



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

2012

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation du traitement substitutif initial de l'hypothyroïdie congénitale
primaire dans la région Nord-Pas-de-Calais**

Présentée et soutenue publiquement le 15 Mai 2012
Par Claire Sechter - Mavel

Jury

Président : Monsieur le Professeur Wemeau
Assesseurs : Monsieur le Professeur Martinot
Monsieur le Professeur Farriaux
Madame le Docteur D'Herbomez
Madame le Docteur Gueorguieva
Monsieur le Docteur Weill

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Weill

Tables des matières

A. INTRODUCTION	9
1) Généralités	10
2) Physiopathologie de l'hypothyroïdie congénitale	13
3) Dépistage de l'hypothyroïdie congénitale	18
4) Traitement substitutif de l'hypothyroïdie congénitale.....	23
5) Protocole de prise en charge des hypothyroïdies congénitales dans le Nord-Pas-de-Calais	28
B. OUTILS ET METHODES	30
1) Objectifs de l'étude.....	31
2) Méthode de l'étude	32
C. RESULTATS	38
I) Analyses descriptives	39
II) Critère d'efficacité.....	62
III) Analyses statistiques	64
D. DISCUSSION	90
1) Choix des doses initiales	91
2) Conséquences potentielles du traitement substitutif de l'hypothyroïdie congénitale	101
CONCLUSION	106
Limites de l'étude.....	107
Déductions thérapeutiques	108
Annexes :	
Abréviations	110
Représentation schématique des étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes	111
Références bibliographiques	112

A. INTRODUCTION

1) Généralités

L'hypothyroïdie congénitale est, avec une prévalence de 1/3000 à 1/4000 nouveau-nés, la principale cause évitable de retard mental et l'anomalie congénitale endocrinienne la plus fréquente dans les pays industrialisés. Elle peut être permanente ou transitoire.

L'hypothyroïdie congénitale permanente a plusieurs origines.

La dysgénésie thyroïdienne, qui est une anomalie anatomique de la glande, en est la cause la plus fréquente, représentant environ 85 % des cas. Elle est due en majeure partie (75 %) à une anomalie de la migration thyroïdienne de la base de la langue vers sa position cervicale définitive pendant la phase embryonnaire (ectopie) ; dans environ 20 % des cas elle correspond à une agénésie de la glande (athyréose). Il peut aussi s'agir de l'hypoplasie d'une glande en place ou d'une hémiagénésie.

Les 15 % de cas restant sont dus à un trouble de l'hormonosynthèse.

L'hypothyroïdie congénitale d'origine centrale, par dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire est plus rare, représentant moins de 10 % des cas d'hypothyroïdie permanente.

Dans les dysgénésies thyroïdiennes, des facteurs génétiques ont été identifiés (mutations de TTF-1, TTF-2, PAX8). Des anomalies du récepteur de l'hormone hypophysaire thyroïdienne (TSH) ont également été individualisées à l'origine d'hypothyroïdies permanentes avec glande en place.

Le follicule thyroïdien est l'unité fonctionnelle de production des hormones thyroïdiennes. Il est constitué d'une assise monocellulaire de cellules folliculaires déterminant une formation sphérique contenant la substance colloïde, riche en thyroglobuline. Ces cellules folliculaires fonctionnent de manière polarisée, du pôle basal, sanguin, vers le pôle apical, jouxtant

l'intérieur du follicule (Fig.1, Annexe 2). Elles captent les ions iodure (I⁻) grâce à un transporteur membranaire : le symporteur sodium-iodure, sous l'effet d'un gradient sodique. Après avoir traversé la cellule, l'ion iodure est extrudé vers l'intérieur du follicule au pôle apical, où il subit une peroxydation le transformant en iode organique I₂. L'iodation de certains résidus tyrosine au sein de la thyroglobuline, qui en est riche, forme les iodo-tyrosines : mono-iodotyrosines, di-iodotyrosines. Les hormones thyroïdiennes se forment par couplage oxydatif d'une molécule de di-iodotyrosine, la 3-5 iodotyrosine avec soit la 3'-5' iodotyrosine pour former la thyroxine (T4) ; soit la 3' mono-iodotyrosine pour former la triiodothyronine (T3), la molécule réellement active.

Parmi les troubles de l'hormonogénèse, toutes les étapes peuvent être affectées : captation des iodures (symporteur) au pôle basal, ou extrusion de ceux-ci au pôle apical (pendrine), transformation des iodures en iode organique par peroxydation (thyroperoxydase), atteinte des peroxydases garantissant le statut de peroxydation de la thyroperoxydase (DUOX2, plutôt que DUOX1, et leurs facteurs de maturation, DUOXA1 et DUOXA2), synthèse de la thyroglobuline. Le plus fréquemment sont impliquées la thyroperoxydase, et plus rarement dans l'enfance qu'en période adulte, la pendrine. Certains troubles du métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes, rares, sans constituer à proprement un déficit sécrétoire thyroïdien, en partagent les conséquences, avec notamment une élévation de la TSH, traduisant une hypothyroïdie tissulaire. Il peut s'agir d'un défaut de désiodation de la T4 en T3 par défaut de l'enzyme de transfert du sélénium, cofacteur des désiodases, ou d'un défaut de captation cellulaire de T3, par défaut d'un transporteur transmembranaire principalement le Monocarboxylate Transporter 8. (1,2)

D'autres hypothyroïdies congénitales sont transitoires.

La carence en iode materno-fœtale est le pourvoyeur du plus grand nombre d'hypothyroïdies congénitales dans les pays faiblement industrialisés. Des hypothyroïdies transitoires peuvent aussi être observées après administration à la mère, pendant la grossesse ou à la délivrance, de produits iodés, notamment des désinfectants (Bétadine®), ou à la suite du passage transplacentaire d'anticorps antithyroïdiens.

Environ 10 % des nouveau-nés atteints d'hypothyroïdie congénitale sont affectés par des malformations congénitales associées, en particulier des malformations cardiaques (3).

Etonnamment une prépondérance féminine est observée dans toutes les cohortes de dépistage comme dans les cohortes étudiées avant l'introduction du dépistage.

A la naissance, seulement 1 à 4 % des cas s'expriment cliniquement. La sémiologie comporte typiquement une post-maturité, une macrosomie, une ouverture de la fontanelle postérieure. Occasionnellement, on peut trouver des signes cliniques très discrets : faciès particulier avec ensellure nasale ; macroglossie ; chevelure abondante ; peau sèche, marbrée, avec un ictère néonatal persistant, myxoedème ; cernes bleuâtres péri-narinaires et péri-buccales ; fontanelle antérieure élargie, fontanelle postérieure persistante ; distension abdominale, hernie ombilicale ; hypotonie, hypoactivité ; constipation, d'autant plus étonnante si l'enfant est nourri au sein ; difficultés de succion, pleurs rauques ; hypothermie (1).

2) Physiopathologie de l'hypothyroïdie congénitale

En plus du retard dans le développement des capacités motrices, le handicap intellectuel constitue la conséquence clinique la plus importante et la plus dévastatrice de l'hypothyroïdie congénitale tardivement traitée, car il est irréversible. Même après un traitement précoce permis par le dépistage, il persiste, surtout en cas d'athyréose, de discrètes différences dans les tests psychointellectuels, ainsi que des troubles cognitifs de type visuospatial, mnésique et sensorimoteur par rapport aux membres non hypothyroïdiens de la fratrie (4,5). Les études épidémiologiques montrent un effet délétère de l'hypothyroïdie fœtale sur le développement intellectuel. Lorsque celle-ci est provoquée par un défaut de transfert transplacentaire d'hormones thyroïdiennes, du fait d'une hypothyroïdie de la mère, avec élévation chez elle de la TSH au-dessus du 97^{ème} percentile, le coefficient intellectuel des enfants concernés est inférieur, à l'âge de 7-9 ans, de quelques points par rapport aux enfants de mères non hypothyroïdiennes (6). De plus, il existe des fenêtres de temps critiques dans l'action des hormones thyroïdiennes sur le développement cérébral. La supplémentation en iode des femmes enceintes, associée à celle de leurs enfants, s'est avérée plus efficace sur le pronostic intellectuel de ceux-ci lorsqu'elle a été initiée au premier trimestre par rapport au deuxième, dans une région carencée en Chine (7).

La phase tardive de la grossesse et la période post-natale précoce sont également considérées comme des périodes critiques, cette dernière constituant la base même du dépistage. Ainsi, le pronostic intellectuel aux âges prépubères semble meilleur si le traitement substitutif de l'hypothyroïdie a été initié à moins de 15 jours de vie (8). Cependant ce dogme a été mis en question par une publication néerlandaise, avec un début de traitement de l'hypothyroïdie congénitale s'étendant du 4^{ème} au 293^{ème} jour de vie, et une médiane de 28 jours, qui montrait

que les performances des patients devenus adultes n'étaient pas influencées par l'âge de début du traitement (9).

Toujours chronologiquement, en aval de la mise en route du traitement, les résultats de Selva et al. démontrent que le délai d'obtention d'une fonction thyroïdienne normale joue un rôle critique dans le devenir neurodéveloppemental. Les sujets acquérant une normalisation de la T4 totale à 2 semaines de traitement et au-delà ont des scores de QI global et verbal significativement plus faibles entre 21 mois et 8 ans, que ceux ayant une normalisation plus rapide de ce paramètre. Les performances scolaires (lecture, orthographe, mathématiques) et le comportement sont atteints de manière indépendante du paramètre considéré, T4 totale, T4 libre ou TSH ; cependant, l'impact de cette étude est atténué par la faiblesse numérique des échantillons (10). Ces résultats supportent ceux de Bongers-Schokking et al. qui rapportent qu'un retard d'une seule semaine dans la normalisation de la concentration sanguine de T4 a pour résultat un abaissement du QI d'environ 20 points chez des enfants atteints d'hypothyroïdie congénitale sévère. Ceci illustre la nécessité d'une initiation rapide du traitement, surtout chez les enfants ayant des formes sévères d'hypothyroïdie congénitale (11).

Concernant l'influence de la dose initiale de l-thyroxine, les mêmes auteurs divisent les patients en quatre groupes de traitement initial différent, en fonction d'une part la dose ($<$ ou \geq à 9,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) et d'autre part de l'âge lors de la mise en œuvre du traitement ($<$ ou \geq à 13 jours). Le traitement initial, s'il est inadéquat, quant à la dose ou au délai, influence négativement le développement précoce (selon l'index de développement mental) aux âges de 10 à 30 mois, ainsi que, plus tard, le score verbal et de comportement de 5 ans et demi à 7 ans (11).

Indépendamment de ces facteurs qui peuvent être corrigés, plusieurs publications montrent l'influence de la sévérité de l'hypothyroïdie congénitale au diagnostic (évaluée selon

l'étiologie, le degré de maturation osseuse ou la concentration sanguine en hormones thyroïdiennes au diagnostic) sur le pronostic neuro-intellectuel, tant pendant l'enfance, d'après les tests de développement intellectuel (Rovet, 2002 ; Rovet, 2005 (5,4)), que chez l'adulte, d'après les tests (Kempers, 2006 (9)) ou les données de l'interrogatoire (troubles visuels, auditifs, statut professionnel, intégration socio-familiale) (Léger, 2011 (12)).

