recevant 150 µg pendant 28 semaines en Nouvelle Zélande, pays en zone de carence modérée en iode (234). En comparaison au groupe placebo, les enfants supplémentés en iode montraient une amélioration du score cognitif de 0,19 DS ($p = 0,011$). Ces dernières données pourraient expliquer partiellement l'absence de bénéfice cognitif dans de nombreuses études de supplémentation citées dans ce rapport en péri conceptionnel et/ou en cours de grossesse. La prolongation d'une telle supplémentation chez les enfants vivant en zone de carence modérée pendant les premières années de vie est rarement abordée dans les études et pourrait apporter un réel bénéfice à long terme.

Enfin, aucune étude ne montre l'intérêt d'une supplémentation iodée des femmes enceintes vivant en zone d'apport suffisant en iode. En effet, une étude prospective intéressant près de 1525 couples mère-enfant vivant dans le bassin de Rotterdam (considéré comme zone d'apport suffisant en iode) ne montrait pas de relation entre des taux bas d'IU durant la grossesse et les scores de compréhension et de langage chez des enfants âgés de 6 ans (163). Ceci même après ajustement des facteurs confondants.

L'ensemble des données est rassurant quant à l'absence d'effet délétère d'une supplémentation iodée sur le plan cognitif aux doses recommandées. L'apport adéquat d'iode pendant la grossesse est subordonné à une dose seuil pouvant être aussi délétère sur le développement cognitif que la carence elle-même. L'iode est un élément qui traverse le placenta facilement pendant la grossesse. Son excès provoque une hypothyroïdie réactionnelle connue sous le nom d'effet *Wolff-Chaikoff* dont le cerveau fœtal est particulièrement vulnérable du fait de son immaturité (82, 221). Toutes les études utilisaient une dose entre 150-300 µg/j, permettant un seuil nettement inférieur aux recommandations de l'OMS préconisant de ne pas dépasser une dose journalière de 500 µg.

III. Stratégies futures de dépistage et de traitement des hypothyroïdies frustres d'origine carencielle en cours de grossesse

Les méthodes de supplémentation iodée et les stratégies de surveillance semblent constituer la prochaine étape à clarifier en soins primaires. Elles font encore débat dans le milieu des experts. A l'heure actuelle, *the American Thyroid* (159) et *the European Thyroid Associations* recommandent (235) la supplémentation iodée routinière à hauteur de 150 µg/j en péri-conceptionnel. Alors que l'OMS ne recommande celle-ci qu'uniquement dans les régions où la couverture d'apport sous forme de sel iodé est insuffisante (158).

La recherche des hypothyroïdies frustres en cas d'apport insuffisant en iode, est primordiale au cours du premier et du deuxième trimestre de grossesse au regard de récentes études les mettant en cause dans le développement cognitif des enfants (67). Des études observationnelles ont montré que les enfants issus de mères non traitées pour une hypothyroïdie maternelle présentaient un déficit de 7 à 10 points de QI comparés aux enfants nés de mères euthyroïdiennes (68). Le bénéfice en termes d'économie de santé d'un dépistage, et par conséquent le traitement, des hypothyroïdies maternelles frustres pourrait être réel et faire partie d'une politique de santé à plus long terme. Une analyse sur le plan économique estime, que depuis sa mise en place, le programme universel de supplémentation iodée dans le sel alimentaire a permis de générer dans les pays développés un gain de 35 milliards de Dollars Américains avec un ratio coût : bénéfice de 1 : 70 (236). Dans ces conditions, il est difficile d'exclure le bénéfice que pourrait avoir un dépistage et une correction des hypothyroïdies maternelles frustres dans un contexte de carence modérée.

Comme rapporté dans les précédents chapitres, la grossesse est considérée comme facteur prédominant dans la survenue de goitre et de dysthyroïdie frustre (61) et de nombreux facteurs aggravants entrent en jeu. Il apparaît clairement que l'étiologie principale des hypothyroïdies frustes est la carence iodée en population générale en Occident. Celle-ci s'exprimant de façon plus marquée en cours de grossesse. Par ailleurs, l'HAS et la SFE ne recommandent le bilan thyroïdien, et un dosage d'IU, qu'en cas d'antécédent personnel ou familial ou devant la présence de signes cliniques. Or l'hypothyroïdie frustre est par définition infraclinique mais ses conséquences sur le développement du QI de l'enfant semblent bien réelles au regard du corpus de littérature scientifique traitant du sujet.

Ainsi, les recommandations françaises sur le dépistage universel en début de grossesse sont pour l'instant dans la lignée de bon nombre de sociétés savantes anglaises et américaines. *The American Association of Clinical Endocrinologists* (13), *The American Thyroid Association* (63), *The American College of Obstetrics* (237), et *The Cochrane Collaboration* (238) préconisent un dépistage en pré-conceptionnel ou en cours de grossesse uniquement chez les femmes considérées à risque, c'est-à-dire ayant des antécédents de dysthyroïdie familiale ou personnelle, de diabète de type I ou d'antécédents obstétricaux personnels de fausse couche précoce, de prééclampsie ou d'accouchement prématuré. Néanmoins, *The Endocrine Society* et *The American Thyroid Association* se sont démarquées en 2012 par l'avis de ses membres experts qui n'est pas unanime sur la question du dépistage ciblé. En pratique courante, il est difficile de cibler une population de femmes jeunes ayant peu recours au dépistage des maladies endocriniennes en soins primaires. Ainsi, le projet de grossesse serait l'occasion d'identifier des jeunes femmes présentant des dysthyroïdies personnelles parfois pauci symptomatiques ne les amenant jamais à consulter et ainsi les excluant *de facto* du groupe de population à risque.

Le dépistage par TSH des hypothyroïdies frustes est d'une sensibilité et d'une fiabilité reconnues (67). En phase pré-conceptionnelle, les valeurs de référence de la TSH sont similaires à celles en population générale c'est-à-dire entre 0,45 et 4,5 mUI/L. En raison des modifications hormonales liées à la grossesse (Notamment, l'effet *TSH-like* de l'HCG), plusieurs auteurs estiment que les taux de TSH chez les femmes euthyroïdiennes en cours de grossesse sont physiologiquement bas en comparaison aux femmes non gestantes (221, 239). La compilation des données de plusieurs études permet d'identifier des valeurs médianes de 1,03 mUI/L, 1,23mUI/L et 1,35mUI/L au premier, deuxième et troisième trimestre, respectivement (240). Ainsi, les auteurs de plusieurs études de *monitoring* des HT en cours de grossesse ont proposé un seuil de TSH = 2,5mUI/L à partir duquel on considère que la patiente présente une forme d'hypothyroïdie (222, 240, 241). En conséquence, plusieurs sociétés savantes utilisent ce seuil en début de grossesse comme référence, notamment l'*American Thyroid Association* (208). En France, La SFE et la HAS recommandent une surveillance accrue de la fonction thyroïdienne (tous les mois) et un dosage des anticorps anti-TPO, à la constatation d'une valeur de TSH > 3 mUI/l en cours de grossesse. Par ailleurs, les 2 organismes ne préconisent pas de dépistage systématisé mais uniquement de façon ciblée en cas de signes cliniques évocateurs (goitre), contexte auto immun ou d'antécédent de dysthyroïdie (242).

A l'instar de la TSH (63, 67), la thyroglobuline (243) semble être un indicateur plus fiable que la mesure de la T4 ou la T3. En effet, une étude récente suggère dans ses conclusions que la mesure de la thyroglobuline pourrait être un bon reflet de l'imprégnation iodée à long-terme des femmes enceintes en zone de carence modérée en iode (230). En effet, un taux élevé de thyroglobuline est un indice d'une hyperstimulation de la glande thyroïdienne avant la grossesse reflétant une carence iodée modérée antérieure à la grossesse et susceptible de s'aggraver en cours de celle-ci (230). Ajoutons que la supplémentation en iode chez les enfants de 10 à 13 ans en zone de carence modérée montrait une amélioration des taux de thyroglobuline concomitante à une augmentation des test cognitifs en comparaison au groupe placebo (234). A la lumière de ces données, la TSH et la thyroglobuline pourraient être envisagées comme dosages routiniers en soins primaires chez les populations à risque de carence iodée en zone de carence modérée. Ils représentent une alternative au dosage urinaire et peuvent être faits à l'occasion du bilan de contrôle en début de grossesse.

En ce qui concerne les modalités de traitement des hypothyroïdies frustes, les recommandations ne prennent pas en compte les récentes études sur les conséquences d'une hypothyroïdie fruste sur le QI. La HAS préconise ainsi de mettre en place ou d'augmenter les posologies, de la L-THYROXINE® (1,5 µg/kg/jour (13, 244)) dès lors que la TSH est supérieure à 4 mUI/l. Un contrôle TSH mensuel est à prévoir avec un objectif de TSH <2,5 mUI/l (242). Enfin, notons qu'aucune recommandation en France n'est prévue concernant la mise en place ou l'adaptation du traitement substitutif chez les patientes présentant une TSH entre 2,5-4 mUI/L, en dépit du fait que l'objectif d'un traitement substitutif à la suite d'une découverte de TSH supérieure à 4 mUI/L est une valeur cible inférieure à 2,5 mUI/L (242). Les hésitations des sociétés savantes s'expliquent probablement par le faible nombre d'études et leurs résultats divergents concernant l'effet bénéfique d'un traitement substitutif sur le QI des enfants chez les mères présentant une hypothyroïdie fruste en début de grossesse (68, 81, 245).

Enfin plusieurs auteurs proposent d'augmenter le dosage du traitement substitutif à hauteur de 30 à 50% au 1^{er} trimestre de grossesse indépendamment du franchissement du seuil de 2,5 mUI/L afin d'anticiper la demande croissante physiologique à venir chez les patientes présentant une hypothyroïdie connue (246, 247). Ainsi, Abalovich et ses collègues ont proposé de traiter les

d'hypothyroïdies frustrées à la dose de 1,2 µg/kg/jour si la TSH ≤ 4,2 mUI/L et à la dose de 1,42 µg/kg/jour si la TSH = 4,2-10 mUI/L. Les hypothyroïdies cliniques, c'est-à-dire avec une TSH > 10 mUI/L, seraient traitées à la posologie de 2,33 µg/kg/jour (245, 248).

Outre les conséquences obstétricales chez la femme enceinte, les effets d'une thyrotoxicose gestationnelle d'origine iatrogène sur le neurodéveloppement de l'enfant peuvent être aussi délétères qu'une carence iodée (62, 82). Concernant les hyperthyroïdies gestationnelles frustrées, celles-ci semblent ne pas avoir de conséquences sur le bon déroulement de la grossesse ni sur le QI de l'enfant à la naissance (82, 191) et leur traitement n'est pas nécessaire. Il semblerait même qu'elles puissent avoir un effet protecteur dans les événements indésirables tels que la survenue des hypertensions gravidiques (191).