Cette sévérité constituait même le seul facteur pronostic dans une étude suisse de 2009. En effet les enfants atteints d'athyréose avaient un QI global significativement plus bas à 14 ans que celui des témoins appariés. En comparant ces mêmes patients à ceux atteints de dysgénésie, on notait que leur QI de performance était significativement abaissé. Si l'on s'adresse non plus à l'étiologie comme critère de sévérité, mais à la concentration plasmatique initiale de T4 totale, celle-ci était significativement corrélée au QI de performance et au QI global explorés à 14 ans (13). Léger et al., dans une étude de 2001, montrent également que les enfants présentant une athyréose, un taux initial plus faible de T4 sanguin lors de la confirmation et/ou un retard de maturation osseuse (avec absence des deux points d'ossification épiphysaires des genoux) réalisent des performances intellectuelles plus faibles, avec significativement plus de risque d'entrée retardée en 6^{ème}, que leurs homologues moins sévèrement atteints (14).

Tenir compte de l'étiologie pour caractériser la sévérité de l'hypothyroïdie n'est cependant pas sans poser de problème. En effet il peut exister une incertitude dans le diagnostic étiologique chez certains patients, et une variabilité de la sévérité dans certains groupes étiologiques comme les troubles de l'hormonogénèse ou l'ectopie thyroïdienne (15). De ce fait, Rovet, dans son éditorial sur la recherche du traitement optimal de l'hypothyroïdie congénitale soutient l'utilisation de la maturation osseuse des points d'ossification des genoux comme marqueur le plus fiable de la sévérité initiale de l'hypothyroïdie congénitale (15).

Ce point de vue est cependant contredit par l'étude canadienne de Dubuis et al., ne montrant pas de relation significative entre l'étendue des points d'ossification des genoux au diagnostic, ni d'ailleurs les différents paramètres hormonaux thyroïdiens initiaux (concentrations plasmatiques de T4 totale ou libre, de T3 totale, de TSH) et le score neuro-développemental à 18 mois de vie ; à posologies identiques de l-thyroxine (16).

Comme facteur explicatif de ces considérations cliniques, les premières semaines après la naissance semblent être d'une importance majeure dans le développement du système nerveux central. La myélinisation et la différenciation du télencéphale et diencéphale a une progression caudale à rostrale des stades fœtaux jusqu'à 6 mois après la naissance. Le facteur chronologique de l'hypothyroïdie embryo-fœtale intervient spécifiquement sur les zones cérébrales en développement, les hormones thyroïdiennes régulant ainsi le processus définissant la différenciation spécifique des aires du cerveau (17). Il est bien établi que les hormones thyroïdiennes sont des hormones essentielles pour le développement précoce du cerveau à la fois avant la naissance et pendant la période néonatale. En effet, elles sont impliquées dans plusieurs processus neurobiologiques majeurs incluant neurogénèse, migration neuronale, formation axonale et dendritique, synaptogénèse, myélinisation, synthèse des neuromédiateurs et de leurs récepteurs (18). Histologiquement, chez le rat, l'hypothyroïdie fœtale induite par l'administration de propylthiouracile à la mère, ne provoque essentiellement qu'un appauvrissement cellulaire du cervelet (19). Quant au cortex, sa cytoarchitecture est plus subtilement altérée par l'hypothyroïdie fœtale précoce ; provoquée par une alimentation faible en iode chez des rates enceintes (20). De même, diverses altérations biochimiques d'enzymes de synthèse de neuromédiateurs et de facteurs de croissance spécifiquement neurologiques ont été décrites.

Le transfert transplacentaire d'hormones thyroïdiennes joue vraisemblablement un rôle dans le développement cérébral : expérimentalement, la thyroïdectomie maternelle induit une hétérotopie neuronale sous-corticale chez des fœtus de rats à thyroïde intacte (21). En effet, approximativement un tiers de la T4 du fœtus à terme est d'origine maternelle. Avec une demi-vie de 6 jours, cette T4 d'origine maternelle est entièrement éliminée en 3 à 4 semaines de vie, ce qui explique le caractère retardé des signes d'hypothyroïdie néonatale, et en justifie le dépistage biologique (22).

3) Dépistage de l'hypothyroïdie congénitale

a. Principes du dépistage

En 1963, Robert Guthrie publiait une méthode permettant d'envisager un dépistage néonatal systématique de la phénylcétonurie, comportant un prélèvement de sang recueilli sur papier filtre. Le « modèle de la phénylcétonurie » a permis d'établir les critères de justification d'un dépistage systématique : une affection fréquente, grave, non aisément reconnue cliniquement à la naissance et traitable, pour laquelle un marqueur est disponible avec une bonne sensibilité et spécificité selon une méthode de caractérisation (quantitative ou qualitative) simple et peu coûteuse.

Le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale a été introduit par J. Dussault dans les années 1970 au Québec, puis mis en place en France de manière globale, en 1978-1979, par l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE). Actuellement chaque nouveau-né en France métropolitaine ou d'outre-mer bénéficie d'un test de dépistage de la phénylcétonurie, de l'hypothyroïdie congénitale, de l'hyperplasie congénitale des surrénales, de la mucoviscidose (pour cette dernière, aucun traitement curatif radical n'existe mais la prise en charge précoce et selon un protocole standardisé permet un meilleur confort pour le patient et une réduction de la morbidité) ; il s'y associe un dépistage ciblé de la drépanocytose après repérage à la maternité des sujets de famille à risque pour cette hémoglobinopathie (23). L'extension actuelle du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse, en premier au déficit en MCAD, est actuellement en cours d'évaluation.

Trois stratégies de dépistage de l'hypothyroïdie congénitale existent :

- Dosage initial de T4, et, si résultat insuffisant, dosage de TSH sur le même papier buvard, dit réflexe.
- Dosage initial de TSH.
- Dosage combiné de T4 et de TSH.

Le dépistage par dosage initial de TSH a été choisi en France, comme dans de nombreux pays d'Europe et au Canada, pour des raisons de sensibilité, de commodité et de coût. Le pourcentage de tests positifs est de 0,05 % quand la limite est 15 mUI/l de sang total, pour une mesure en méthode immuno-fluorométrique (marquage des anticorps par fluorescence, marque à l'euporium), et 20 mUI/l par mesure radio-immunologique (marquage des anticorps par des isotopes). Cette méthode possède cependant l'inconvénient de ne pas détecter les formes d'origine hypothalamo-hypophysaire de l'hypothyroïdie congénitale (environ 10 % des cas d'hypothyroïdie congénitale), parfois sévères et s'accompagnant d'autres manifestations graves, à savoir l'hypoglycémie et l'insuffisance surrénalienne. La sensibilité de la méthode TSH est 97,5 % et la spécificité 99 % d'après les recommandations européennes (24).

Les méthodes comportant le dosage initial de T4 (principalement aux Etats-Unis) dépistent également les hypothyroïdies d'origine hypothalamo-hypophysaire.

D'autres stratégies impliquent des mesures conditionnelles : la T4 est mesurée dans tous les échantillons de sang, la TSH pour les 20 % des valeurs les plus basses de T4 et la thyroglobuline pour les 5 % des valeurs les plus faibles de T4. Cette méthode entraîne une sensibilité de 98 % et une spécificité de 99 % pour toute forme d'hypothyroïdie congénitale. Le niveau de rappel pour cette méthode est 0,4 %. Elle est utilisée par exemple aux Pays-Bas (24).

Chez les nouveau-nés prématurés, surtout avant 32 semaines d'aménorrhée, ou chez ceux, prématurés ou à terme, ayant reçu de la dopamine, il est conseillé de répéter le dépistage après 7 à 14 jours de vie. Le dépistage peut en effet être faussé, soit par des faux-négatifs, du fait de l'inhibition de l'ascension de la TSH par cette médication vasotrope, soit, ce qui est considéré comme un faux-positif, du fait du caractère transitoire de l'élévation de la TSH (24). Il n'en reste pas moins que l'élévation de la TSH traduit un manque d'hormones thyroïdiennes au niveau tissulaire, ce qui risque au niveau du développement cérébral de s'ajouter aux conséquences délétères de la prématurité, et justifie un traitement substitutif.

Actuellement les niveaux limites de TSH utilisés pour le dépistage sont plus sensibles, ce qui conduit au diagnostic d'hypothyroïdie congénitale chez des patients présentant une élévation des niveaux de TSH sans diminution des concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes. Ces formes sont dites subcliniques ou sont encore appelées « hyperTSHémie » ou « hyperthyrotropinémie » et leur prise en charge fait encore débat (22). D'après Annette Grüters et Heiko Krude, un traitement n'est pas nécessaire tant que le taux de T4 sanguin se situe dans les normes pour l'âge, et que les concentrations de TSH sont stables lors des contrôles sanguins répétés. En effet une élévation stable du niveau de TSH avec une concentration en T4 normale est présente chez au moins 3 % des enfants sains (3).

L'augmentation de l'incidence des hypothyroïdies congénitales a été objectivée aux Etats-Unis par deux études qui montrent une incidence de 1/4094 en 1987 et 1/2372 en 2002 dans ce pays (25,26). Celle-ci pourrait être due à plusieurs facteurs : une baisse de la limite des tests de dépistage, une augmentation de l'incidence de la prématurité (avec plus de risques d'hypothyroïdie congénitale transitoire), une modification de la population de naissance (plus de nouveau-nés d'origine hispanique et asiatique aux USA, qui ont une prévalence plus forte

d'hypothyroïdie congénitale).

Une autre explication potentielle serait une baisse de la consommation maternelle d'iode ou un agent environnemental toxique pour la glande thyroïde, à élucider (22).

b. Déroulement pratique du dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale

Les conditions de réalisation des dépistages néonataux ont été précisées en France par un contrat entre la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) et l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE). Le dépistage est réalisé entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour de vie, en accord avec les recommandations européennes actuelles, par un prélèvement sanguin réalisé au nouveau-né, le plus souvent de sang capillaire au niveau du talon, ou par prélèvement sanguin veineux (moins commode, mais moins douloureux d'après certaines équipes) (24). Ce prélèvement, correspondant à une goutte de sang, est déposé sur un papier buvard appelé « Guthrie » ; qui est ensuite envoyé au laboratoire de dépistage.

En ce qui concerne l'hypothyroïdie, le dosage de TSH est alors réalisé. Si le résultat est supérieur à 15 ou 20 mUI/l (en fonction des laboratoires et des régions), le clinicien est prévenu. C'est la responsabilité du laboratoire de dépistage de réaliser la mesure de TSH le plus rapidement possible et de rapporter rapidement les résultats au centre de référence. Le centre est responsable, quant à lui, de la suite de prise en charge des cas suspectés, incluant un échantillonnage sanguin de rappel, ou directement un signalement au pédiatre si la suspicion d'hypothyroïdie congénitale est forte. La confirmation du diagnostic par mesure des concentrations en hormones thyroïdiennes et en TSH dans le sang veineux peut être faite soit

au laboratoire de dépistage, soit dans un hôpital. De toute façon le pédiatre qui s'occupe de l'enfant doit être en lien avec un pédiatre spécialiste en endocrinologie pédiatrique pour assurer l'évaluation clinique standardisée, le diagnostic, le traitement et le suivi. Le traitement peut être initié dès que le prélèvement sanguin adéquat est réalisé (24). Le diagnostic est généralement confirmé par des dosages plasmatiques faisant état de concentrations plasmatiques abaissées de T4 libre et/ou de T3 libre et élevées de TSH. Un bilan complémentaire est alors réalisé comprenant des prélèvements sanguins et urinaires maternels, pour rechercher une dysthyroïdie, la présence d'anticorps thyroïdiens, une éventuelle carence ou surcharge en iode. La recherche d'anticorps est également réalisée chez le nouveau-né ainsi que le dosage de l'iodurie. Les prélèvements sanguins pour le dosage des paramètres hormonaux thyroïdiens (T4 libre, T3 libre, TSH et éventuellement T4 totale) sont indispensables avant la mise en route du traitement, qui cependant doit être mise en œuvre sans en attendre les résultats. Pour rechercher l'étiologie de l'hypothyroïdie, une scintigraphie à l'iode 123 ou au technetium 99m et, accessoirement, une échographie cervicale, sont réalisées dès que possible. Des radiographies du genou gauche de face permettront de rechercher la présence des points d'ossification fémoral inférieur et tibial supérieur pour évaluer le retard de maturation osseuse.

Si la glande est en place et de volume normal, le traitement substitutif pourra être arrêté à l'âge de 2 ans, lorsque le cerveau n'est plus vulnérable à l'hypothyroïdie, pour vérifier la permanence de celle-ci. Il pourra également être arrêté lorsque des facteurs transitoires d'origine maternelle auront disparu : anticorps bloquants dans le plasma ou iodurie élevée.

Par ailleurs, si l'hypothyroïdie congénitale n'est pas confirmée (faux positif), tous les échantillons de la série doivent être vérifiés, à cause de la possibilité d'une erreur d'étiquetage (24).

Dans les cas de résultats limites, on répétera les prélèvements sanguins.

4) Traitement substitutif de l'hypothyroïdie congénitale

a. Médications disponibles

Initialement, le traitement substitutif de l'hypothyroïdie congénitale était basé sur l'utilisation de thyroïde desséchée (extraits thyroïdiens).

Des variations de résultats, cliniques ou biologiques, peuvent être secondaires à des facteurs liés au traitement tels que la forme galénique, les conditions d'administration.

- Lévothyroxine (T4) versus triiodothyronine (T3):

Au début des années 1970, les enfants étaient traités par une combinaison de triiodothyronine et de préparation standardisée de thyroïde desséchée ou de lévothyroxine sodique ; et plus tard, avec de la lévothyroxine seule (27).

Le choix de la l-thyroxine plutôt que de la triiodothyronine ou d'une combinaison des deux est raisonnable, car la T3 biologiquement active est produite dans les tissus sous l'effet de désiodases, y compris dans le cerveau. En effet la plupart de la T3 cérébrale est dérivée de la monodésiodation locale de T4. D'ailleurs, une étude a montré que le traitement combiné de la l-thyroxine avec la triiodothyronine n'est pas meilleur en terme de pronostic psychomoteur (28). De ce fait l'utilisation de lévothyroxine est consensuelle, recommandée par l'ESPE (Société Européenne d'Endocrinologie Pédiatrique), l'American Academy of Pediatrics et la plupart des études.

- **Conditions d'administration :**

La dose de traitement est administrée en une prise par jour.

Une étude récente, réalisée chez des patients adultes, semble montrer un effet au moins égal, si ce n'est meilleur, d'administration de lévothyroxine le soir plutôt que le matin, sur les concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes et de TSH (29). Les recommandations actuelles de donner la dose le matin à jeun, pourraient éventuellement de ce fait être rediscutées ; le moment d'administration devrait également être adapté à la commodité de chaque famille, afin de favoriser l'adhésion au traitement.

- **Forme galénique :**

Dans la plupart des pays, la l-thyroxine orale n'est autorisée qu'en comprimés. En Europe des préparations liquides alcooliques avec une concentration de 5 microgrammes par goutte sont disponibles, ce qui permet un ajustement plus précis des doses d'hormones thyroïdiennes. Certains auteurs, britanniques, ont critiqué ce type de préparation, du fait de la grande variabilité inter-individuelle de leur pharmacocinétique (30), mais ces différences inter-individuelles sont surmontables par des ajustements de doses selon les concentrations plasmatiques des paramètres hormonaux thyroïdiens. En France, la l-thyroxine sodique en solution, utilisée pour l'ensemble des nouveau-nés, comme dans notre étude, est fabriquée industriellement (laboratoire SERB) sous forme de flacon de 15 millilitres (450 gouttes, 1 goutte = 5 microgrammes), il faut noter que ce médicament contient de l'alcool à 24,2 % soit 203 milligrammes d'alcool par millilitre. L'administration des gouttes se fait directement dans la bouche du nouveau-né, ou dans une cuillère en plastique (pour éviter le contact avec le fer).

Au Royaume-Uni, des comprimés de 25 microgrammes sont utilisés, petits et facilement écrasés puis mélangés avec du lait maternel ou une autre alimentation (30).

Dans leur étude, Mathai et al., en Nouvelle-Zélande, insistent sur l'utilité de la solution buvable pour affiner le réglage de dose dans la toute petite enfance et sur la durée de stabilité de celle-ci, qui est de 10 jours, période au terme de laquelle ils recommandent de changer de flacon, ce qui est contraignant, mais ne nuit pas, selon eux, à l'observance thérapeutique (31). En France, les données concernant la stabilité de cette solution manquent, mais il est d'usage de changer de flacon au moins une fois par mois. En tout cas, cette forme galénique est bien adaptée aux besoins posologiques de la petite enfance (31). Par contre, aux Etats-Unis, l'"American Academy of Pediatrics", l'"American Thyroid Association" et la "Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society" recommandent de n'utiliser que des comprimés de l-thyroxine, car actuellement il n'y a pas de formulation liquide autorisée par l'administration américaine. Les suspensions de l-thyroxine préparées individuellement par les pharmaciens peuvent conduire à des doses incertaines (32). On peut cependant objecter à l'utilisation de cette forme galénique les aléas liés à leur section par les parents, rendue nécessaire par l'importance de leur conditionnement, et liés également à leur miscibilité avec les aliments. Les études françaises de Touati et al., en 1991 et 1997 (33,34), tout comme notre étude, mettent en évidence une normalisation des taux plasmatiques d'hormones thyroïdiennes avec des doses beaucoup plus faibles que celles utilisées aux Etats-Unis et dans de nombreux autres pays. Ceci a été confirmé par l'ESPE (24) et témoigne probablement de l'efficacité thérapeutique de la préparation administrée en France.

- **Interférences** :

Le lait de soja a été démontré comme interférant manifestement avec la résorption de la l-thyroxine, la dose de traitement devant alors être augmentée. D'autres éléments, notamment le fer, peuvent diminuer l'absorption de ce médicament ; les parents doivent en être informés pour que cela n'interfère pas avec la prise en charge thérapeutique.

b. Posologies recommandées

Après l'observation que les enfants avec une hypothyroïdie congénitale qui reçoivent une plus forte dose initiale de l-thyroxine atteignent la normalisation de leur concentration plasmatique de T4L plus rapidement que ceux avec des doses plus faibles, l'Académie Américaine de Pédiatrie, en accord avec l'"American Thyroid Association" et la "Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society", ainsi que la Société Européenne d'Endocrinologie Pédiatrique (ESPE) ont mis en place des recommandations de dose initiale de l-thyroxine de 10 à 15 µg/kg/j (24, 32). En effet dans l'étude de Selva et al., en 2002, les nouveau-nés recevant une dose initiale de l-thyroxine de 50 µg/jour ou 62,5 µg/j normalisaient leur concentration moyenne de T4 plasmatique en trois jours, contre une semaine pour ceux recevant un traitement par 37,5 µg/j de l-thyroxine (35).

En France, Touati et al., dans une étude de 1991, montrent qu'une dose initiale moyenne de 7,5 µg/kg/j permet de normaliser les concentrations sériques moyenne de T3L, et de garder celles de T4L à la limite supérieure de la normale après 15 jours de traitement. Avec cette dose, les concentrations plasmatiques de TSH sont normalisées pour la moitié des patients au 15^{ème} jour de traitement (< 10 mUI/l) et pour 78 % des patients après 1,7 mois de traitement (33). Ces mêmes auteurs, en 1997, utilisent le protocole suivant : traitement initial par 7,5 µg/kg/j de l-thyroxine, réévaluation rapprochée du traitement, avec diminution des doses de traitement substitutif sauf si la concentration de TSH est supérieure à 20 mUI/l au 15^{ème} jour ou supérieure à 10 mUI/l au 30^{ème} ou 60^{ème} jour de traitement ; dans ces cas la posologie est augmentée jusqu'à 9 µg/kg/j, sauf si la concentration plasmatique de T4L est supérieure à 25 pmol/l au même moment. Ainsi, les niveaux plasmatiques moyens de T4L et T3L sont dans la gamme normale dès le 15^{ème} jour de traitement, et 49 % des enfants ont une concentration plasmatique de TSH inférieure à 20 mUI/l au même moment. Après un mois de traitement ils

sont 88 % à normaliser cette concentration (< 10 mUI/l) (34).

De nombreuses études utilisent des doses initiales de l-thyroxine différentes, avec des résultats le plus souvent favorables. Mais de nombreuses variations dans les normes des critères de jugement sont observées selon les équipes, allant pour la concentration de T4L plasmatique de 9 à 25 pmol/l pour Touati et al. en 1997 (34), jusqu'à 20,6 à 31 pmol/l pour Selva et al. en 2005 (10) ; et pour la concentration plasmatique de TSH de 0,5 à 2 mUI/l pour les recommandations de l'"American Academy of Pediatrics" (32) jusqu'à 0,4 à 16,1 mUI/l dans l'étude de Mathai et al. en 2008 (31).

Les directives américaines recommandent des vérifications hormonales deux et quatre semaines après l'initiation du traitement puis une fois par mois pendant les six premiers mois de vie (32), tandis que l'ESPE recommande des dosages plasmatiques de T4, T4L et TSH, chaque semaine ou deux semaines pendant les premiers mois de traitement (24).

Ainsi, comme le confirment Annette Grüters et Heiko Krude, en octobre 2011, des incertitudes et des controverses persistent à propos de la dose initiale de l-thyroxine appropriée. Malgré plusieurs directives en faveur de fortes doses (> 10 µg/kg/j), le niveau de preuve supportant ces recommandations est encore faible, ce qui d'ailleurs a motivé notre étude (3).

5) Protocole de prise en charge des hypothyroïdies congénitales dans le Nord-Pas-de-Calais

La sévérité de l'hypothyroïdie au diagnostic peut être évaluée par 3 critères :

- l'étiologie, l'athyréose étant associée à des formes plus sévères (13, 36).
- le dosage plasmatique d'hormones thyroïdiennes, T4 totale, T4L ou TSH au moment du diagnostic.
- l'existence de manifestations cliniques et surtout la maturation des deux noyaux d'ossification aux genoux.

Une étude de 1989, indique en effet que la hauteur de l'épiphyse fémorale peut être utilisée comme mesure de la maturation osseuse dans une population assez homogène pour l'âge et la taille. Ainsi, l'âge osseux néonatal reflète la sévérité du manque en hormones thyroïdiennes pendant la période prénatale (37). Dubuis dans son étude de 1996 évalue la sévérité de l'hypothyroïdie par la surface des épiphyses du genou au diagnostic (16).

Le protocole actuel de prise en charge initiale des hypothyroïdies congénitales dans le Nord-Pas-de-Calais recommande d'adapter la posologie initiale de l-thyroxine à la sévérité de l'hypothyroïdie prénatale, évaluée par le retard de maturation osseuse au diagnostic. Cette méthode avait été choisie, car ces résultats sont immédiatement accessibles, contrairement à ceux des dosages hormonaux. En fonction de l'ensemble de ces considérations, les recommandations suivantes ont été émises.

Lors de la consultation de confirmation, une radiographie du genou gauche de face est réalisée pour déterminer l'âge osseux néonatal. En effet en fonction de la présence de deux, d'un seul, ou d'aucun point d'ossification, fémoral inférieur et tibial supérieur (de Todd et Béclard), on peut évaluer le retard de maturation osseuse et prescrire la dose adéquate.

Si le retard de maturation osseuse est important, c'est-à-dire qu'il n'existe aucun point d'ossification visualisé sur la radiographie de genou au moment du diagnostic ; l'atteinte est plus sévère et la dose à initier est une dose forte de 10 µg/kg/j de l-thyroxine.