IV. Protocole de prévention, de dépistage et de prise en charge des hypothyroïdies frustrées, d'origine carencielle en péri conceptionnel

Au vu des résultats de cette revue de la littérature, la recherche systématique et la prise en charge des hypothyroïdies frustrées obstétricales semblent présenter un certain bénéfice. Nous proposons ici une fiche synthèse (**Figure 12**) de prévention, de dépistage et de correction des carences iodées et des dysthyroïdies frustrées chez la femme enceinte à destination des professionnels de santé en soins primaires en France : Médecins généralistes, gynécologues, sage-femmes et pharmaciens. La conduite à tenir est résumée sous forme d'actions [1, 2, 3...22] qui vont crescendo en fonction des facteurs de risques, notamment mineurs et majeurs, et de l'état d'avancement de la grossesse : Préventives < Souhaitables < Recommandables < Correctives.

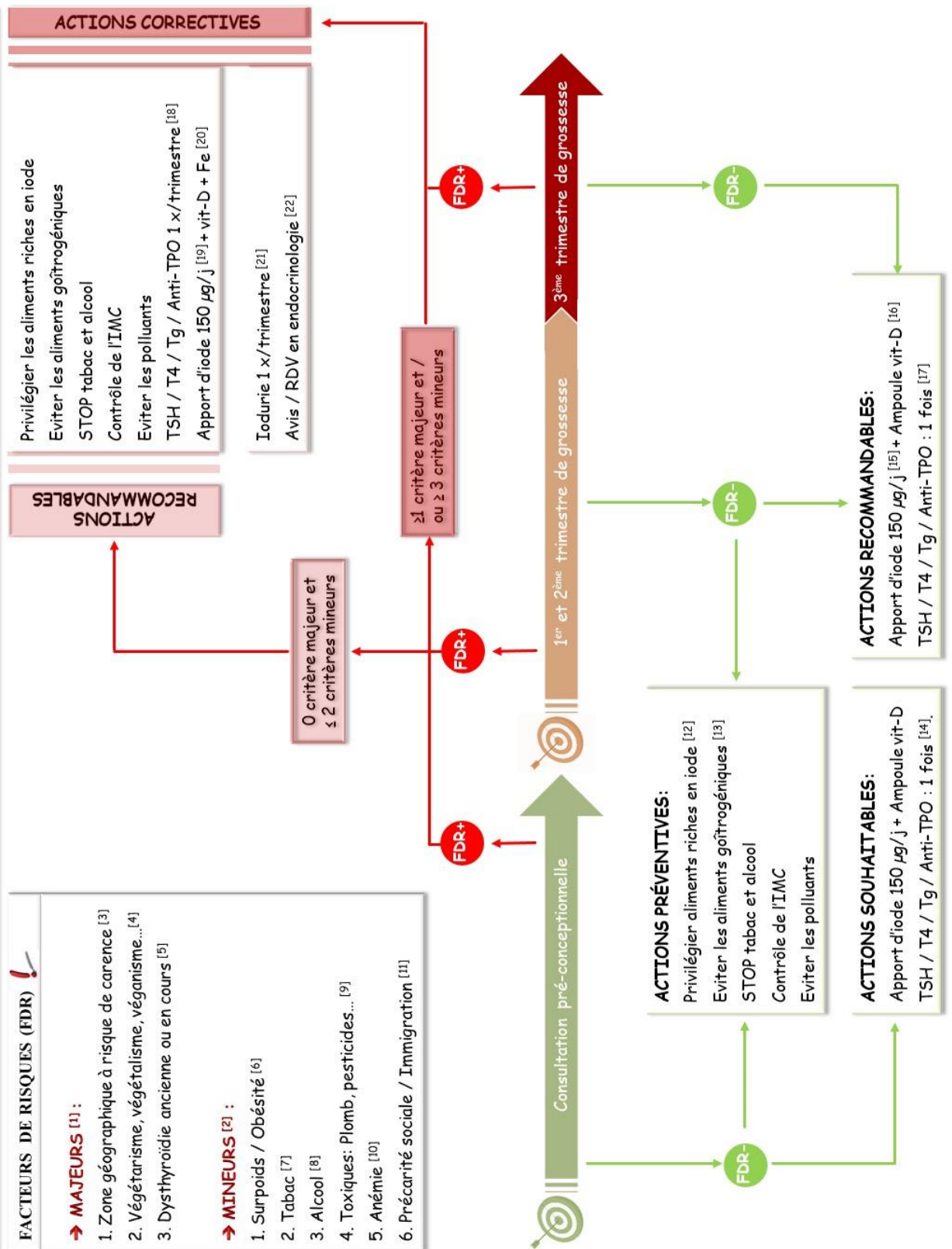
(→, FDR-) : Icône signalant l'absence totale de facteurs de risques

(→, FDR+) : Icône signalant la présence d'au moins 1 facteur de risque, qu'il soit majeur ou mineur

Clef de lecture du protocole :

[1], [2] Facteurs de risque considérés comme majeurs **[1]** ou mineurs **[2]** car corpus de littérature scientifique les mettant, respectivement, en rapport direct (Niveau 1) ou indirect (Niveau 2 ou 3) avec l'apparition ou l'aggravation des dysthyroïdies maternelles dans un contexte de carence iodée.

FIGURE 12: PROTOCOLE DE PREVENTION, DE DEPISTAGE ET DE PRISE EN CHARGE DES HYPOTHYROIDIES FRUSTRES, D'ORIGINE CARENTIELLE EN IODE, EN PERI CONCEPTIONNEL



[3] La France est classée par l’OMS en zone d’apport insuffisant en iode chez la femme enceinte. Sur la base d’échantillon d’IU chez la femme enceinte témoignant d’une carence importante, nous considérons les territoires suivants comme à risque : Midi-Pyrénées (174), Nice (175, 212), Paris (176), Limousin (176). Par ailleurs, de fortes incidences de dysthyroïdies et de cancers de la thyroïde sont observées en Zone 01, (c’est-à-dire ayant reçu les plus fortes retombées d’iode radio actif 131 à la suite de l’accident Tchernobyl ((249) ; Voir Carte du zonage en **figure 13**) depuis 1986 : en Alsace, l’Isère, la Marne, le Calvados, les Ardennes, le Haut et Bas-Rhin, le Doubs, la Drôme, la région PACA-Corse (249). Enfin la région Bourgogne-Franche-Comté est considérée comme zone vulnérable par le ministère de l’agriculture en termes de pollution aux Nitrates. Cet élément est considéré comme PE majeur pouvant interférer avec le bon fonctionnement de la thyroïde (97-100).



(Source IPSN, article BEH 2001 n° 21.)

Figure 13 : Cartographie de la France représentant le dépôt moyen d'iode 131 par département à la suite de l'accident de Tchernobyl. Sur des estimations relatives au mois de mai 1986 (249).

[4] On retrouve l'iode principalement dans les fruits de mer, les poissons, les produits carnés, le lait, les produits laitiers ainsi que les céréales. Un régime pauvre ou exempt de produit d'origine animale va aggraver le déficit des réserves iodées d'une femme enceinte dont les besoins en cet élément sont accrus pour des raisons physiologiques. L'OMS considère que les femmes françaises présentent déjà un statut de carence modérée avant même d'aborder leur grossesse. Dans une étude suédoise portant sur près de 1004 femmes, la consommation de produits laitiers et l'apport iodé par suppléments augmente les chances d'avoir un taux d'IU supérieure à 100 µg/L (26). Les femmes végétaliennes, qui excluent le lait et les produits laitiers de leur alimentation et/ou l'utilisation de compléments iodés peuvent présenter un risque de carence en iode avec à terme un risque de dysthyroïdie gestationnelle pouvant aboutir à un développement psychomoteur non optimal chez l'enfant (26).

[5] Qu'elles soient cliniques ou frustes, en France, la prévalence des dysthyroïdies est de 2% en population générale (10 fois plus chez la femme que l'homme) (187). Celle des hypothyroïdies frustes chez les femmes est de 3,3% selon les données SUVIMAX et entre 4,3 et 8,5% selon *The American Thyroid Association* en population générale (13). Par ailleurs, il est bien établi que le risque de développer une hypothyroïdie clinique ou fruste pendant la grossesse est multiplié par 6 chez les femmes présentant des antécédents de dysthyroïdie personnelle ou familiale (14). Également, nous pouvons inclure dans cet item toutes les dysthyroïdies d'origine médicamenteuse. La prise récente ou concomitante d'antithyroïdien de synthèse, de Lithium ou d'AMIODARONE® devrait faire l'objet d'un bilan thyroïdien systématique et d'une réévaluation de l'effet bénéfique risque durant une grossesse.

[6, 7 et 8] Les études ont montré que les facteurs tabac (92, 141-145) alcool (112, 144, 148) et l'excès pondéral (148-151) peuvent participer à l'émergence et à l'aggravation des dysthyroïdies qu'elles soient induites par carence iodée ou non.

[9] On s'attachera à rechercher lors de l'interrogatoire de la patiente désireuse d'une grossesse, ou déjà enceinte, toute activité professionnelle ou objets du quotidien pouvant être source de PE. Quelques exemples de métiers à risque sont résumés dans le **Tableau 02**. Dans la région Limousin, les métiers d'agricultrice, employée d'imprimerie et du bois et de travailleuse de la céramique sont répandus et doivent faire l'objet d'attention particulière en médecine générale. Traditionnellement, en attendant bébé, les parents préparent la chambre par l'acquisition de nouveaux meubles et en repeignant les murs. Or, les meubles et les canapés neufs peuvent diffuser des PCB, (présents dans les retardateurs de flamme) à des taux dépassant les seuils limites lors des premiers jours d'utilisation. La peinture, peut exposer à des phtalates, les composés alkylophénoliques et des métaux lourds. Ainsi, il est recommandé d'incomber ces travaux d'aménagement aux personnes non vulnérables et d'aérer le domicile avant utilisation (87, 250).

TABLEAU 02 : Les principaux métiers présentant un risque majeur d'exposition à des perturbateurs endocriniens, classés en catégories de substances, pouvant être en rapport avec des pathologies thyroïdiennes (88, 250)

CATEGORIES DE SUBSTANCE	METIERS
Pesticides : <i>2,4-D, Atrazine, Zineb, Aldicarbe...</i>	Agricultrice
Composés organiques poly chlorés : <i>PCB, Dioxines, Furanes...</i>	Employée d'imprimerie Employée de pressing Electricienne
Phtalates : <i>DEHP, DOP, BBP, DBP, DEP...</i>	Travailleuse du plastique Coiffeuse / Esthéticienne Employée d'imprimerie Electricienne Peintre
Composés alkyls phénoliques	Technicienne de surface Travailleuse du textile Laborantine Agricultrice Peintre
Composés bi-phénoliques : <i>Bisphénol-A</i>	Travailleuse du plastique Prothésiste dentaire
Métaux lourds : <i>Plomb, Mercure, Cadmium...</i>	Travailleuse du verre / céramique Les métiers de la construction Agent de circulation Prothésiste dentaire Soudeuse Orfèvre Peintre
Rayonnements ionisants	Manipulatrice en service de radiologie Employée de centrale nucléaire

[10] Le fer par son rôle d'oxygénation des tissus de la glande thyroïdienne permet la mise en place de la machinerie enzymatique nécessaire à la synthèse d'hormones thyroïdiennes (87, 88, 92). Sa carence est associée à des dysthyroïdies (133, 134) et à une moindre biodisponibilité de l'iode dans le métabolisme (135, 136).