Si le retard de maturation osseuse est plus faible, on visualise alors 1 ou 2 points d'ossification à la radiographie; l'hypothyroïdie congénitale est plus modérée, la dose préconisée est plus faible, de 7,5 µg/kg/j.

Le nouveau-né est ensuite réévalué cliniquement et biologiquement, par la réalisation de dosages sanguins thyroïdiens de contrôle environ 15 jours après le début du traitement. La dose de l-thyroxine est alors adaptée selon les résultats pour maintenir des concentrations plasmatiques de T4L dans la gamme de normes pour l'âge.

B. OUTILS ET METHODE

1) Objectifs de l'étude :

a. Objectif principal :

L'objectif principal de cette étude est l'évaluation de l'efficacité du traitement substitutif initial des hypothyroïdies congénitales primaires dépistées dans le Nord-Pas-de-Calais.

Pour évaluer cet objectif, le critère d'efficacité choisi est la normalisation de la concentration plasmatique de thyroxine libre (T4L) lors de la consultation de contrôle 10 à 20 jours après le début du traitement.

b. Objectifs secondaires :

- Evaluation du protocole de traitement recommandé dans le Nord-Pas-de-Calais pour la prise en charge des nouveau-nés dépistés pour l'hypothyroïdie congénitale, avec le même critère d'efficacité.
- Recherche des variables prédictives du critère d'efficacité.
- Approche de la dose optimale de l-thyroxine à initier au moment du diagnostic pour normaliser la concentration plasmatique de T4L à la consultation de contrôle.

2) Méthode de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique multicentrique incluant 106 patients.

a. Population étudiée :

- Critères d'inclusion :

Les patients inclus dans cette étude sont les nouveau-nés à terme atteints d'hypothyroïdie congénitale primaire, dépistés en période néonatale, à 3 jours de vie, entre le 01/01/2000 et le 30/08/2011, dans le Nord-Pas-de-Calais (TSH sur papier-buvard, test de Guthrie ≥ 20 mUI/l) ; et pour lesquels le diagnostic d'hypothyroïdie primaire a été confirmé lors de la première consultation par une concentration plasmatique de TSH supérieure à 25 mUI/l et une concentration plasmatique de T4L inférieure à 12 pmol/l.

L'ensemble des critères devait être réuni pour inclure le patient dans l'étude.

- Critères d'exclusion :

Les nouveau-nés prématurés ; les nouveau-nés ayant nécessité un traitement intensif en période néonatale pour une pathologie ou une malformation sévère, non liée à l'hypothyroïdie ; ceux décédés dans les premiers jours de vie ; et ceux dont l'hypothyroïdie était de découverte anténatale, d'après un goitre découvert à l'échographie obstétricale, ont été exclus de l'étude.

Les patients suspects d'hypothyroïdie, pour lesquelles les dosages hormonaux avant initiation du traitement n'étaient pas disponibles ont également été exclus.

Critères d'exclusion :

- Terme < 37 SA
- Pathologie ou malformation néonatale sévère
- Décès avant 10 jours de vie
- Diagnostic anténatal d'hypothyroïdie
- Absence de résultats hormonaux (TSH et T4L) avant l'initiation du traitement
- Dosage de T4L sanguin de contrôle réalisé avant 10 jours ou après 19 jours de traitement (approximation du 15^{ème} jour)

Les patients qui avaient eu leur première consultation de contrôle sous l-thyroxine, avec dosage de T4L sanguin, avant le 10^{ème} jour ou après le 19^{ème} jour de traitement ont été exclus de l'étude pour éviter un biais d'analyse dû à une variation du dosage de T4L sanguin par la durée du traitement et non par la dose de celui-ci.

b. Recueil des données :

Les patients ont été sélectionnés à l'Association Régionale de Dépistage du Nord-Pas-de-Calais.

Une fiche de recueil correspondait à un patient. 219 fiches ont ainsi été recueillies.

La fiche de recueil comportait plusieurs parties :

- Antécédents thyroïdiens familiaux
- Paramètres auxologiques de naissance et administration d'un antiseptique iodé à la mère avant la naissance ou au nouveau-né
- Données biologiques thyroïdiennes à J3 (au dépistage de l'hypothyroïdie congénitale)
- Données cliniques et biologiques thyroïdiennes lors de la confirmation de l'hypothyroïdie
- Dosages hormonaux à la confirmation, aux première et deuxième consultations de contrôle
- Etiologie, d'après la scintigraphie à l'iode 123, l'échographie cervicale et la concentration plasmatique de thyroglobuline (diagnostic d'athyréose certaine quand celle-ci était nulle)
 - Présence de signes cliniques au diagnostic
 - Présence ou non des points d'ossification fémoral inférieur et tibial supérieur (sur une radiographie du genou gauche de face réalisée lors de la consultation diagnostique à tous les patients, pour évaluer le retard de maturation osseuse)
- Traitement : la dose initiale de l-thyroxine était approximativement de 7,5 µg/kg/j (dose recommandée en France (Touati, (33,34))), si 1 ou 2 points d'ossification du genou étaient présents, de 10 µg/kg/j si les 2 points étaient absents (signe intégratif de gravité immédiatement accessible lors de l'hospitalisation)
- Contrôle hormonal après 15 jours de traitement (tolérance pour l'intervalle du 10^{ème} au 19^{ème} jour), avec dosages sanguins de T4L et TSH.

Le laboratoire de dépistage du Nord-Pas-de-Calais utilise la trousse Perkin-Elmer, AutoDELFIA neo hTSHkin, par méthode immuno-fluorométrique (avec marquage à l'euporium).

Les dosages réalisés au laboratoire de médecine nucléaire du CHRU de Lille utilisaient les techniques suivantes :

- Pour la TSH : dosages dits de 3^{ème} génération, avec une sensibilité fonctionnelle inférieure à 0,01 μ UI/l ; réalisés de façon automatisée immunométrique avec marqueur luminescent, par TSH Abbott sur Architect, puis, depuis 2007, par TSH Beckman-Coulter sur automate DXi.
- Pour la T4 libre : dosage compétitif en deux étapes, par dosage manuel avec traceur isotopique avec réactifs de la société DiaSorin jusqu'en 2007, puis par dosage automatisé sur DXi avec marqueur luminescent Beckman-Coulter depuis 2007.

Certaines données n'étaient pas renseignées. Si elles n'étaient pas indispensables à l'inclusion ou l'exclusion des patients, les patients correspondants étaient néanmoins incorporés dans l'étude. Toutes les données recueillies ont été saisies et traitées informatiquement de façon anonyme dans un tableau Excel.

Après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion : 106 patients ont été intégrés dans l'étude.

N°		Nom Prénom :		
Date de naissance				
Sexe				
Terme (en SA)				
Poids naissance (en kg)				
Taille naissance (en cm)				
PC naissance (en cm)				
DEPISTAGE	Date du prélèvement			
	Date du résultat			
	Technique	Delfia	Ria	
	Résultat TSH dépistage			
CONFIRMATION	Date de confirmation			
	Age (confirmation) en j			
	Poids (confirmation) en kg			
	Taille (confirmation) en cm			
Patho thyroïdienne familiale		Oui	Non	Inconnue
Surcharge iodée	Probable	Certaine	Non	Inconnue
Signes cliniques d'hypothyroïdie		Oui	Non	
	Si oui lesquels :			
Goitre		Oui	Non	
Points d'ossification	étudiés	Oui	Non	
	Fémoral inf (Béclard)	Présent	Absent	
	Tibial sup (Todd)	Présent	Absent	
Scintigraphie	Oui (I 123 ou Tc 99m)	Non		
Echographie	Oui	Non		
Malformation associée	Oui	Non		
	Si oui lesquels :			
Résultats confirmation	TSH (μ U/ml)			
	FT4 (pmol/l)			
	FT3 (pmol/l)			
	Thyroglobuline			
	Iodurie			
	Date			
Résultats J15	TSH (μ U/ml)		Résultats M1	TSH (μ U/ml)
	FT4 (pmol/l)			
	FT3 (pmol/l)			
	Date			
	Age J15 (j)			
ETIOLOGIE				
HyperTSHémies	Transitoire	Persistante		
PRISE EN CHARGE	Date de début du traitement			
	Age de début (en j)			
	Dose L-T4 début (μ g/j)			
	Poids début traitement (kg)			
	Modification dose J15	Oui	Non	Inconnue
	Dose L-T4 depuis J15 (μ g/j)			
	Poids J15 (kg)			
Médecin référent (ttt et suivi)				
Médecin déclarant				

Fig. 2. Fiche de recueil.

c. Analyses statistiques :

Les données ont été saisies sur un tableau Excel puis analysées à l'aide des logiciels JMP Pro 9.02 et SPSS 15.0. pour la courbe ROC, à la Plateforme d'Aide Méthodologique (Service du Professeur Alain Duhamel) du CHRU de Lille, avec l'aide du Docteur Francis Vasseur, et de Madame Julia Salleron.

Les données numériques quantitatives ont été caractérisées par leurs moyenne, médiane, valeurs maximales-minimales, écart-type, 3^{ème} et 97^{ème} percentiles.

Les variables numériques ont été comparées au moyen du test non paramétrique de Wilcoxon. Des analyses de régression uni- et multivariées ont permis d'analyser la relation entre les variables numériques ; la régression logistique a été employée dans le cas d'une variable binaire à expliquer ; une analyse par courbe ROC a été réalisée pour déterminer les valeurs optimales des doses substitutives de l-thyroxine vis-à-vis de l'objectif thérapeutique.

Les variables qualitatives ont été analysées à l'aide de tests du Chi 2 (pour comparer les différents pourcentages). Les comparaisons de fréquences ont également été réalisées par permutations Monte Carlo au moyen de la méthode CLUMP, qui est une méthode plus robuste que le test du Chi 2, bien adaptée aux petits échantillons, spécialement lorsque dans le cadre du test du Chi 2 les effectifs théoriques sont inférieurs à 5 (38).

Les différences ont été considérées comme significatives à $p < 0,05$.

C. RESULTATS

I. Analyses descriptives

a) Cas exclus :

219 fiches de recueil ont été remplies à partir de la base de données de l'Association Régionale de Dépistage Néonatal du Nord-Pas-de-Calais.

182 patients présentaient tous les critères d'inclusion.

Parmi eux, 26 nouveau-nés étaient prématurés, et pour 1 cas le terme de naissance n'était pas indiqué.

5 nouveau-nés nécessitaient une hospitalisation en Réanimation Néonatale pour une pathologie sévère ou une malformation non liée à l'hypothyroïdie, et 1 nouveau-né décédait avant 10 jours de vie.

4 patients étaient diagnostiqués suite à une échographie anténatale montrant la présence d'un goitre thyroïdien, 3 d'entre eux recevaient un traitement par injection intra-amniotique de l-thyroxine.

Pour 13 patients, les dosages hormonaux réalisés avant l'instauration du traitement substitutif n'étaient pas disponibles ; à cause de quantités de sang parfois insuffisantes lors du prélèvement ou d'analyses réalisées en laboratoire de ville et absentes du dossier médical.

Pour 26 nouveau-nés atteints d'hypothyroïdie congénitale primaire, le premier contrôle sanguin de dosages hormonaux était réalisé avant 10 jours ou après 19 jours de traitement par l-thyroxine.

Au total 76 patients ont été exclus de l'étude, 106 patients ont été inclus.

b) Caractéristiques générales de l'échantillon :

- Sexe :

76 nouveau-nés de sexe féminin et 30 de sexe masculin composent l'échantillon étudié, soit 71,7 % de filles et 28,3 % de garçons.

- Paramètres de naissance :

	Minimum	Maximum	Moyenne	Médiane	Nombre de données
Terme (en SA)	37	42	39,72	40	106
Poids naissance (en g)	2 250	4 430	3 390,95	3 340	105
Taille naissance (en cm)	44	54	49,71	50	105
PC naissance (en cm)	31	37,5	34,93	35	97

Tableau 1. Paramètres de naissance.

Le poids de naissance moyen dans la population générale est 3300 grammes, identique à la moyenne et la médiane de l'échantillon étudié.

La taille de naissance moyenne, 50 centimètres, et le périmètre crânien moyen de naissance, 35 centimètres, dans la population générale, sont également très proches des moyennes de notre échantillon.

- Antécédents familiaux :

En prenant en compte les dysthyroïdies familiales aux premiers et deuxièmes degrés, 87 patients (82,9 %) sont des cas isolés ; 18 patients seulement (17,1 %) présentent des antécédents familiaux de dysthyroïdie. Pour un patient les antécédents familiaux n'étaient pas renseignés.

c) Caractéristiques cliniques et radiologiques au diagnostic :

- Symptômes cliniques au diagnostic :

Lors de la première consultation après le dépistage, pour confirmer ou non le diagnostic d'hypothyroïdie congénitale, le médecin examinateur a signalé la présence ou l'absence de signes cliniques évocateurs de cette pathologie.

72 patients (68,9 %) sont symptomatiques, contre 33 patients (31,4 %) indemnes de tout signe clinique. Cette donnée n'est pas précisée pour un patient.

Dans plus de deux tiers des cas des signes cliniques sont donc associés aux anomalies biologiques.

- Nombre de points d'ossification :

34 patients (33 %) ne présentent aucun point d'ossification, 42 (40,8 %) ont un point présent, et pour 27 cas (26,2 %) les deux points sont visibles sur la radiographie du genou réalisée lors de la consultation de confirmation du diagnostic. Cette donnée n'était pas renseignée dans les dossiers de trois patients. Le plus souvent un seul point est donc présent.

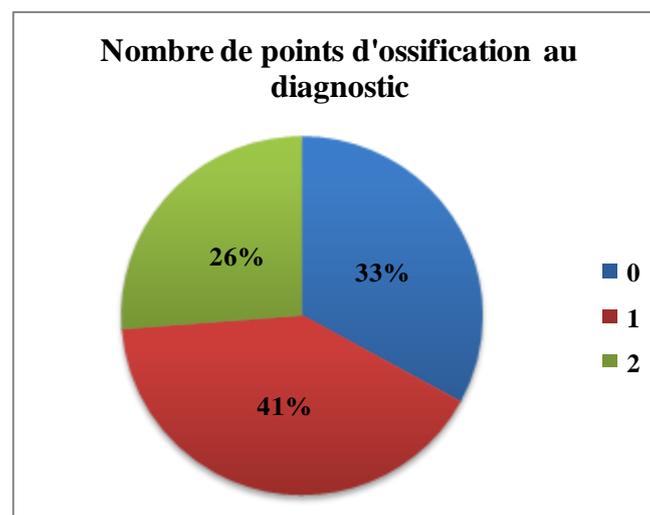


Fig.3. Répartition des cas inclus selon le nombre de point d'ossification présent au diagnostic.

d) Etiologie :

Les étiologies des hypothyroïdies congénitales primaires sont regroupées en 3 groupes : athyréose, ectopie et glande en place.

Les ectopies thyroïdiennes sont le plus souvent en position sublinguale.

Dans le groupe étiologique de glande en place, 8 patients présentent un goitre de manière renseignée, découvert cliniquement, par l'échographie, ou éventuellement par la scintigraphie.

Il est probable que nombre de cas avec thyroïde en place correspondent à un goitre.

	Athyréose	Ectopie	Glande en place	Nombre de données
Nombre	23	64	19	106
Pourcentage	21,70	60,38	17,92	100

Tableau 2. Répartition des cas inclus selon leur étiologie.

Les étiologies sont majoritairement, presque pour 2/3 des cas, des ectopies de la glande thyroïde.

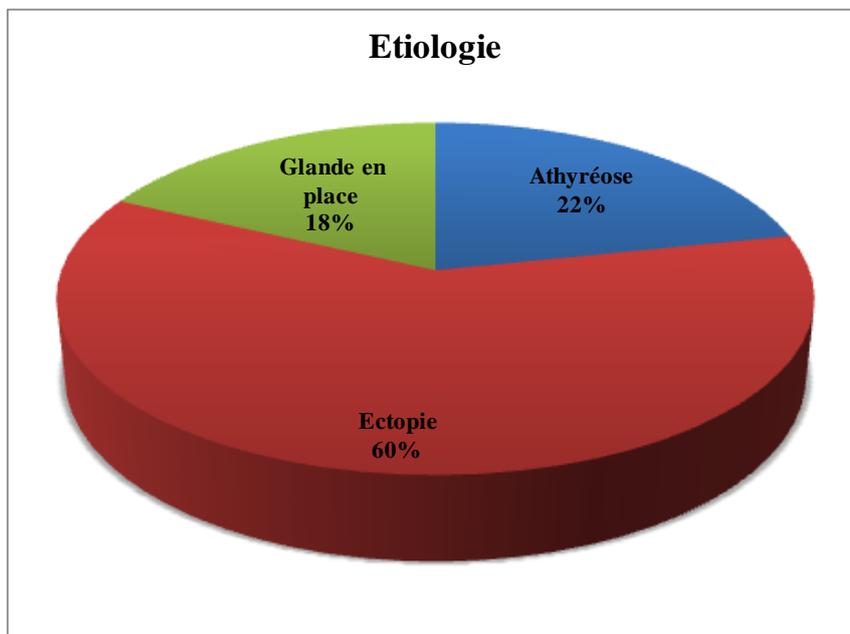


Fig. 4. Répartition des différentes étiologies dans l'étude.

e) Caractéristiques du dépistage de l'hypothyroïdie congénitale :

	Minimum	Maximum	Moyenne	Médiane	Ecart-type	3 ^{ème} percentile	97 ^{ème} percentile	Nombre de données
Age dépistage (en j)	1	68	4,05	3	6,32	3	5	106
TSH dépistage (en mUI/L)	28,9	498	181,98	173,5	88,92	49,65	343,09	106

Tableau 3. Age et dosage de TSH au moment du dépistage de l'hypothyroïdie congénitale

- Age au dépistage :

Cette donnée correspond à l'âge du patient au moment où a été réalisé le prélèvement sanguin pour le dépistage sur Guthrie. Un nouveau-né présente un retard important au dépistage, à cause d'une erreur d'identification du Guthrie, celui-ci étant réalisé à 68 jours de vie.

La médiane de 3 jours de vie au moment du prélèvement est l'âge recommandé pour la réalisation du dépistage. Le calcul des 3^{ème} et 97^{ème} percentiles montre que la majorité des prélèvements est réalisée entre 3 et 5 jours de vie.

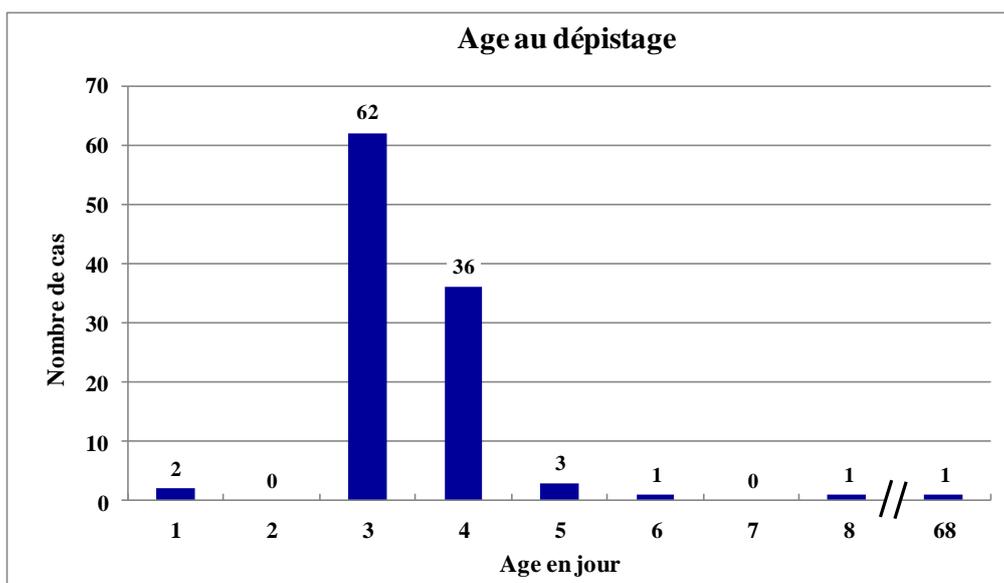


Fig. 3. Histogramme de l'âge au dépistage de l'hypothyroïdie congénitale

- **TSH de dépistage :**

Il existe une dispersion très importante des résultats de dosages de TSH réalisés sur le Guthrie, de 1 à 15, avec une valeur maximale correspondant à 25 fois la limite normale supérieure.

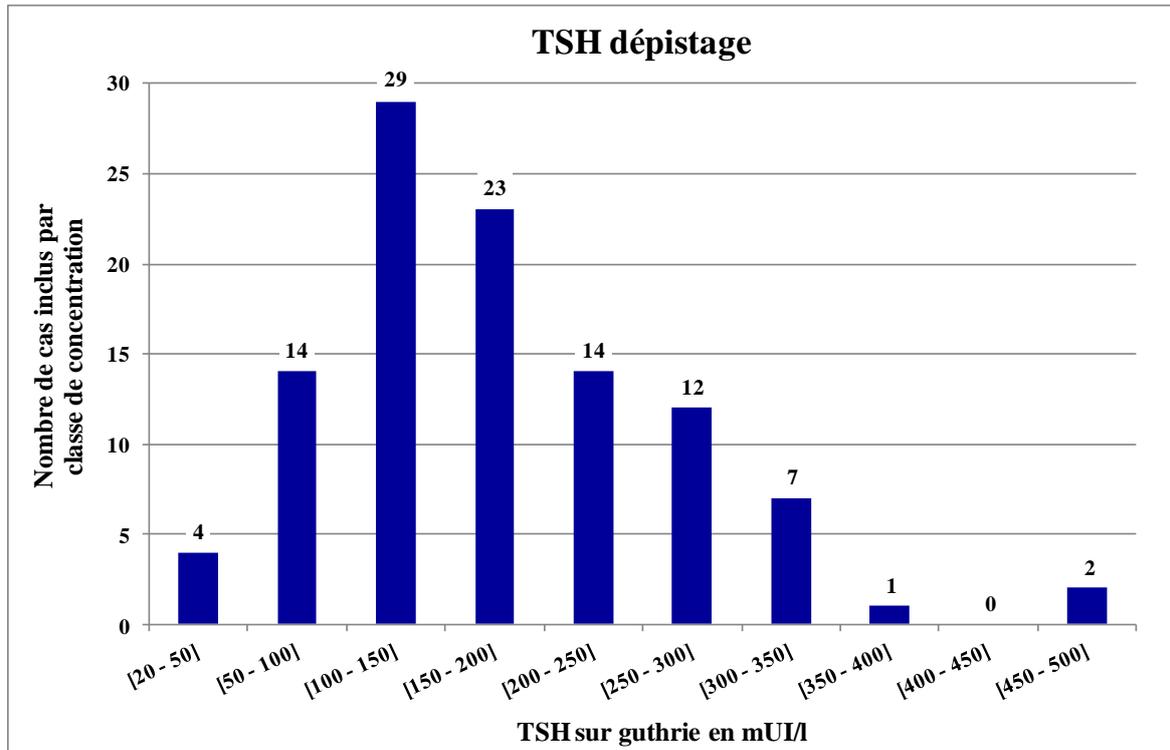


Fig. 6. Histogramme des valeurs de dosages de TSH sur Guthrie.

f) Caractéristiques des paramètres hormonaux thyroïdiens à la confirmation de l’hypothyroïdie congénitale primaire :

	Minimum	Maximum	Moyenne	Médiane	Ecart-type	3 ^{ème} centile	97 ^{ème} centile	Nombre de données
Age J0 (en j)	5	77	13,73	12	9,05	7	39,85	106
T4L J0 (en pmol/l)	0	11,61	4,96	4,26	2,90	0,66	10,43	105
TSH J0 (en mUI/l)	48	3 701	449,40	365,5	410,39	81,365	1 026,50	106

Tableau 4. Age et dosages hormonaux lors de la confirmation diagnostic.