[11] L'immigration en tant que telle n'est pas un facteur de risque majeur mais peut être pourvoyeuse d'autres facteurs notamment nutritionnels, éducatifs et d'accès aux soins. Cependant, une patiente de provenance d'une région endémique de goitre ou d'un pays à déficience en iode devra être considérée comme ayant un facteur de risque majeur de carence en iode. La figure 05 donne un aperçu rapide des données disponibles concernant le statut iodique des femmes en âge de procréer. Des données, plus détaillées, concernant le statut iodique pour chaque pays, sur les data base de l'OMS, mises à jour régulièrement, sont disponibles sur <https://www.ign.org/scorecard.htm>.

[12] La **figure 14** présente quelques exemples des aliments les plus riches en iode notamment les produits de la mer et de l'aquaculture (129). Les produits transformés de l'industrie agro-alimentaire sont une source non négligeable d'iode. Également, les produits issus de l'élevage sont aussi riches en iode car l'alimentation du bétail et des volailles en France est supplémentée en iode (49, 102).

[13] La **figure 14** fait référence aux produits alimentaires les plus pourvoyeurs de goitre selon la littérature scientifique (112-114, 118-122, 251-254). Leur consommation occasionnelle n'est pas prohibée surtout s'ils subissent un procédé de pasteurisation en agro-alimentaire ou s'ils sont bien cuits. La cuisson permet de dénaturer l'isoflavone présent dans le soja par exemple. D'une manière générale, mais tout particulièrement pour les produits carnés et les fruits de mer, il est fortement recommandé de bien cuire les aliments pendant la grossesse afin d'éviter les contaminations bactériennes notamment à la *Listéria*.

[14] Selon les recommandations de l'HAS, le dosage de la TSH ne fait pas partie du bilan pré conceptionnel (187, 242). La recherche de VIH en fait partie (d'ailleurs à juste titre) mais sa prévalence est 15 fois moins importante que celle des dysthyroïdies chez les femmes ! Sur la base d'une récente littérature scientifique, abordée dans ce rapport, et de ce qui se fait dans les pays anglosaxons, il nous semble judicieux de proposer ce dépistage en consultation pré conceptionnel.

Concernant, les patientes présentant une hypothyroïdie connue et désireuses d'une grossesse, il est envisageable, dès la consultation pré-conceptionnelle, d'augmenter leur supplémentation en L-THYROXINE® afin d'anticiper les ajustements nécessaires mais aussi la demande physiologique générée en début de grossesse (255). Plusieurs auteurs ont proposé d'augmenter le dosage du traitement substitutif à hauteur de 30 à 50% au premier trimestre de grossesse (246, 247).

CONSEILS ALIMENTAIRES ET D'HYGIÈNE DE VIE DE PRÉVENTION DES CARENCES EN IODE ET DES DYSTHYROÏDIES FRUSTRES EN PRÉCONCEPTIONNEL OU EN COURS DE GROSSESSE

 Les fruits de mer et les produits issus de l'aquaculture

Produits laitiers 

Produits carnés 

Sel de table 

Céréales 

Poissons 

Œufs 

Lait 

→ Les produits de la mer et carnés doivent être bien cuits

 Lait de soja et produits dérivés du soja

Pousses de bambou 

Choux-fleurs 

Navets 

Manioc 

Brocoli 

Choux 

Millet 

Café 

Thé 

→ La prise de façon régulière et les régimes exclusifs ne sont pas recommandés. Leur consommation occasionnelle, de façon bien cuite ou en faible quantité (ex: Sauce soja) est tout à fait envisageable

 Désherbants et insecticides

Meuble neuf 

Peintures 

Cannabis 

Tabac 

Alcool 



Figure 14 : Fiche de prévention alimentaire et de maîtrise de l'environnement destinée à l'amélioration du statut iodique chez les femmes françaises désireuses ou en cours de grossesse. Les produits riches en iode sont principalement les produits de l'aquaculture et de la mer ainsi que les produits carnés et le lait et ses dérivés (42, 102, 129). Le soja, les pousses de bambou, les crucifères, brocoli, chou, choux-fleurs, navet, le manioc, le millet, le café et le thé sont reconnus par la littérature scientifique comme potentiellement goïtrogéniques (112-114, 118-122, 251-254). La prise de tabac et d'alcool interfère sur le métabolisme de l'iode et sont responsables de dysthyroïdie maternelle. La prévalence des dysthyroïdies est proportionnelle à l'excès pondéral (149, 151). Il est conseillé aux femmes enceintes d'éviter toute situation ou produits du quotidien pouvant être source de perturbateurs endocriniens (87).

[15] La supplémentation iodée au-delà de 500 µg/j est fortement déconseillée chez la femme enceinte (24). *The American Thyroid Association* et *the the European Thyroid Association* recommandent une supplémentation de 150µg/j chez les femmes désireuses d'une grossesse ou en cours de grossesse (159, 160). Par ailleurs, l'OMS ne recommande la supplémentation iodée qu'uniquement dans les régions où la couverture d'apport sous forme de sel iodé est insuffisante (55, 158).

La supplémentation peut se faire sous forme de compléments alimentaires, d'iodures ou de iodates de potassium et de sodium. La galénique la plus simple à prendre, est celle d'une ampoule de 150 µg à prendre 1 fois par jour. La prise d'iode en France est encadrée par la directive 2002/46/CE : L'apport journalier recommandé en population générale ne doit pas dépasser 150 µg/j. Attention aux apports iodés médicamenteux (ex. AMIODARONE®), radiologiques ou sous forme d'application cutanée (ex. BETADINE® dermique) car l'excès d'iode est aussi délétère que la carence au niveau cérébral (256). Le **tableau 03** regroupe quelques exemples de compléments alimentaires pouvant aider le prescripteur (49).

[16] La vitamine D participe à la régulation de la fonction thyroïdienne par l'intermédiaire du récepteur à la vitamine D qu'on retrouve dans la glande hypophysaire (123, 124). Chez la femme enceinte, les dysthyroïdies peuvent être la conséquence d'une carence en vitamine D qu'il conviendra de doser et de traiter en se basant sur certaines recommandations (125).

[17] La question du dépistage généralisé chez les femmes enceintes ou désireuses d'une grossesse fait l'objet de discussions depuis de nombreuses années. En attendant les conclusions restent engagées entre experts sur la pertinence d'un dosage universel de la TSH en cours de grossesse, (11, 13, 49, 50, 62, 102, 159, 187, 188, 239, 242). Nous recommandons à notre modeste niveau mais néanmoins dans la lignée d'autres études un bilan thyroïdien complet à chaque début de trimestre en association avec les bilans usuels de suivi de grossesse : Il est intéressant de noter que la présence d'anticorps anti-TPO et le niveau initial d'élévation de la TSH sont deux facteurs prédictifs importants d'évolution vers l'hypothyroïdie avérée (187). Des niveaux bas de TSH et de thyroglobuline, sont témoins d'un bon statut thyroïdien et d'une bonne imprégnation en iode en pré-conceptionnel. Outre l'effet cognitif positif pouvant être apporté à l'enfant en cas de détection précoce des hypothyroïdies maternelles, la pertinence d'un dosage universel des HT pourrait apporter aussi un réel bénéfice dans la prévention des complications obstétricales chez les femmes présentant des hypothyroïdies frustrées (257).

Dans notre protocole, si ce bilan révèle une TSH > 2,5mUI/l au cours du premier trimestre (TSH > 3mUI/l au cours du deuxième ou du troisième trimestre) ou la présence d'anticorps anti-TPO, on se situera dans le cas d'une femme enceinte présentant 1 facteur de risque majeur [18]. Ainsi, notre stratégie décisionnelle rejoindra les recommandations HAS, de la SFE ainsi que de *l'American Thyroid Association* et celui de nombreux auteurs (11, 49, 68, 185, 244) préconisant une surveillance mensuelle du bilan thyroïdien. Dès lors, la supplémentation en iode que nous proposons n'est pas une alternative au traitement par thyroïdien de synthèse mais témoigne d'une probable carence iodique révélée par une hypothyroïdie qu'elle soit infraclinique ou clinique.

[18] Plusieurs auteurs se sont accordés sur la nécessité d'anticiper une majoration des besoins en L-THYROXINE® chez les patientes déjà sous traitement substitutif. Cet ajustement devrait intervenir, de préférence en pré-conceptionnel, ou au premier trimestre de grossesse à défaut, à hauteur de 30 à 50% indépendamment du franchissement du seuil de 2,5 mUI/L. Cela permettrait d'anticiper la demande croissante physiologique à venir chez les patientes présentant une

hypothyroïdie connue (246, 247). Ces auteurs ont proposé de traiter les hypothyroïdies frustrées, par 1,2 µg/kg/jour si la TSH ≤ 4,2 mUI/L et à la dose de 1,42 µg/kg/jour si la TSH = 4,2-10 mUI/L. Les hypothyroïdies cliniques, c'est-à-dire avec une TSH > 10 mUI/L, seraient traitées à la posologie de 2,33 µg/kg/jour (245, 248).

[19] Une prophylaxie à long terme en pré conceptionnel est associée à des niveaux de T4 libre plus élevés en comparaison aux prophylaxies initiées en cours de grossesse (232, 233). Nous avons rapporté précédemment que des niveaux bas de T4 libres sont associés à une diminution des scores de psychomotricité chez les nourrissons (209). L'*American Thyroid Association* (159) et L'*Européenne Thyroid Association* (235) recommandent une supplémentation iodée de 150 µg/jour durant la grossesse et l'allaitement. Seulement 15 à 30% des européennes reçoivent une supplémentation iodée (53, 258) et la France est classée parmi les pays dont le statut iodé des femmes enceintes est insuffisant (52).

L'excès de supplémentation iodée c'est-à-dire supérieure à 300-500 µg/j semble marqué par des hypothyroïdies réactionnelles avec des TSH augmentées en cours de grossesse (231) mais également en période néonatale (209). La supplémentation avec une dose de 150 µg/jour nous semble plus adaptée. Elle est en accord avec la réglementation française fixant par Arrêté (du 9 mai 2006) une dose journalière maximale de 150 µg d'iode dans les compléments alimentaires en population générale. Elle peut être augmentée à un maximum de 200 µg/jour pour les femmes enceintes ou allaitantes selon ce même décret. Cette dose de 150 µg/jour est communément admise dans les études de cohorte et compatible avec la plupart des galéniques disponibles en officine en France (**Tableau 03**). Enfin, certains auteurs recommandent de continuer la supplémentation maternelle en iode en cours d'allaitement (209).

[20] La carence martiale peut être à l'origine d'hypothyroïdies franches (133) et frustrées (134) avec des niveaux bas de TPO (130, 131) et d'hormones T3 et T4 (132) ainsi qu'une augmentation de TSH. De façon intéressante, la supplémentation en fer améliore la biodisponibilité et l'efficacité de l'iode apportée dans le sel de table (135) ainsi qu'une normalisation des niveaux d'hormones T3 et T4 (135).

[21] La mesure d'IU est considérée comme étant un bon reflet des apports journaliers en iode car les entrées dans l'organisme d'iode sont environ similaires à son excrétion dans les zones géographiques où les populations sont suffisamment supplémentées en iode (55). C'est pour cette raison que l'OMS la recommande de façon générale chez les femmes enceintes (51, 55). En France, la recherche d'IU peut se faire dans le cas d'une recherche d'une hypothyroïdie d'origine carencielle (242).