- **Age à la confirmation :**

Cette donnée correspond à l’âge des patients lors de la réalisation des dosages hormonaux pour confirmer le diagnostic d’hypothyroïdie congénitale primaire.

Le cas ayant subi une erreur d’identification au dépistage représente l’âge maximal de 77 jours à la confirmation.

- **T4L de confirmation** :

La concentration plasmatique maximale de T4L est de 11,61 pmol/L, 12 étant la limite définie par les critères d'inclusion pour diagnostiquer une hypothyroïdie primaire. La médiane, de 4,26 pmol/L, faible, reflète un déficit souvent important en T4L sanguin au moment du diagnostic.

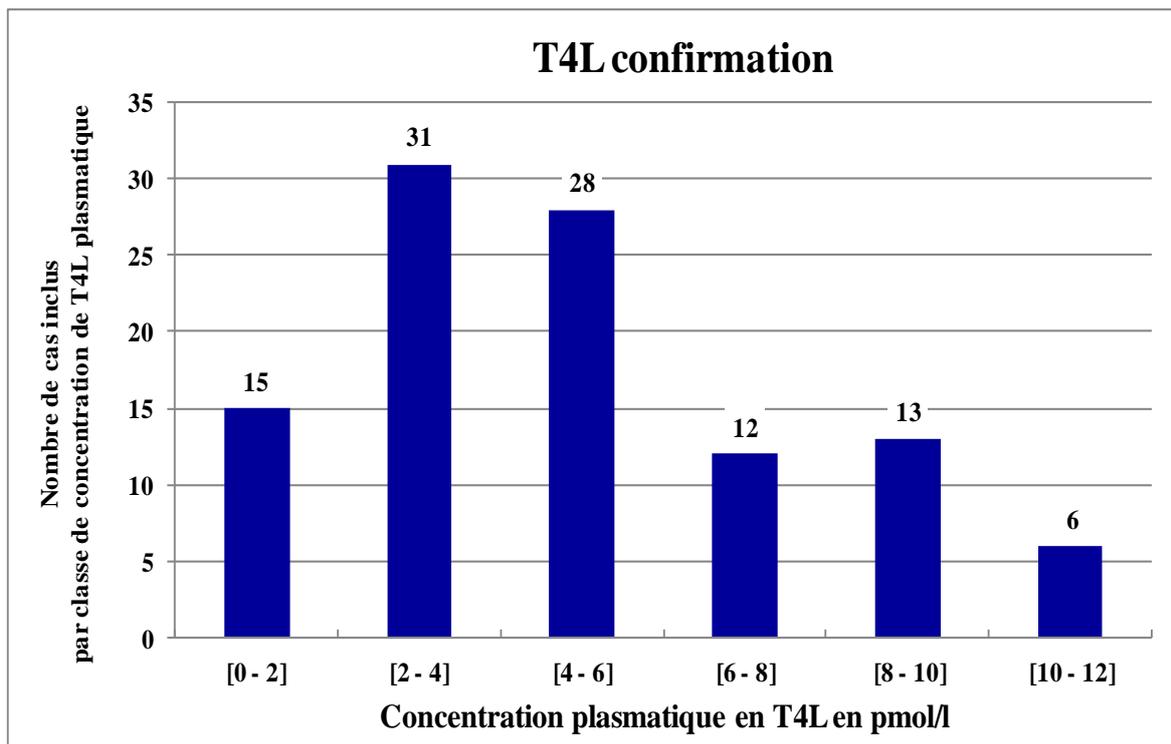


Fig. 7. Histogramme des valeurs de T4L plasmatiques à la confirmation.

- **TSH de confirmation** :

Les résultats du dosage de TSH plasmatique, en macro méthode, avant l'instauration du traitement sont très dispersés, comme lors du dépistage, allant de 48 à 3701 mUI/L, avec une médiane à 365 mUI/L.

Les résultats de TSH à la confirmation, en macro méthode, sont dans l'ensemble plus élevés que ceux réalisés lors du dépistage, sur Guthrie.

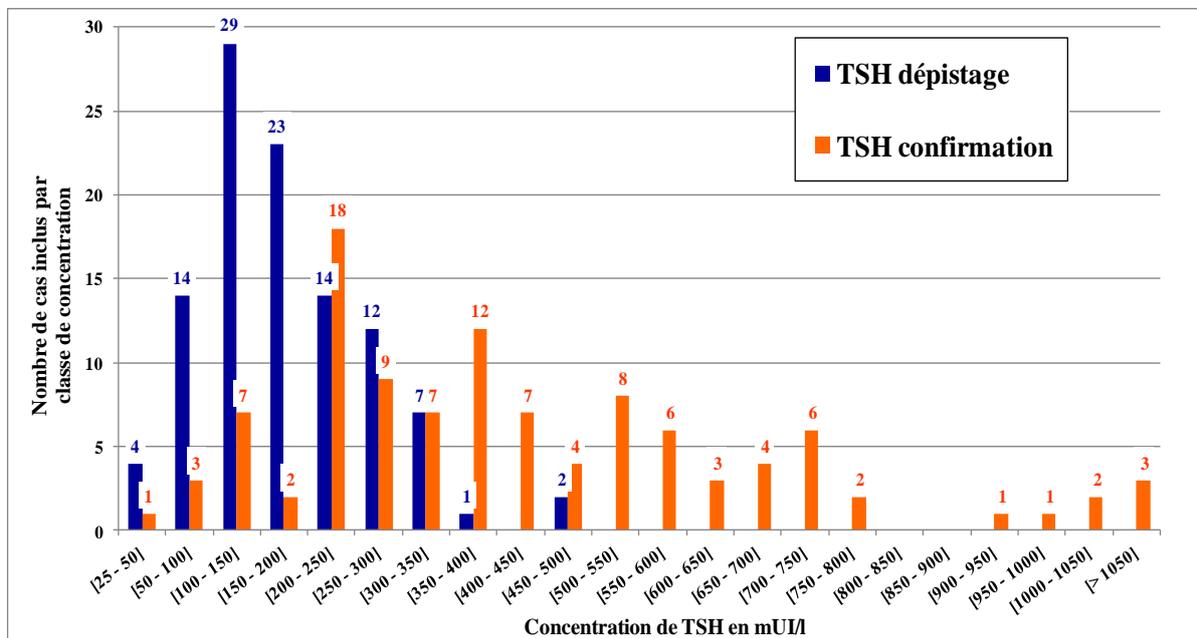


Fig. 8. Histogramme des concentrations plasmatiques de TSH au dépistage et à la confirmation.

g) Caractéristiques lors du premier contrôle sous traitement :

Ces caractéristiques correspondent aux données recueillies lors de la première consultation de contrôle après l'initiation du traitement, soit environ 15 jours après celle-ci.

	Minimum	Maximum	Moyenne	Médiane	Ecart-type	3 ^{ème} percentile	97 ^{ème} percentile	Nombre de données
Nombre de jours de ttt (en j)	10	19	14.76	15	2.05	11	19	92
T4L sg J15 (en pmol/l)	4.6	53	26.68	24.75	11.02	7.21	50.81	72
TSH sg J15 (en mUI/l)	0.05	628	47.73	16.6	94.54	0.52	261.45	88

Tableau 5. Dosages hormonaux lors du premier contrôle sous traitement.

- Nombre de jours de traitement :

Le nombre de jours de traitement à la consultation de contrôle correspond à un critère d'exclusion; les limites minimales et maximales de 10 et 19 jours ont été définies pour éviter un biais d'analyse lié à une différence importante dans la durée du traitement reçu.

La médiane, de 15 jours, est rassurante et montre que les limites ont bien été choisies.

- **T4L à J15 :**

Les concentrations plasmatiques de T4L au premier contrôle sont très dispersées. La moyenne, calculée à 26,67 pmol/l, est très élevée, au-dessus de l'objectif correspondant aux normes de T4L dans le sang (12 à 25 pmol/l). La médiane, à 24,75 pmol/l, est à la limite supérieure de l'objectif.

5,56 % des sujets ont un taux plasmatique de T4L à J15 en-dessous du seuil inférieur de 12 pmol/l (n = 4).

48,6 % des patients ont un résultat de T4L sanguin à J15 supérieur au seuil maximal défini par 25 pmol/l (n = 35).

Avec le seuil maximal de 30 pmol/l, défini d'après les recommandations américaines (32), 30,5 % des patients ont une concentration plasmatique de T4L à J15 supérieure à ce seuil maximal (n = 22).

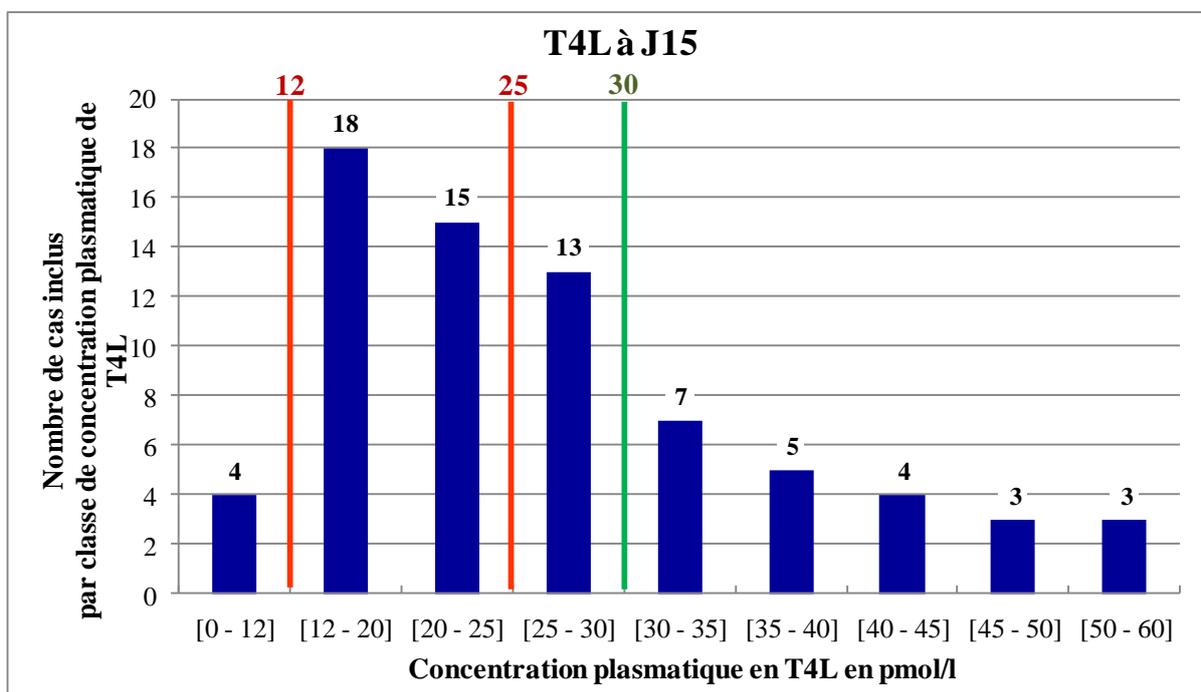


Fig. 9. Histogramme des concentrations plasmatiques de T4L lors du premier contrôle sous traitement.