[22] : Recours aux spécialistes et aux centres de références.

TABLEAU 03 : Liste des spécialités de la catégorie « Grossesse et allaitement » du Vidal (2020) : Teneur en iode, valeur nutritionnelle de référence (VNR) et posologie. (49, Vidal 2020)

SPECIALITES	TENEUR EN IODE	POSOLOGIE	AUTRES ELEMENTS
ERGYNATAL [®] MATERNITE	37,5µg = 25% VNR	2 gélules/j avant et pendant la grossesse	B _{1,2,3,5,6,9,12} , C, D, E, Fe, Mg, Zn,
FEMIBION [®] + METAFOLIN DHA	150µg = 100% VNR	1cp/j avant et pendant la grossesse	B _{1,2,3,5,6,8,9,12} , C, D, E, Fe, Mg, Se, Zn, Mn
FEMIBION [®] METAFOLIN	150µg = 100% VNR	1cp/j avant et pendant la grossesse	B _{1,2,3,5,6,8,9,12} , C, D, E, Fe, Mg, Se, Zn, Mn
GESTARELLE [®] G3	150µg = 100% VNR	1 gélule/j avant et pendant la grossesse	B _{1,2,6,8,9,12} , D, Fe, Se, OMEGA 3
NORMALITE [®] 1000 G	75µg = 50% VNR	1 à 2 gélules/j avant et pendant la grossesse	B _{1,2,3,6,9,12} , D, E, Mg, Zn, OMEGA 3
OGESTAN [®]	150µg = 100% VNR	1 gélule/j avant et pendant la grossesse	B _{1,2,3,5,6,8,9,12} , C, D, E, Fe, Zn, Cu
OLIGOBS [®]	150µg = 100% VNR	1cp/j pendant la grossesse	B _{1,2,6,8,9,12} , D, Fe, Zn, Cu, Mg, Se, OMEGA 3
SERENITE [®]	120µg = 100% VNR	1 gélule/j avant et pendant la grossesse	B _{1,2,3,5,6,8,9,12} , C, D, E, Fe, Zn, Cu, Se, Mg
VINALAC [®]	150µg = 100% VNR	1cp/j 1 mois avant la conception et pendant la grossesse	B _{1,2,3,5,6,9,12} , A, C, D, E, Fe, Zn, Cu, Se, Mg, Mn, Cr, Mo, <i>Lactobacillus rhamnosus HN 001</i>

Conclusion

Man fut le premier à introduire le concept d'hypothyroïdisme gestationnel en 1972 (75) dont l'étiologie principale reste les carences iodées, dites modérées, dans nos sociétés modernes. Ce problème fut longtemps ignoré jusqu'aux années 2000, où des études pionnières ont démontré qu'un dérèglement de la fonction thyroïdienne même à un degré minime pouvait avoir des conséquences indésirables sur l'établissement du QI des enfants (90, 161-166, 207, 259).

La correction des carences iodées dites faibles à modérées, en cours de grossesse, semble s'orienter dans le sens d'une amélioration des fonctions cognitives durant les premiers mois de vie et la petite enfance. Elles semblent subordonnées à une amélioration de la fonction hormonale thyroïdienne surtout en début de grossesse. Cependant, les données ne sont pas unanimes et restent largement insuffisantes. D'autres travaux de recherche sont nécessaires afin d'éclaircir le réel bénéfice cognitif d'une telle supplémentation chez la mère.

Concernant la mise en place d'un apport iodé, la dose de 150 µg/j semble faire consensus dans les études rapportées ainsi que les sociétés savantes. Le premier trimestre de grossesse est une période critique nécessitant des réserves optimales en iode. Afin d'anticiper la demande physiologique de début de grossesse, de plus en plus d'experts s'orientent vers une supplémentation iodée avant la confirmation de celle-ci (210, 232, 233). La nécessité d'une prolongation de cette supplémentation au-delà de la grossesse, c'est à dire durant la lactation et chez l'enfant durant ses premières années de vie reste très peu étudiée et pourrait faire l'objet de recherches futures.

Enfin, force est de constater que de nombreux facteurs de risque environnementaux (tabac, polluants, alimentation...) peuvent aggraver un statut iodique qui est déjà loin d'être optimal chez les femmes françaises abordant une grossesse. Une des stratégies futures serait d'intégrer ces facteurs induisant une dysthyroïdie dans l'analyse des données et l'exploration du bénéfice d'un apport iodé en cours de grossesse.

La grossesse est une expérience importante dans la vie d'une femme, du couple et de notre société, de façon globale, nécessitant beaucoup d'attention de la part des professionnels de santé. Ils doivent avoir les outils nécessaires de conseils et de prévention des carences iodées et des hypothyroïdies frustrées.

Références bibliographiques

1. Abensour C, Sergent B, Wolf E, Testefort JP. De La destruction du savoir en temps de paix. Mille et une nuits. 2007.
2. Bentolila A. Rapport de mission sur l'acquisition du vocabulaire à l'école élémentaire. mis en ligne le 14 mars 2007, consulté le 06 juillet 2021. Disponible sur URL : <https://www.vie-publique.fr/rapport/28989-rapport-de-mission-sur-lacquisition-du-vocabulaire-lecole-elementair>. 2007.
3. Bratsberg B, Rogeberg O. Flynn effect and its reversal are both environmentally caused. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018;115(26):6674-8.
4. Brighelli JP. La Fabrique du crétin Gallimard. 2005 : 124. Disponible sur https://doi.org/10.1207/S15327647JCD0104_04. p. 429-448.
5. Cattell RB. The fate of national intelligence: Test of a thirteen year prediction. *Eugenics Review*. 1951;17:136-48.
6. DESMURGET M. TV Lobotomie. Vérité scientifique sur les effets de la télévision. 2013.
7. Khaldi E, Fitoussi M. Main basse sur l'école publique. DEMOPOLIS. 2008.
8. Shayer M, Ginsburg D. Thirty years on--a large anti-Flynn effect? (II): 13- and 14-year-olds. Piagetian tests of formal operations norms 1976-2006/7. *The British journal of educational psychology*. 2009;79(Pt 3):409-18.
9. Teasdale TW, Owen DR. Secular declines in cognitive test scores: A reversal of the Flynn Effect. *Intelligence*. 2008;36:121-6.
10. Site internet 03: La Suisse dit adieu aux crétins des Alpes. TDG Suisse. Publié le 06 janvier 2019. Consulté le 25 novembre 2020. Disponible sur <https://www.tdg.ch/suisse/suisse-dit-adieu-cretins-alpes/story/14923175>.
11. Budenhofer BK, Ditsch N, Jeschke U, Gartner R, Toth B. Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013;287(1):1-7.
12. Dutton E, Lynn R. A negative Flynn Effect in France, 1999 to 2008-9. *Intelligence*. 2015;51:67-70.
13. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2012;18(6):988-1028.
14. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(1):203-7.
15. Bath SC. The effect of iodine deficiency during pregnancy on child development. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2019;78(2):150-60.
16. Fabio S. La notion d'Intelligence (Noûs-Noeîn) dans la Grèce antique. De Homère au Platonisme », *Methodos [En ligne]*, 16 | 2016, mis en ligne le 17 février 2016, consulté le 15 juillet

2021. URL : <http://journals.openedition.org/methodos/4615> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/methodos.4615>. 2021.

17. Carlier M, Ayoun C. Déficiences Intellectuelles et Intégration Sociale. *Mardaga*. 2007 : 203-25.
18. Flynn JR. The mean IQ of Americans: Massive gains 1932 to 1978. *Psychological Bulletin*. 1984;95:29–51.
19. Flynn JR. *What Is Intelligence?* Cambridge University Press. 2007.
20. Runquist EA. Intelligence test scores and school marks in 1928 and 1933. *School & Society*. 1936;43:301–4.
21. Tuddenham RD. Soldier intelligence in World Wars I and II. *American Psychologist*. 1948;3:54–6.
22. Flynn JR. Massive IQ Gains in 14 Nations: What IQ Tests Really Measure. *Psychological Bulletin*. 1987;2(101):171-91.
23. Sundet JM, Barlaug DG, Torjussen TM. The end of the Flynn effect? A study of secular trends in mean intelligence test scores of Norwegian conscripts during half a century. *Intelligence*. 2004;32:349-62.
24. Cotton S, Kiely P, Crewther D, Thompson B, Lacock R, Crewther S. A normative and reliability study of the Raven's Coloured Matrices for primary school aged children from Victoria, Australia. *Personality and Individual Differences*. 2005;39:647–59.
25. Shayer M, Ginsburg D. Thirty years on — A large anti-Flynn Effect? The Piagetian test Volume & Heaviness norms 1975–2003. *Journal of Educational Psychology*. 2007;77:25–41.
26. Ronnlund M, Carlstedt B, Blomstedt Y, Nilsson L, Weinehall L. Secular trends in cognitive test performance: Swedish conscript data 1970–1993. *Intelligence*. 2013;41;:19–24.
27. Woodley MA, Meisenberg G. In the Netherlands the anti-Flynn Effect is a Jensen effect. *Personality and Individual Differences*. 2013;54:871–6.
28. Dutton E, Lynn R. A negative Flynn Effect in Finland, 1997–2009. *Intelligence*. 2013;41:817–20.
29. Morel G, Tual-Loizeau D. *L'horreur pédagogique*. Ramsay. 1999.
30. Christian K, Morrison JF, Frazier JA, Massetti G. Specificity in the Nature and Timing of Cognitive Growth in Kindergarten and First Grade. Mise en ligne le 13 nov 2009. Disponible sur https://doi.org/10.1207/S15327647JCD0104_04. p. 429-448. 2000.
31. OCDE. Rapport final de l'enquête internationale sur la littératie des adultes. *La littératie à l'ère de l'information*. Statistique Canada. 2000.
32. Site internet 01: Rentrée 2004 : pour une véritable évaluation de l'orthographe et de la grammaire. Consulté le 19 novembre 2020. Disponible sur <http://www.sauv.net/eval2004.php>.
33. Carpentier P, Helloin MC. Les déterminants cognitifs, génétiques et environnementaux du rendement scolaire. Université de Laval. 2021;7.
34. Lafay A, Helloin MC. L'évaluation approfondie des difficultés d'apprentissage des mathématiques, Enfance en difficulté. Université Laurentienne. 2020;7:107-30.
35. Healy JM. *Endangered Minds*, Simon & Schuster Paperbacks, 1990, p. 316.
36. Maccoby EE. Television: its impact on school children, *Public Opin*, no 15, 1951,p. 421.

- 37.** Schramm W. Television in the Lives of Our Children, Stanford University Press, 1961.
- 38.** Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine reviews*. 2015;36(6):e1-e150.
- 39.** Tian YH, Baek JH, Lee SY, Jang CG. Prenatal and postnatal exposure to bisphenol a induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse*. 2010;64(6):432-9.
- 40.** Colborn T, Dumanoski D, Myers JP. Our stolen future : are we threatening our fertility, intelligence, and survival? : a scientific detective story. Dutton, New York. 1996.
- 41.** Demeneix B. Cocktail toxique. Comment les perturbateurs endocriniens empoisonnent notre cerveau. Odile Jacob. 2017.
- 42.** Flaws J, Damdimopoulou P, Heather BP, Gore A, Raetzman L, Vandenberg LN. PLASTIQUES, SANTÉ ET PRODUITS CHIMIQUES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS (PE). Consulté le 19 novembre 2020. Disponible sur <https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/12223/EDCFR.pdf?sequence=4&isAllowed=y>. Endocrine Society. 2020.
- 43.** DAVIS DR. Declining Fruit and Vegetable Nutrient Composition: What Is the Evidence? 2021;44(1).
- 44.** Coindet JF. Découverte d'un nouveau remède contre le goitre. *Annales de Chimie et de Physique*. 1820;15:49-59.
- 45.** Whitehead D. The distribution and transformations of iodine in the environment. *Environment international*. 1985;321-39.
- 46.** Malin G, Kupper F, C., Crpenter LJ. Trace gas production by seaweeds: defense, oxidative stress, signalling and atmospheric significance. *Journal of Phycology*. 2001;37(2):32-3.
- 47.** WHO. Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition. Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition, 2nd ed. Geneva. Mise en ligne le 21 juillet 2007. Accès le 03 janvier 2020. Disponible sur <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546123.pdf>. WHO / FAO. 2005;2nd ed.
- 48.** ANSES. Iode Fonctions, sources alimentaires, et besoins nutritionnels. Consulté le 24 février 2020. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/content/iode>. 2018.
- 49.** Caron M. Les dysthyroïdies chez la femme enceinte. Application aux apports en iode et en sélénium. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Univ de Rouen. Département de Pharmacie. Disponible sur <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03213696>. 2021.
- 50.** Friess H. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Université de Paul Sabatier de TOULOUSE III. 2014.
- 51.** WHO. Global scorecard of iodine nutrition in 2017 in the general population and in pregnant women. Accès le 15 janvier 2020. Disponible sur http://www.ign.org/cm_data/IGN_Global_Scorecard_AllPop_and_PW_May2017.pdf 2017.
- 52.** Secretariat WHO, Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public health nutrition*. 2007;10(12A):1606-11.

- 53.** Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. *The Journal of biological chemistry*. 2012;142(4):744-50.
- 54.** Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB. Global iodine nutrition: Where do we stand in 2013 *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2013;23(5):523-8.
- 55.** UNICEF W. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization. Geneva. Mise en ligne le 21 juillet 2007. Accès le 03 janvier 2020. Disponible sur http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/iodine_deficiency/9789241595827/en/ WHO / FAO. 2005;2nd ed.
- 56.** Zimmermann MB, Andersson M. Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future. *Nutrition reviews*. 2012;70(10):553-70.
- 57.** Trumpff C, De Schepper J, Tafforeau J, Van Oyen H, Vanderfaeillie J, Vandevijvere S. Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: a review. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements*. 2013;27(3):174-83.
- 58.** Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet*. 2008;372(9645):1251-62.
- 59.** Mallya M, Ogilvy-Stuart AL. Thyrotropic hormones. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2018;32(1):17-25.
- 60.** Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev*. 1997;18(3):404-33.
- 61.** Glinoe D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 1999;9(7):631-5.
- 62.** Wémeau JL, Herbomez M, Perimenis P, Vélayoudom FL. Thyroïde et grossesse. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*. 2005:1-11.
- 63.** 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 : official journal of the American Thyroid Association*. 2011;21(10):1081-125.
- 64.** Metwalley KA, Farghaly HS. Subclinical hypothyroidism in children: updates for pediatricians. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;26(2):80-5.
- 65.** Auso E, Lavado-Autric R, Cuevas E, Del Rey FE, Morreale De Escobar G, Berbel P. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortico-genesis alters neuronal migration. *Endocrinology*. 2004;145(9):4037-47.
- 66.** Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2007;3(3):249-59.
- 67.** Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstetrics and gynecology*. 2005;105(2):239-45.
- 68.** 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. *The New England journal of medicine*. 1999;341(8):549-55.

- 69.** Julvez J, Alvarez-Pedrerol M, Rebagliato M, Murcia M, Forns J, Garcia-Esteban R, et al. Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment. *Epidemiology*. 2013;24(1):150-7.
- 70.** Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(11):3975-87.
- 71.** Bernal J. Thyroid hormones and brain development. *Vitam Horm*. 2005;71:95-122.
- 72.** Berbel P, Auso E, Garcia-Velasco JV, Molina ML, Camacho M. Role of thyroid hormones in the maturation and organisation of rat barrel cortex. *Neuroscience*. 2001;107(3):383-94.
- 73.** Berbel P, Guadano-Ferraz A, Angulo A, Ramon Cerezo J. Role of thyroid hormones in the maturation of interhemispheric connections in rats. *Behav Brain Res*. 1994;64(1-2):9-14.
- 74.** Chen ZP, Hetzel BS. Cretinism revisited. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2010;24(1):39-50.
- 75.** Man EB. Thyroid function in pregnancy and infancy. Maternal hypothyroxinemia and retardation of progeny. *CRC critical reviews in clinical laboratory sciences*. 1972;3(2):203-25.
- 76.** Man EB, Jones WS. Thyroid function in human pregnancy. V. Incidence of maternal serum low butanol-extractable iodines and of normal gestational TBG and TBPA capacities; retardation of 8-month-old infants. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1969;104(6):898-908.
- 77.** Pharoah PO. Iodine-supplementation trials. *The American journal of clinical nutrition*. 1993;57(2 Suppl):276S-9S.
- 78.** Zhou SJ, Anderson AJ, Gibson RA, Makrides M. Effect of iodine supplementation in pregnancy on child development and other clinical outcomes: a systematic review of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;98(5):1241-54.
- 79.** Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(2):668S-72S.
- 80.** Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, Rakeman MA, Zhang ML, O'Donnell K, et al. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *The New England journal of medicine*. 1994;331(26):1739-44.
- 81.** Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *The New England journal of medicine*. 2012;366(6):493-501.
- 82.** Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *The New England journal of medicine*. 2017;376(9):815-25.
- 83.** Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Fetal and maternal thyroid hormones. *Hormone research*. 1987;26(1-4):12-27.
- 84.** Bernal J, Pekonen F. Ontogenesis of the nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptor in the human fetal brain. *Endocrinology*. 1984;114(2):677-9.

- 85.** Iskaros J, Pickard M, Evans I, Sinha A, Hardiman P, Ekins R. Thyroid hormone receptor gene expression in first trimester human fetal brain. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(7):2620-3.
- 86.** Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller TR. Situation du savoir scientifique : Les Perturbateurs Endocriniens 2012. Consulté le 19 novembre 2020. Disponible sur <https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/12223/EDCFR.pdf?sequence=4&isAllowed=y>. WHO / FAO. 2012.
- 87.** Babic Leko M, Gunjaca I, Pleic N, Zemunik T. Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12).
- 88.** Gilbert ME, Rovet J, Chen Z, Koibuchi N. Developmental thyroid hormone disruption: prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences. *Neurotoxicology*. 2012;33(4):842-52.
- 89.** Vanhaesebrouck P, Verstraete AG, De Praeter C, Smets K, Zecic A, Craen M. Transplacental passage of a nonionic contrast agent. *European journal of pediatrics*. 2005;164(7):408-10.
- 90.** Bath SC, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet*. 2013;382(9889):331-7.
- 91.** Giera S, Bansal R, Ortiz-Toro TM, Taub DG, Zoeller RT. Individual polychlorinated biphenyl (PCB) congeners produce tissue- and gene-specific effects on thyroid hormone signaling during development. *Endocrinology*. 2011;152(7):2909-19.
- 92.** Allen-Rowlands CF, Castracane VD, Hamilton MG, Seifter J. Effect of polybrominated biphenyls (PBB) on the pituitary--thyroid axis of the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine*. 1981;166(4):506-14.
- 93.** Howdeshell KL. A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system. *Environmental health perspectives*. 2002;110 Suppl 3:337-48.
- 94.** Kim MJ, Park YJ. Bisphenols and Thyroid Hormone. *Endocrinology and metabolism*. 2019;34(4):340-8.
- 95.** Eskandari S, Loo DD, Dai G, Levy O, Wright EM, Carrasco N. Thyroid Na⁺/I⁻ symporter. Mechanism, stoichiometry, and specificity. *J Biol Chem*. 1997;272(43):27230-8.
- 96.** Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, et al. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(11):5185-90.
- 97.** Leemans M, Couderq S, Demeneix B, Fini JB. Pesticides With Potential Thyroid Hormone-Disrupting Effects: A Review of Recent Data. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:743.
- 98.** McKinlay R, Plant JA, Bell JN, Voulvoulis N. Endocrine disrupting pesticides: implications for risk assessment. *Environment international*. 2008;34(2):168-83.
- 99.** Aschebrook-Kilfoy B, Heltshe SL, Nuckols JR, Sabra MM, Shuldiner AR, Mitchell BD, et al. Modeled nitrate levels in well water supplies and prevalence of abnormal thyroid conditions among the Old Order Amish in Pennsylvania. *Environmental health : a global access science source*. 2012;11:6.
- 100.** Ward MH, Kilfoy BA, Weyer PJ, Anderson KE, Folsom AR, Cerhan JR. Nitrate intake and the risk of thyroid cancer and thyroid disease. *Epidemiology*. 2010;21(3):389-95.

- 101.** Bard D, Verger P, Hubert P. Chernobyl, 10 years after: health consequences. *Epidemiologic reviews*. 1997;19(2):187-204.
- 102.** Mulot J. Histoire de l'iode, d'hier à aujourd'hui. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Rouen. 2019.
- 103.** Jacobson JL, Jacobson SW. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *The New England journal of medicine*. 1996;335(11):783-9.
- 104.** Gascon M, Fort M, Martinez D, Carsin AE, Fornis J, Grimalt JO, et al. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in breast milk and neuropsychological development in infants. *Environmental health perspectives*. 2012;120(12):1760-5.
- 105.** Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N, Lutkeschipholt IJ, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, et al. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatric research*. 1994;36(4):468-73.
- 106.** Min H, Dong J, Wang Y, Wang Y, Teng W, Xi Q, et al. Maternal Hypothyroxinemia-Induced Neurodevelopmental Impairments in the Progeny. *Mol Neuro*. 2016;53(3):1613-24.
- 107.** Miranda A, Sousa N. Maternal hormonal milieu influence on fetal brain development. *Brain Behav*. 2018;8(2):e00920.
- 108.** Moog NK, Entringer S, Heim C, Wadhwa PD, Kathmann N, Buss C. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Neuroscience*. 2017;342:68-100.
- 109.** Kim Y, Ha EH, Kim EJ, Park H, Ha M, Kim JH, et al. Prenatal exposure to phthalates and infant development at 6 months: prospective Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Environmental health perspectives*. 2011;119(10):1495-500.
- 110.** Ghisari M, Bonefeld-Jorgensen EC. Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. *Toxicology letters*. 2009;189(1):67-77.
- 111.** Shen O, Du G, Sun H, Wu W, Jiang Y, Song L, et al. Comparison of in vitro hormone activities of selected phthalates using reporter gene assays. *Toxicology*. 2009;191(1):9-14.
- 112.** Divi RL, Doerge DR. Inhibition of thyroid peroxidase by dietary flavonoids. *Chemical research in toxicology*. 1996;9(1):16-23.
- 113.** de Souza Dos Santos MC, Goncalves CF, Vaisman M, Ferreira AC, de Carvalho DP. Impact of flavonoids on thyroid function. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2011;49(10):2495-502.
- 114.** Babiker A, Alawi A, Al Atawi M, Al Alwan I. The role of micronutrients in thyroid dysfunction. *Sudanese journal of paediatrics*. 2020;20(1):13-9.
- 115.** Felker P, Bunch R, Leung AM. Concentrations of thiocyanate and goitrin in human plasma, their precursor concentrations in brassica vegetables, and associated potential risk for hypothyroidism. *Nutrition reviews*. 2016;74(4):248-58.
- 116.** Zupo R, Castellana F, Panza F, Lampignano L, Murro I, Di Noia C, et al. Adherence to a Mediterranean Diet and Thyroid Function in Obesity: A Cross-Sectional Apulian Survey. *Nutrients*. 2020;12(10).
- 117.** Chandra AK, De N. Goitrogenic/antithyroidal potential of green tea extract in relation to catechin in rats. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2010;48(8-9):2304-11.