Les lignes verticales rouges correspondent aux valeurs du premier objectif (12 à 25 pmol/l), la ligne verte correspond à la limite supérieure selon les normes américaines (30 pmol/l).

- **TSH à J15 :**

Les dosages sanguins de TSH de contrôle montrent une grande dispersion des résultats, avec des valeurs restant élevées, bien au-delà des normes du sujet sain.

En effet 77,3 % (n = 68) des patients présentent une TSH supérieure à 5 mUI/l après environ 15 jours de traitement.

En prenant 10 mUI/l en limite supérieure de concentration plasmatique de TSH à J15, 56 cas sont au-dessus de cette valeur, soit 63,6 %.

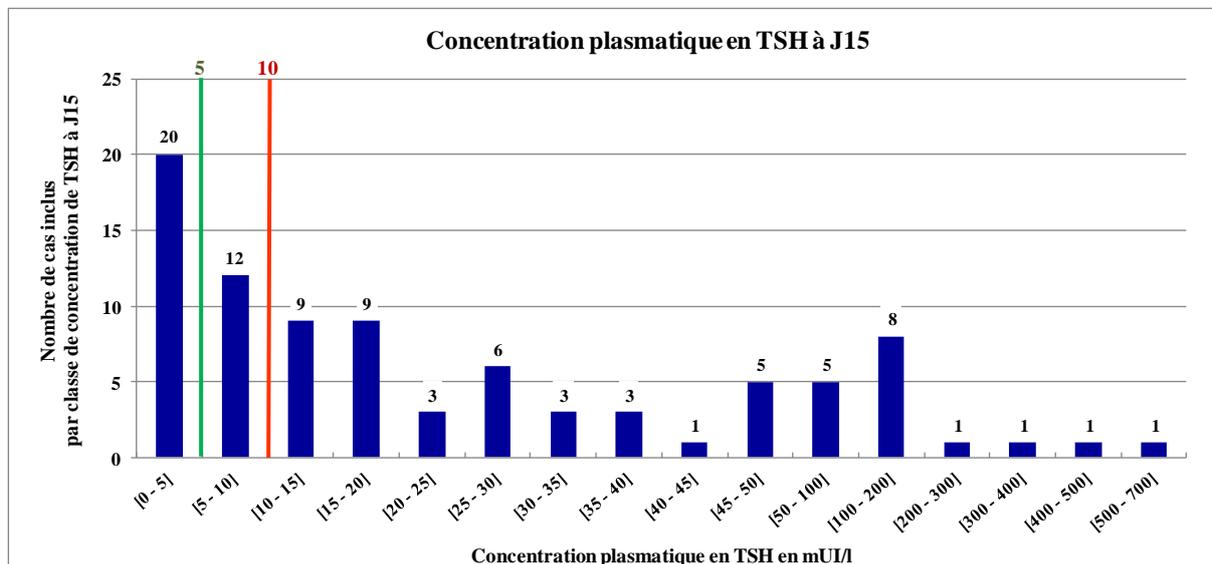


Fig. 10. Histogramme des concentrations plasmatiques de TSH lors du premier contrôle sous traitement.

h) Caractéristiques après 1 mois de traitement :

Ces données sont celles recueillies lors du deuxième rendez-vous de contrôle après l'initiation du traitement.

	Minimum	Maximum	Moyenne	Médiane	Ecart-type	3 ^{ème} percentile	97 ^{ème} percentile	Nombre de données
Nombre de jours de ttt (en j)	20	70	36,99	34	10,55	24	58,12	75
T4L sg 1 mois (en pmol/l)	2,65	53	24,38	22,50	10,40	7,84	45,05	49
TSH sg 1 mois (en mUI/l)	0,098	579	28,78	7,02	79,10	0,15	125,95	58

Tableau 6. Dosages hormonaux lors du deuxième contrôle sous traitement par l-thyroxine.

- Nombre de jours de traitement :

Ce deuxième rendez-vous doit normalement avoir lieu environ un mois après le début du traitement par l-thyroxine. La médiane de 34 jours est adéquate à cette recommandation, mais les valeurs minimales et maximales de 20 et 70 jours en sont bien éloignées.

- T4L après 1 mois de traitement :

Les résultats des concentrations plasmatiques de T4L réalisées lors de la deuxième consultation de contrôle sont encore très dispersés. La moyenne, 24,38 pmol/l, est maintenant dans les valeurs cibles. La médiane à 22,50 pmol/l, plus proche de la médiane de l'objectif, est située dans la partie supérieure des normes.

6,1 % des sujets ont une concentration plasmatique de T4L après 1 mois environ de traitement en-dessous du seuil inférieur de 12 pmol/l (n = 3).

44,9 % des patients ont un résultat de T4L plasmatique au deuxième contrôle supérieur au seuil maximal défini par 25 pmol/l (n = 22). Avec le seuil maximal de 30 pmol/l, 24,5 % des patients ont un dosage plasmatique de T4L à 1 mois de traitement supérieur à cette limite (n = 12).

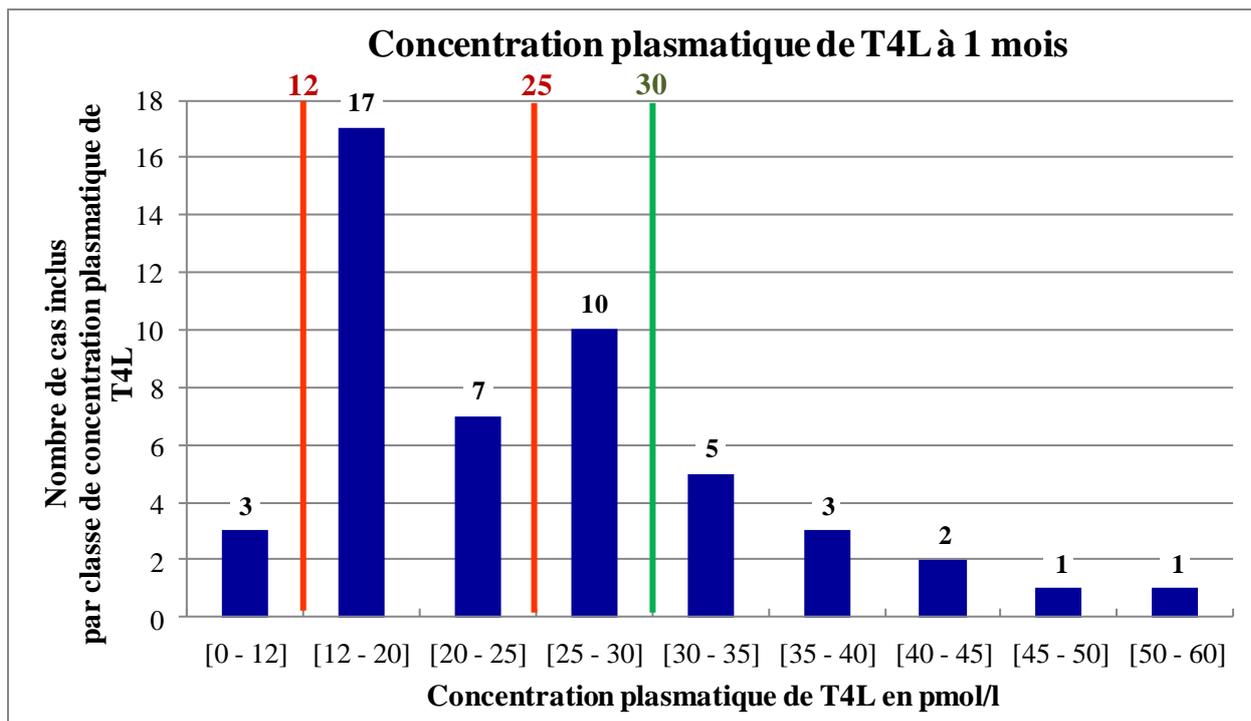


Fig. 11. Histogramme des dosages sanguins de T4L après environ un mois de traitement.

Les lignes verticales rouges correspondent aux valeurs du premier objectif (12 à 25 pmol/l), la ligne verte correspond à la limite supérieure des normes américaines (30 pmol/l).

Après environ un mois de traitement substitutif, 6,1 % des patients ont une concentration plasmatique de T4L inférieure à 12 pmol/l ($n = 3$). 49 % des patients ont une concentration plasmatique en cette hormone dans la gamme normale pour l'âge (12-25 pmol/l). Ainsi 22 patients, soit 44,9 %, ont une concentration en T4L supérieure au seuil maximal.

En changeant la limite supérieure pour celle des recommandations américaines, 30 pmol/l, 24,5 % des patients ont des concentrations plasmatiques toujours supérieures à la norme.

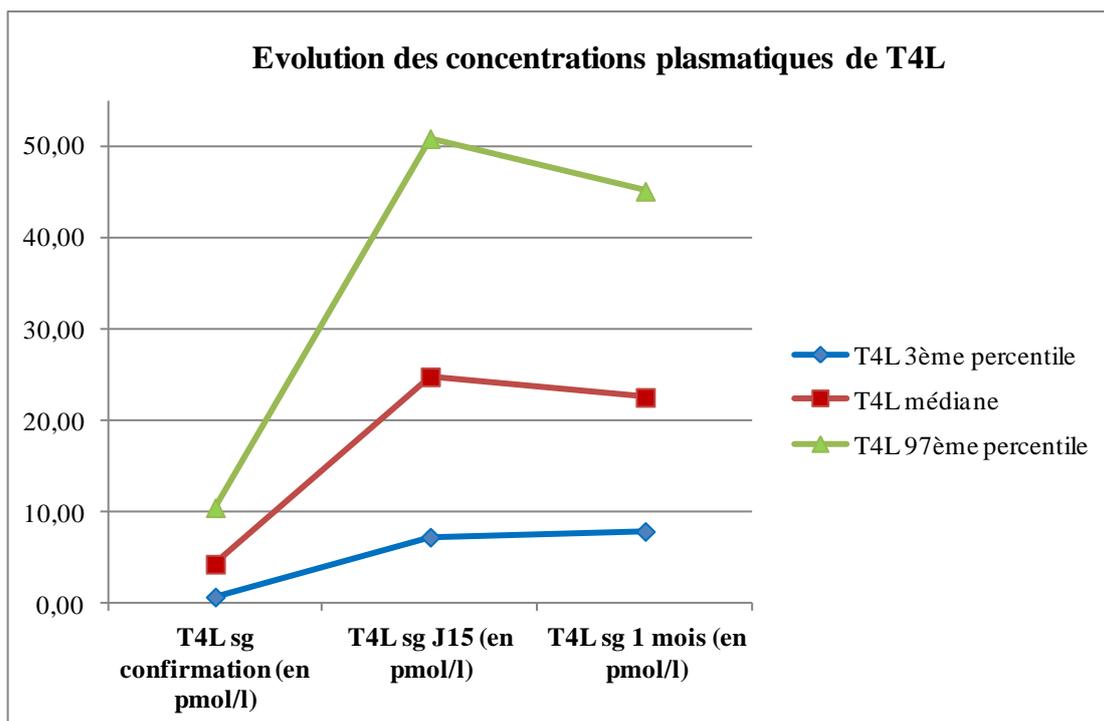


Fig. 12. Courbes d'évolution des 3^{ème}, 50^{ème}, et 97^{ème} percentiles de concentrations plasmatiques de T4L sous traitement.