- 118.** Benvenga S, Bartolone L, Pappalardo MA, Russo A, Lapa D, Giorgianni G, et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2008;18(3):293-301.
- 119.** Pietzner M, Kohrle J, Lehmpful I, Budde K, Kastenmuller G, Brabant G, et al. A Thyroid Hormone-Independent Molecular Fingerprint of 3,5-Diiodothyronine Suggests a Strong Relationship with Coffee Metabolism in Humans. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2019;29(12):1743-54.
- 120.** Kohrle J, Lehmpful I, Pietzner M, Renko K, Rijntjes E, Richards K, et al. 3,5-T2-A Janus-Faced Thyroid Hormone Metabolite Exerts Both Canonical T3-Mimetic Endocrine and Intracrine Hepatic Action. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:787.
- 121.** Pietzner M, Homuth G, Budde K, Lehmpful I, Volker U, Volzke H, et al. Urine Metabolomics by (1)H-NMR Spectroscopy Indicates Associations between Serum 3,5-T2 Concentrations and Intermediary Metabolism in Euthyroid Humans. *European thyroid journal*. 2015;4(Suppl 1):92-100.
- 122.** Clozel M, Branchaud CL, Tannenbaum GS, Dussault JH, Aranda JV. Effect of caffeine on thyroid and pituitary function in newborn rats. *Pediatric research*. 1983;17(7):592-5.
- 123.** Aktas HS. Vitamin B12 and Vitamin D Levels in Patients with Autoimmune Hypothyroidism and Their Correlation with Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. 2020;29(4):364-70.
- 124.** Sar M, Stumpf WE, DeLuca HF. Thyrotropes in the pituitary are target cells for 1,25 dihydroxy vitamin D3. *Cell and tissue research*. 1980;209(1):161-6.
- 125.** Pan Y, Zhong S, Liu Q, Wang CB, Zhu WH, Shen XA, et al. Investigating the relationship between 25-hydroxyvitamin D and thyroid function in second-trimester pregnant women. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2018;34(4):345-8.
- 126.** Sworzczak K, Wisniewski P. The role of vitamins in the prevention and treatment of thyroid disorders. *Endokrynologia Polska*. 2011;62(4):340-4.
- 127.** Zimmermann MB, Jooste PL, Mabapa NS, Schoeman S, Biebinger R, Mushaphi LF, et al. Vitamin A supplementation in iodine-deficient African children decreases thyrotropin stimulation of the thyroid and reduces the goiter rate. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(4):1040-4.
- 128.** Deshpande UR, Joseph LJ, Patwardhan UN, Samuel AM. Effect of antioxidants (vitamin C, E and turmeric extract) on methimazole induced hypothyroidism in rats. *Indian journal of experimental biology*. 2002;40(6):735-8.
- 129.** Site internet 02: CIQUAL. Table de composition nutritionnelle des aliments. ANSES. Consulté le 17 novembre 2020. Disponible sur <https://ciqual.anses.fr/>.
- 130.** Surks MI. Effect of thyrotropin on thyroidal iodine metabolism during hypoxia. *The American journal of physiology*. 1969;216(2):436-9.
- 131.** Smith SM, Johnson PE, Lukaski HC. In vitro hepatic thyroid hormone deiodination in iron-deficient rats: effect of dietary fat. *Life sciences*. 1993;53(8):603-9.
- 132.** Zimmermann M, Adou P, Torresani T, Zeder C, Hurrell R. Iron supplementation in goitrous, iron-deficient children improves their response to oral iodized oil. *European journal of endocrinology*. 2000;142(3):217-23.

- 133.** Wopereis DM, Du Puy RS, van Heemst D, Walsh JP, Bremner A, Bakker SJL, et al. The Relation Between Thyroid Function and Anemia: A Pooled Analysis of Individual Participant Data. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(10):3658-67.
- 134.** Talebi S, Ghaedi E, Sadeghi E, Mohammadi H, Hadi A, Clark CCT, et al. Trace Element Status and Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biological trace element research*. 2020;197(1):1-14.
- 135.** Eftekhari MH, Simondon KB, Jalali M, Keshavarz SA, Elguero E, Eshraghian MR, et al. Effects of administration of iron, iodine and simultaneous iron-plus-iodine on the thyroid hormone profile in iron-deficient adolescent Iranian girls. *European journal of clinical nutrition*. 2006;60(4):545-52.
- 136.** Fu J, Yang A, Zhao J, Zhu Y, Gu Y, Xu Y, et al. The relationship between iron level and thyroid function during the first trimester of pregnancy: A cross-sectional study in Wuxi, China. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements*. 2017;43:148-52.
- 137.** Kralik A, Eder K, Kirchgessner M. Influence of zinc and selenium deficiency on parameters relating to thyroid hormone metabolism. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 1996;28(5):223-6.
- 138.** Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ, Hegedus L. Selenium in thyroid disorders - essential knowledge for clinicians. *Nature reviews Endocrinology*. 2020;16(3):165-76.
- 139.** Osterman AL, Grishin NV, Smulevitch SV, Matz MV, Zagnitko OP, Revina LP, et al. Primary structure of carboxypeptidase T: delineation of functionally relevant features in Zn-carboxypeptidase family. *Journal of protein chemistry*. 1992;11(5):561-70.
- 140.** Civitareale D, Saiardi A, Falasca P. Purification and characterization of thyroid transcription factor 2. *The Biochemical journal*. 1994;304 (Pt 3):981-5.
- 141.** Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH levels in smokers and non-smokers. The 5th Tromso study. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2006;114(7):343-7.
- 142.** Kadkhodazadeh H, Amouzegar A, Mehran L, Gharibzadeh S, Azizi F, Tohidi M. Smoking status and changes in thyroid-stimulating hormone and free thyroxine levels during a decade of follow-up: The Tehran thyroid study. *journal of internal medicine*. 2020;11(1):47-52.
- 143.** Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Carle A, Laurberg P, Pedersen IB, et al. The impact of smoking on thyroid volume and function in relation to a shift towards iodine sufficiency. *European journal of epidemiology*. 2008;23(6):423-9.
- 144.** Gruppen EG, Kootstra-Ros J, Kobold AM, Connelly MA, Touw D, Bos JHJ, et al. Cigarette smoking is associated with higher thyroid hormone and lower TSH levels: the PREVEND study. *Endocrine*. 2020;67(3):613-22.
- 145.** Vesey CJ, Saloojee Y, Cole PV, Russell MA. Blood carboxyhaemoglobin, plasma thiocyanate, and cigarette consumption: implications for epidemiological studies in smokers. *British medical journal*. 1982;284(6328):1516-8.
- 146.** Rendina D, De Palma D, De Filippo G, De Pascale F, Muscariello R, Ippolito R, et al. Prevalence of simple nodular goiter and Hashimoto's thyroiditis in current, previous, and never smokers in a geographical area with mild iodine deficiency. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2015;47(3):214-9.

- 147.** Balhara YP, Deb KS. Impact of alcohol use on thyroid function. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013;17(4):580-7.
- 148.** Filis P, Hombach-Klonisch S, Ayotte P, Nagrath N, Soffientini U, Klonisch T, et al. Maternal smoking and high BMI disrupt thyroid gland development. *BMC Med*. 2018;16(1):194.
- 149.** Amin A, Dhillo WS, Murphy KG. The central effects of thyroid hormones on appetite. *J Thyroid Res*. 2011;2011:306510.
- 150.** Lambrinakou S, Katsa ME, Zyga S, Ioannidis A, Sachlas A, Panoutsopoulos G, et al. Correlations Between Nutrition Habits, Anxiety and Metabolic Parameters in Greek Healthy Adults. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017;987:23-34.
- 151.** Brdar D, Gunjaca I, Pleic N, Torlak V, Knezevic P, Punda A, et al. The effect of food groups and nutrients on thyroid hormone levels in healthy individuals. *Nutrition*. 2021;91-92:111394.
- 152.** Roa Duenas OH, Koolhaas C, Voortman T, Franco OH, Ikram MA, Peeters RP, et al. Thyroid Function and Physical Activity: A Population-Based Cohort Study. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2021;31(6):870-5.
- 153.** Chaput JP, Klingenberg L, Astrup A, Sjodin AM. Modern sedentary activities promote overconsumption of food in our current obesogenic environment. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2011;12(5):e12-20.
- 154.** Gortmaker SL. Television viewing as a cause of increasing obesity among children in the United States, 1986-1990. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150:356.
- 155.** Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, Polizzi M, Wasniewska M, Cioffi D, et al. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *European journal of endocrinology*. 2011;164(4):591-7.
- 156.** EFSA. European Food Safety Authority . Scientific opinion on dietary reference values for iodine. Mise en ligne le 7 mai 2014. Accès le 30 janvier 2020. Disponible sur <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3660>. WHO / FAO. 2014.
- 157.** Zimmermann MB, Gizak M, Abbott K, Andersson M, Lazarus JH. Iodine deficiency in pregnant women in Europe. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015;3(9):672-4.
- 158.** Untoro J, Mangasaryan N, de Benoist B, Darnton-Hill I. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: programmatic recommendations. *Public health nutrition*. 2007;10(12A):1527-9.
- 159.** Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2017;27(3):315-89.
- 160.** Thomas Jde V, Collett-Solberg PF. Perinatal goiter with increased iodine uptake and hypothyroidism due to excess maternal iodine ingestion. *Hormone research* 2009;72(6):344-7.
- 161.** Hynes KL, Otahal P, Burgess JR, Oddy WH, Hay I. Reduced Educational Outcomes Persist into Adolescence Following Mild Iodine Deficiency in Utero, Despite Adequacy in Childhood: 15-Year Follow-Up of the Gestational Iodine Cohort Investigating Auditory Processing Speed and Working Memory. *Nutrients*. 2017;9(12).

- 162.** Costeira MJ, Oliveira P, Santos NC, Ares S, Saenz-Rico B, de Escobar GM, et al. Psychomotor development of children from an iodine-deficient region. *The Journal of pediatrics*. 2011;159(3):447-53.
- 163.** Ghassabian A, Steenweg-de Graaff J, Peeters RP, Ross HA, Jaddoe VW, Hofman A, et al. Maternal urinary iodine concentration in pregnancy and children's cognition: results from a population-based birth cohort in an iodine-sufficient area. *BMJ open*. 2014;4(6):e005520.
- 164.** Rebagliato M, Murcia M, Alvarez-Pedrerol M, Espada M, Fernandez-Somoano A, Lertxundi N, et al. Iodine supplementation during pregnancy and infant neuropsychological development. INMA Mother and Child Cohort Study. *American journal of epidemiology*. 2013;177(9):944-53.
- 165.** Van Mil NH, Tiemeier H, Bongers-Schokking JJ, Ghassabian A, Hofman A, Hooijkaas H, et al. Low urinary iodine excretion during early pregnancy is associated with alterations in executive functioning in children. *The Journal of biological chemistry*. 2012;142(12):2167-74.
- 166.** Hynes KL, Otahal P, Hay I, Burgess JR. Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(5):1954-62.
- 167.** Abel MH, Caspersen IH, Meltzer HM, Haugen M, Brandlistuen RE, Aase H, et al. Suboptimal Maternal Iodine Intake Is Associated with Impaired Child Neurodevelopment at 3 Years of Age in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *The Journal of biological chemistry*. 2017;147(7):1314-24.
- 168.** Abel MH, Ystrom E, Caspersen IH, Meltzer HM, Aase H, Torheim LE, et al. Maternal Iodine Intake and Offspring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from a Large Prospective Cohort Study. *Nutrients*. 2017;9(11).
- 169.** Markhus MW, Dahl L, Moe V, Abel MH, Brantsaeter AL, Oyen J, et al. Maternal Iodine Status is Associated with Offspring Language Skills in Infancy and Toddlerhood. *Nutrients*. 2018;10(9).
- 170.** Chen Y, Xue F. The impact of gestational hypothyroxinemia on the cognitive and motor development of offspring. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(11):1940-5.
- 171.** Lavado-Autric R, Auso E, Garcia-Velasco JV, Arufe Mdel C, Escobar del Rey F, Berbel P, et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(7):1073-82.
- 172.** Wei W, Wang Y, Wang Y, Dong J, Min H, Song B, et al. Developmental hypothyroxinaemia induced by maternal mild iodine deficiency delays hippocampal axonal growth in the rat offspring. *Journal of neuroendocrinology*. 2013;25(9):852-62.
- 173.** Barrere X, Valeix P, Preziosi P, Bensimon M, Pelletier B, Galan P, et al. Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort. *Clinical endocrinology*. 2000;52(3):273-8.
- 174.** Caron P, Hoff M, Bazzi S, Dufor A, Faure G, Ghandour I, et al. Urinary iodine excretion during normal pregnancy in healthy women living in the southwest of France: correlation with maternal thyroid parameters. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 1997;7(5):749-54.
- 175.** Brucker D. Carence iodée et grossesse. *Médecine et Thérapeutique Endocrinologie et Reproduction*. 2004;6:293-9.

- 176.** Caron P, Glinoeur D, Lecomte P, Orgiazzi J, Wemeau JL. [Status of iodine nutrition in France: prevention of iodine deficiency in pregnant and lactating women]. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2006;67(4):281-6.
- 177.** Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(3):777-84.
- 178.** Site internet 04: Age moyen à la maternité. Institut national des études démographiques. Mise à jour en mars 2021. Consulté le 30 juin 2021. Disponible sur <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/naissance-fecondite/age-moyen-maternite/>. INED.
- 179.** WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
- 180.** Zoeller RT, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *Journal of neuroendocrinology*. 2004;16(10):809-18.
- 181.** Belcari F, Placidi G, Guzzetta A, Tonacchera M, Ciampi M, Bartoli A, et al. Thyroid-stimulating hormone levels in the first days of life and perinatal factors associated with sub-optimal neuromotor outcome in pre-term infants. *Journal of endocrinological investigation*. 2011;34(10):e308-13.
- 182.** Calaciura F, Mendorla G, Distefano M, Castorina S, Fazio T, Motta RM, et al. Childhood IQ measurements in infants with transient congenital hypothyroidism. *Clinical endocrinology*. 1995;43(4):473-7.
- 183.** Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clinical endocrinology*. 2003;59(3):282-8.
- 184.** Pop VJ, de Vries E, van Baar AL, Waelkens JJ, de Rooy HA, Horsten M, et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1995;80(12):3561-6.
- 185.** Klein RZ, Sargent JD, Larsen PR, Waisbren SE, Haddow JE, Mitchell ML. Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring. *Journal of medical screening*. 2001;8(1):18-20.
- 186.** Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VW, 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. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(1):35-43.
- 187.** HAS. Pertinence des soins: Hypothyroïdie, Rapport d'élaboration. Disponible sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/rapport_pertinence_hypothyroidie_vf.pdf. 2019.
- 188.** BMJ. Primary hypothyroidism. Consulté le 23 février 2020. Disponible sur <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/535/pdf/535.pdf>. BMJ open. 2018.
- 189.** Glinoeur D, Abalovich M. Unresolved questions in managing hypothyroidism during pregnancy. *Bmj*. 2007;335(7614):300-2.
- 190.** Vila L, Velasco I, Gonzalez S, Morales F, Sanchez E, Laila JM, et al. Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: universal screening is justified. *Endocrinologia y nutricion : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion*. 2012;59(9):547-60.

- 191.** Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstetrics and gynecology*. 2006;107(2 Pt 1):337-41.
- 192.** Riano Galan I, Sanchez Martinez P, Pilar Mosteiro Diaz M, Rivas Crespo MF. Psycho-intellectual development of 3 year-old children with early gestational iodine deficiency. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2005;18 Suppl 1:1265-72.
- 193.** Freire C, Ramos R, Amaya E, Fernandez MF, Santiago-Fernandez P, Lopez-Espinosa MJ, et al. Newborn TSH concentration and its association with cognitive development in healthy boys. *European journal of endocrinology*. 2010;163(6):901-9.
- 194.** Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet*. 2006;368(9553):2167-78.
- 195.** Weber G, Vigone MC, Rapa A, Bona G, Chiumello G. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. Italian Collaborative Study on Transient Hypothyroidism. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 1998;79(1):F70-2.
- 196.** Gottfried AW. Intellectual consequences of perinatal anoxia. *Psychol Bull*. 1973;80(3):231-42.
- 197.** Rashmi, Seth A, Sekhri T, Agarwal A. Effect of perinatal factors on cord blood thyroid stimulating hormone levels. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2007;20(1):59-64.
- 198.** Ng SM, Wong SC, Paize F, Chakkarapani E, Newland P, Isherwood D, et al. Multivariate analyses of factors that affect neonatal screening thyroid stimulating hormone. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2011;24(9-10):727-32.
- 199.** Lawlor DA, Najman JM, Batty GD, O'Callaghan MJ, Williams GM, Bor W. Early life predictors of childhood intelligence: findings from the Mater-University study of pregnancy and its outcomes. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2006;20(2):148-62.
- 200.** Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clinical endocrinology*. 1999;50(2):149-55.
- 201.** Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(9):4227-34.
- 202.** Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics*. 2006;117(1):161-7.
- 203.** Kasatkina EP, Samsonova LN, Ivakhnenko VN, Ibragimova GV, Ryabykh AV, Naumenko LL, et al. Gestational hypothyroxinemia and cognitive function in offspring. *Neuroscience and behavioral physiology*. 2006;36(6):619-24.
- 204.** Suarez-Rodriguez M, Azcona-San Julian C, Alzina de Aguilar V. Hypothyroxinemia during pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*. 2012;30(6):435-8.
- 205.** Dupouy J, Kinouani S. Revue systématique de la littérature : chic et pratique !. Disponible sur <https://dumg-toulouse.fr/uploads/d3469d2d8d0f6cd64fe0448759b61bb5373611b1.pdf>. *eRESPECT*. 2013;3:26-19.

- 206.** Berbel P, Mestre JL, Santamaria A, Palazon I, Franco A, Graells M, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(5):511-9.
- 207.** Murcia M, Rebagliato M, Iniguez C, Lopez-Espinosa MJ, Estarlich M, Plaza B, et al. Effect of iodine supplementation during pregnancy on infant neurodevelopment at 1 year of age. *American journal of epidemiology*. 2011;173(7):804-12.
- 208.** Santiago P, Velasco I, Muela JA, Sanchez B, Martinez J, Rodriguez A, et al. Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy. *The British journal of nutrition*. 2013;110(5):831-9.
- 209.** Velasco I, Carreira M, Santiago P, Muela JA, Garcia-Fuentes E, Sanchez-Munoz B, et al. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(9):3234-41.
- 210.** Moleti M, Trimarchi F, Tortorella G, Candia Longo A, Giorgianni G, Sturniolo G, et al. Effects of Maternal Iodine Nutrition and Thyroid Status on Cognitive Development in Offspring: A Pilot Study. *Thyroid : journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(2):296-305.
- 211.** Zhou SJ, Skeaff SA, Ryan P, Doyle LW, Anderson PJ, Kornman L, et al. The effect of iodine supplementation in pregnancy on early childhood neurodevelopment and clinical outcomes: results of an aborted randomised placebo-controlled trial. *Trials*. 2015;16:563.
- 212.** Brucker-Davis F, Ganier-Chauliac F, Gal J, Panaia-Ferrari P, Pacini P, Fenichel P, et al. Neurotoxicant exposure during pregnancy is a confounder for assessment of iodine supplementation on neurodevelopment outcome. *Neurotoxicology and terato*. 2015;51:45-51.
- 213.** Gowachirapant S, Jaiswal N, Melse-Boonstra A, Galetti V, Stinca S, Mackenzie I, et al. Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(11):853-63.
- 214.** Verhagen NJE, Gowachirapant S, Winichagoon P, Andersson M, Melse-Boonstra A, Zimmermann MB. Iodine Supplementation in Mildly Iodine-Deficient Pregnant Women Does Not Improve Maternal Thyroid Function or Child Development: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:572984.
- 215.** Mohammed H, Marquis GS, Aboud F, Bougma K, Samuel A. TSH Mediated the Effect of Iodized Salt on Child Cognition in a Randomized Clinical Trial. *Nutrition and metabolic insights*. 2021;14:11786388211025352.
- 216.** Manousou S, Johansson B, Chmielewska A, Eriksson J, Gutefeldt K, Tornhage CJ, et al. Role of iodine-containing multivitamins during pregnancy for children's brain function: protocol of an ongoing randomised controlled trial: the SWIDDICH study. *BMJ open*. 2018;8(4):e019945.
- 217.** Saunier B, Pierre M, Jacquemin C, Courtin F. Evidence for cAMP-independent thyrotropin effects on astroglial cells. *European journal of biochemistry*. 1993;218(3):1091-4.
- 218.** Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, Weintraub BD. Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships. *Physiological reviews*. 2002;82(2):473-502.
- 219.** Dineva M, Fishpool H, Rayman MP, Mendis J, Bath SC. Systematic review and meta-analysis of the effects of iodine supplementation on thyroid function and child neurodevelopment in mildly-

to-moderately iodine-deficient pregnant women. *The American journal of clinical nutrition*. 2020;112(2):389-412.

220. Taylor PN, Okosieme OE, Dayan CM, Lazarus JH. Therapy of endocrine disease: Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology*. 2014;170(1):R1-R15.

221. Gilbert RM, Hadlow NC, Walsh JP, Fletcher SJ, Brown SJ, Stuckey BG, et al. Assessment of thyroid function during pregnancy: first-trimester (weeks 9-13) reference intervals derived from Western Australian women. *The Medical journal of Australia*. 2008;189(5):250-3.

222. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevailler MC, Perez V, Quinn FA, et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *European journal of endocrinology*. 2007;157(4):509-14.

223. Levie D, Korevaar TIM, Bath SC, Murcia M, Dineva M, Llop S, et al. Association of Maternal Iodine Status With Child IQ: A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(12):5957-67.

224. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(12):6054-60.

225. Glinoe D, De Nayer P, Delange F, Lemone M, Toppet V, Spehl M, et al. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1995;80(1):258-69.

226. Nohr SB, Jorgensen A, Pedersen KM, Laurberg P. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(9):3191-8.

227. Pedersen KM, Laurberg P, Iversen E, Knudsen PR, Gregersen HE, Rasmussen OS, et al. Amelioration of some pregnancy-associated variations in thyroid function by iodine supplementation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1993;77(4):1078-83.

228. Antonangeli L, Maccherini D, Cavaliere R, Di Giulio C, Reinhardt B, Pinchera A, et al. Comparison of two different doses of iodide in the prevention of gestational goiter in marginal iodine deficiency: a longitudinal study. *European journal of endocrinology*. 2002;147(1):29-34.

229. Romano R, Jannini EA, Pepe M, Grimaldi A, Olivieri M, Spennati P, et al. The effects of iodoprophylaxis on thyroid size during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;164(2):482-5.

230. Censi S, Watutantrige-Fernando S, Groccia G, Manso J, Plebani M, Faggian D, et al. The Effects of Iodine Supplementation in Pregnancy on Iodine Status, Thyroglobulin Levels and Thyroid Function Parameters: Results from a Randomized Controlled Clinical Trial in a Mild-to-Moderate Iodine Deficiency Area. *Nutrients*. 2019;11(11).

231. Rebagliato M, Murcia M, Espada M, Alvarez-Pedrerol M, Bolumar F, Vioque J, et al. Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy. *Epidemiology*. 2010;21(1):62-9.

- 232.** Moleti M, Di Bella B, Giorgianni G, Mancuso A, De Vivo A, Alibrandi A, et al. Maternal thyroid function in different conditions of iodine nutrition in pregnant women exposed to mild-moderate iodine deficiency: an observational study. *Clinical endocrinology*. 2011;74(6):762-8.
- 233.** Moleti M, Lo Presti VP, Campolo MC, Mattina F, Galletti M, Mandolino M, et al. Iodine prophylaxis using iodized salt and risk of maternal thyroid failure in conditions of mild iodine deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(7):2616-21.
- 234.** Gordon RC, Rose MC, Skeaff SA, Gray AR, Morgan KM, Ruffman T. Iodine supplementation improves cognition in mildly iodine-deficient children. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;90(5):1264-71.
- 235.** Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *European thyroid journal*. 2014;3(2):76-94.
- 236.** Horton S. The economics of food fortification. *The Journal of biological chemistry*. 2006;136(4):1068-71.
- 237.** Committee on Patient S, Quality I, Committee on Professional L. ACOG Committee Opinion No. 381: Subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(4):959-60.
- 238.** Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(7):CD007752.
- 239.** Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *Journal of medical screening*. 2004;11(4):170-4.
- 240.** Glinoe D, Spencer CA. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? *Nature reviews Endocrinology*. 2010;6(9):526-9.
- 241.** Dashe JS, Casey BM, Wells CE, McIntire DD, Byrd EW, Leveno KJ, et al. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstetrics and gynecology*. 2005;106(4):753-7.
- 242.** HAS. Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/hypothyroidie_fruste_-_synthese_vf.pdf. 2007.
- 243.** Knudsen N, Bulow I, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Serum Tg--a sensitive marker of thyroid abnormalities and iodine deficiency in epidemiological studies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(8):3599-603.
- 244.** Verga U, Bergamaschi S, Cortelazzi D, Ronzoni S, Marconi AM, Beck-Peccoz P. Adjustment of L-T4 substitutive therapy in pregnant women with subclinical, overt or post-ablative hypothyroidism. *Clinical endocrinology*. 2009;70(5):798-802.
- 245.** Negro R, Stagnaro-Green A. Clinical aspects of hyperthyroidism, hypothyroidism, and thyroid screening in pregnancy. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2014;20(6):597-607.
- 246.** Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *The New England journal of medicine*. 2004;351(3):241-9.

- 247.** 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(8):2543-65.
- 248.** Abalovich M, Vazquez A, Alcaraz G, Kitaigrotsky A, Szuman G, Calabrese C, et al. Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2013;23(11):1479-83.
- 249.** Cartelinois O, Laurier D, Verger P, Rogel A, Hémon D, Tirmarche M. Rapport IPSN-InVS-00-15. Evaluation des conséquences sanitaires de l'accident de Tchernobyl en France : dispositif de surveillance épidémiologique, état des connaissances, évaluation des risques et perspectives. Consulté le 05 décembre 2020. Disponible sur <https://bdsp-ehesp.inist.fr/vibad/controllers/getNoticePDF.php?path=Invs/BEH/2001/21/21.pdf>. IPSN / InVS. 2001.
- 250.** Van Tongeren M, Nieuwenhuijsen MJ, Gardiner K, Armstrong B, Vrijheid M, Dolk H, et al. A job-exposure matrix for potential endocrine-disrupting chemicals developed for a study into the association between maternal occupational exposure and hypospadias. *Ann Occup Hyg*. 2002;46(5):465-77.
- 251.** Bourdoux P, Delange F, Gerard M, Mafuta M, Hanson A, Ermans AM. Evidence that cassava ingestion increases thiocyanate formation: a possible etiologic factor in endemic goiter. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1978;46(4):613-21.
- 252.** Gaitan E, Lindsay RH, Reichert RD, Ingbar SH, Cooksey RC, Legan J, et al. Antithyroid and goitrogenic effects of millet: role of C-glycosylflavones. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1989;68(4):707-14.
- 253.** Kittivachra R. Effects of cassava on thyroid gland in rats. *Pharm Sci*. 2007;30:57-62.
- 254.** Sartelet H, Serghat S, Lobstein A, Ingenbleek Y, Anton R, Petitfrere E, et al. Flavonoids extracted from fonio millet (*Digitaria exilis*) reveal potent antithyroid properties. *Nutrition*. 1996;12(2):100-6.
- 255.** Rotondi M, Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, Cioffi M, Amato G, et al. Effects of increased thyroxine dosage pre-conception on thyroid function during early pregnancy. *European journal of endocrinology*. 2004;151(6):695-700.
- 256.** Pearce EN, Lazarus JH, Moreno-Reyes R, Zimmermann MB. Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. *The American journal of clinical nutrition*. 2016;104 Suppl 3:918S-23S.
- 257.** Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(4):1699-707.
- 258.** Zimmermann M, Delange F. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. *European journal of clinical nutrition*. 2004;58(7):979-84.
- 259.** Murcia M, Espada M, Julvez J, Llop S, Lopez-Espinosa MJ, Vioque J, et al. Iodine intake from supplements and diet during pregnancy and child cognitive and motor development: the INMA Mother and Child Cohort Study. *Journal of epidemiology and community health*. 2018;72(3):216-22.

F	APPORT MATERNEL EN IODE / JOUR	SG	N	ÂGE	ESSAI EN COURS DE REALISATION	P value	Pays	Année	Référence
	Iode = 150 µg + Multivitamines Placebo	0-41	n = 1275	3-5 ans	Mesure du QI par le WPPSI	-	Suède	2022	230
				7 et 14 ans	Mesure du QI par le WISC	-	Suède	2026/ 2033	230

Figure 15 : Etude en cours explorant le rôle d'une supplémentation iodée en pré-conceptionnel sur les scores de neurodéveloppement chez l'enfant. Etude interventionnelle randomisée en double aveugle en cours d'exécution en Suède (216) projetant d'utiliser les échelles de WPPSI-III et WISC chez des enfants âgés de 3-5 et 7-14 ans, respectivement.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BENEFICE COGNITIF CHEZ L'ENFANT D'UNE SUPPLEMENTATION IODEE PERI CONCEPTIONNELLE EN PREVENTION DES HYPOTHYROIDIES FRUSTRES MATERNELLES

Préambule : Depuis 30 ans, des données épidémiologiques, cliniques et économiques attestent d'une diminution du quotient intellectuel (QI) touchant les pays industrialisés dont la France. L'iode est un élément minéral déterminant dans les phénomènes de neurodéveloppement, en période prénatale. Alors que les effets délétères, sur le QI de l'enfant, d'une carence sévère maternelle en iode sont connus, le bénéfice d'une supplémentation iodée en cas de carence modérée en cours de grossesse reste incertain. *Méthode* : Ce travail consiste en une revue systématique de la littérature des années 2000 en utilisant les bases de données : *Medline* et *Cochrane library*. L'objectif principal est de déterminer si l'apport systématique d'iode en péri conceptionnel présente un intérêt dans la prévention des hypothyroïdies maternelles frustres : Focus particulier sur le bénéfice cognitif chez l'enfant. Secondairement, nous proposons un protocole d'action et de prise en charge des hypothyroïdies frustres principalement d'origine carencielle à destination des professionnels de santé en soins primaires. *Résultats* : Les études s'orientent de façon modeste vers une amélioration des fonctions cognitives dans les premiers mois de vie et la petite enfance. Elle semble liée à une optimisation de la fonction thyroïdienne en début de grossesse. *Conclusion* : La prévention et le traitement, des hypothyroïdies maternelles frustres d'origine carencielle en iode, pourraient constituer un intérêt en termes d'économie de santé, en soins primaires. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires afin d'en explorer les réels bénéfices et les conditions de mise en pratique.

Mots-clés : Iode, supplémentation maternelle, QI, enfant, carence modérée, hypothyroïdie frustre

COGNITIVE BENEFITS IN CHILD OF IODINE SUPPLEMENTATION IN PREVENTING MATERNAL SUB CLINICAL HYPOTHYROIDISM

Background : For 30 years, epidemiological, clinical, and economic data attest to a decrease in intelligence quotient (IQ) affecting industrialized countries including France. Iodine is a determining mineral element in the phenomena of neurodevelopment, during the prenatal period. While the adverse effects on children's IQ of severe maternal iodine deficiency are well established, the benefit of iodine supplementation in a moderate deficiency during pregnancy remains uncertain. *Method* : This work consists of a systematic review of the literature from the last 20 years using the databases: Medline and Cochrane library. The primary objective is to determine whether the systematic intake of iodine before and during pregnancy is of interest in the prevention of iodine deficiency-induced maternal subclinical hypothyroidism: A particular focus on the cognitive benefit among children. Secondly, we have planned a protocol for the action and management of mild iodine deficiency-induced subclinical hypothyroidism. *Results* : The studies reported a modest benefit aspect of cognitive function in the first months of life and in infancy. The benefit seems to be linked to improved thyroid function early in pregnancy. *Conclusion* : The prevention and the treatment of maternal subclinical hypothyroidism induced by moderate iodine-deficiency could be of interest future public health policy. However, more studies are needed to explore the real benefits and the conditions of implementation, in primary care, of iodine supplementation.

Keywords: Iodine, maternal supplementation, IQ, child, moderate deficiency, subclinical hypothyroidy.