	3ème percentile	Médiane	97ème percentile
T4L confirmation	0,66048	4,257	10,43112
T4L J15	7,21044	24,75	50,805
T4L 1 mois	7,83568	22,5	45,052

Les concentrations de T4L plasmatiques augmentent après la mise en route du traitement, pour arriver à leur maximum à J15. Entre la première et la deuxième consultation de contrôle on observe une légère diminution de la valeur médiane et du 97^{ème} percentile de ces concentrations.

- **TSH après 1 mois de traitement** :

Les concentrations plasmatiques de TSH environ 1 mois après l'initiation du traitement sont toujours très dispersées. La moyenne des résultats, à 28,78 mUI/L, reste très élevée par rapport aux normes du sujet sain au même âge (0,2 à 5 mUI/L).

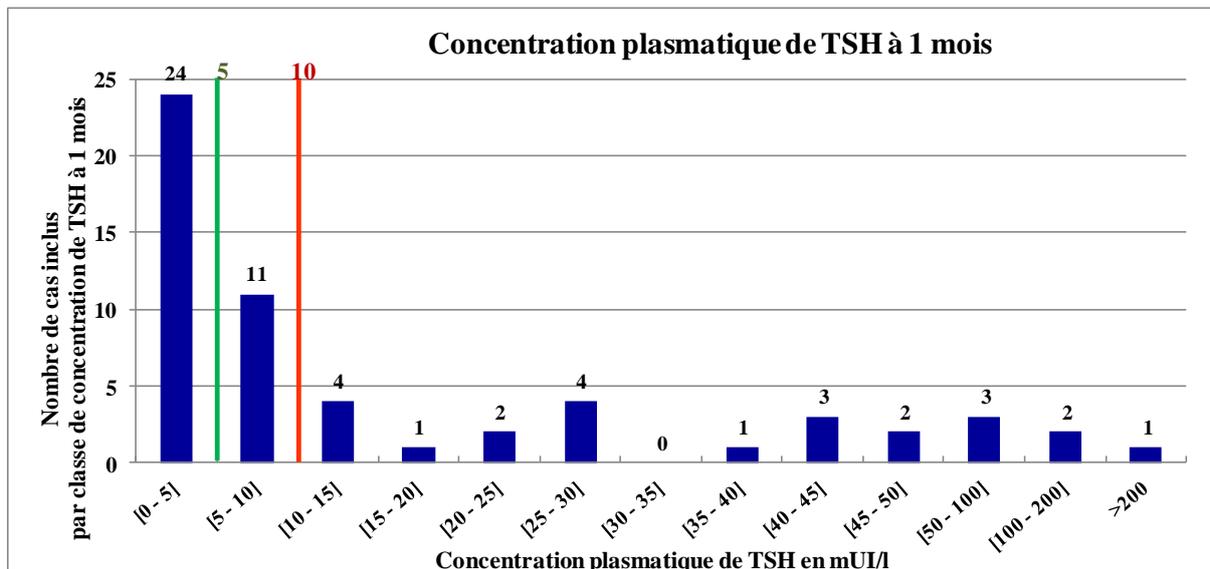


Fig. 13. Histogramme des concentrations plasmatiques de TSH sous traitement, lors du deuxième contrôle.

La ligne verticale en rouge correspond à la limite maximale de 5 mUI/l, et la ligne verte au seuil maximal de 10 mUI/l, le plus souvent utilisé chez le nourrisson avant 3 mois de vie.

Après environ un mois de traitement par l-thyroxine 41,4 % des patients ont une concentration plasmatique en TSH inférieure à 5 mUI/l ; la majorité (58,6 %) garde donc des concentrations supérieures à cette limite.

En prenant un seuil maximal à 10 mUI/l, 39,7 % des cas se situent au-dessus de cette limite (soit 23 patients).

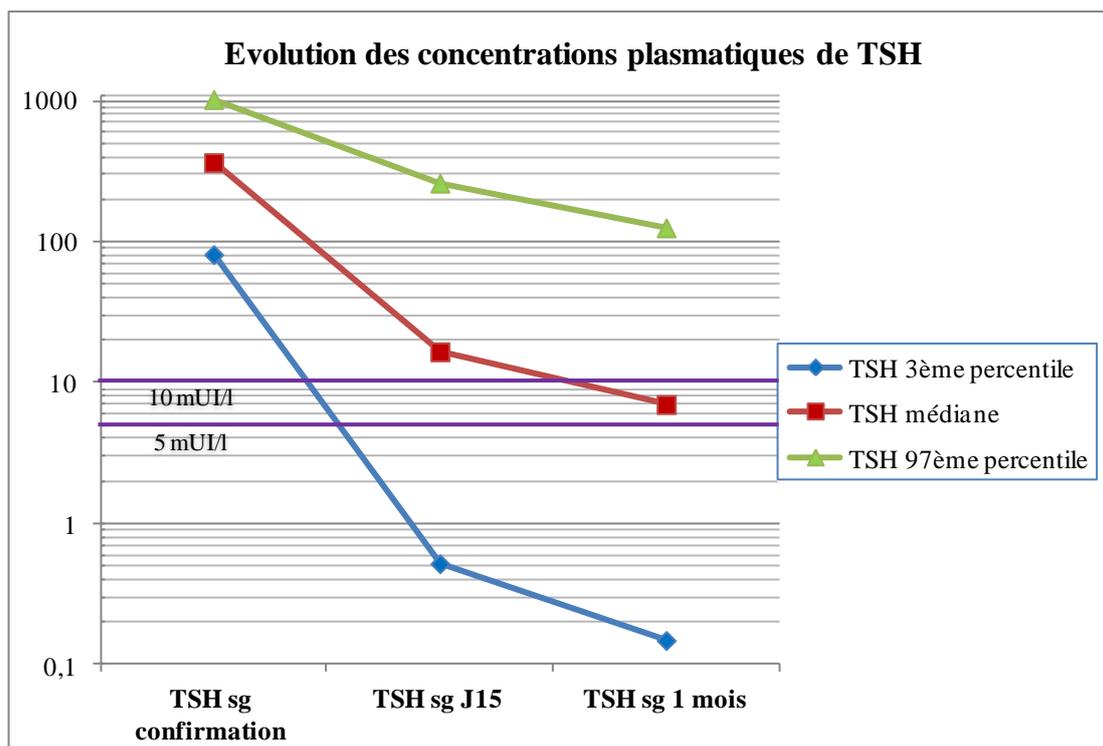


Fig. 14. Courbe d'évolution des 3^{ème}, 50^{ème}, et 97^{ème} percentiles de concentration plasmatique de TSH sous traitement.

	3ème percentile	Médiane	97ème percentile
TSH confirmation	81,365	365,5	1026,5
TSH J15	0,5206	16,6	261,45
TSH 1 mois	0,14846	7,015	125,95

Les deux lignes horizontales violettes correspondent aux seuils de 5 et 10 mUI/l.

L'évolution des concentrations plasmatiques de TSH avant l'initiation du traitement puis au premier et deuxième rendez-vous de contrôle montre une diminution constante, d'autant plus rapide en valeur absolue que la valeur était élevée au départ. La moyenne des dosages sanguins de TSH montre une diminution de 39,7 % entre 15 jours et 1 mois de traitement. La médiane des concentrations plasmatiques de TSH entre le premier et le deuxième rendez-vous de contrôle baisse de 57,7 %, tandis que la valeur du 3^{ème} percentile diminue de 71,5 % et celle du 97^{ème} percentile de 51,8 %.

On voit donc qu'après environ un mois de traitement 58,6 % des concentrations plasmatiques de TSH sont élevées (avec le seuil maximal de 5 mUI/l), contrastant avec un taux de 44,9 %

de patients caractérisés par une concentration de T4L plasmatique supérieure à la limite admise de 25 pmol/l.

i) Traitement :

	Minimum	Maximum	Moyenne	Médiane	Ecart-type	3 ^{ème} percentile	97 ^{ème} percentile	Nombre de données
Age début du ttt (en jour)	6	77	14,01	13	9,06	7	40,85	106
Dose prescrite J0 (en µg/kg/j)	5,38	13,44	8,68	8,29	1,46	6,80	11,27	106
Dose reçue J15 (en µg/kg/j)	5	11,11	7,76	7,61	1,38	5,47	10,61	78
Dose prescrite J15 (en µg/kg/j)	4,65	11,92	7,99	7,80	1,67	5,29	10,85	78

Tableau 7. Evolution des doses de l-thyroxine.

- Age au début du traitement :

La médiane de l'âge lors de l'instauration du traitement est de 13 jours, ce qui correspond à celle de confirmation du diagnostic.

Pour 16 nouveau-nés le traitement par l-thyroxine a été débuté après 15 jours de vie, parmi eux, six patients l'ont débuté après 20 jours de vie.

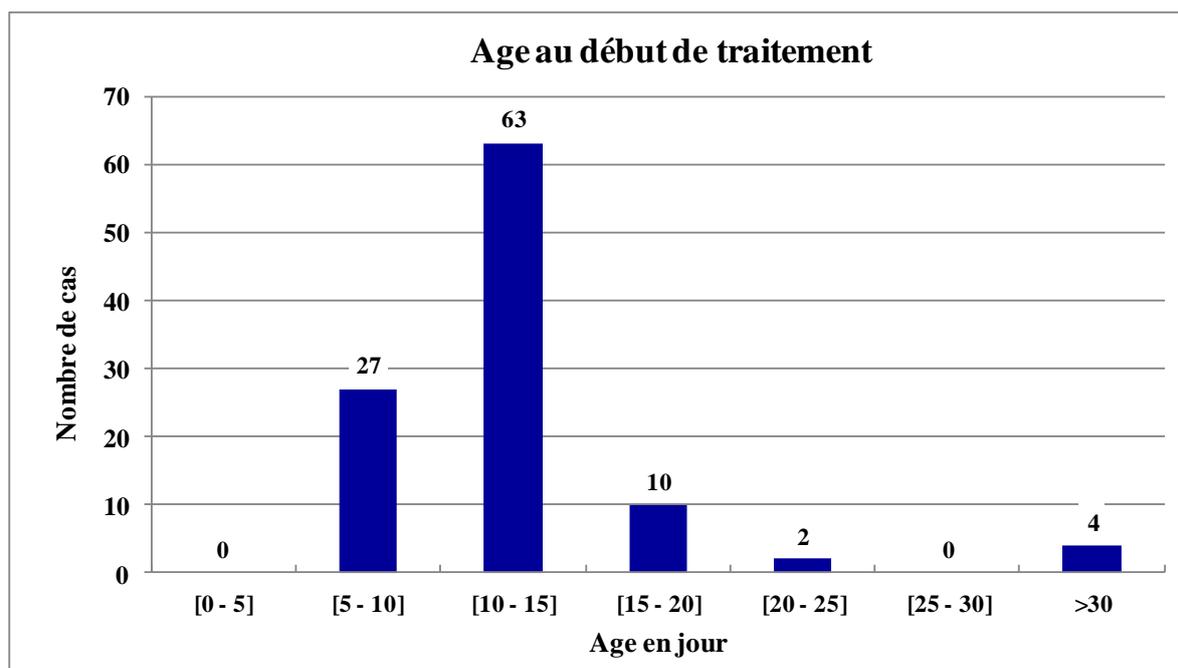


Fig. 15. Histogramme de l'âge de début de traitement.

- **Dose initiale de l-thyroxine :**

La dose prescrite au début du traitement est le plus souvent comprise entre 6,8 et 11,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$, avec une médiane à 8,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$.

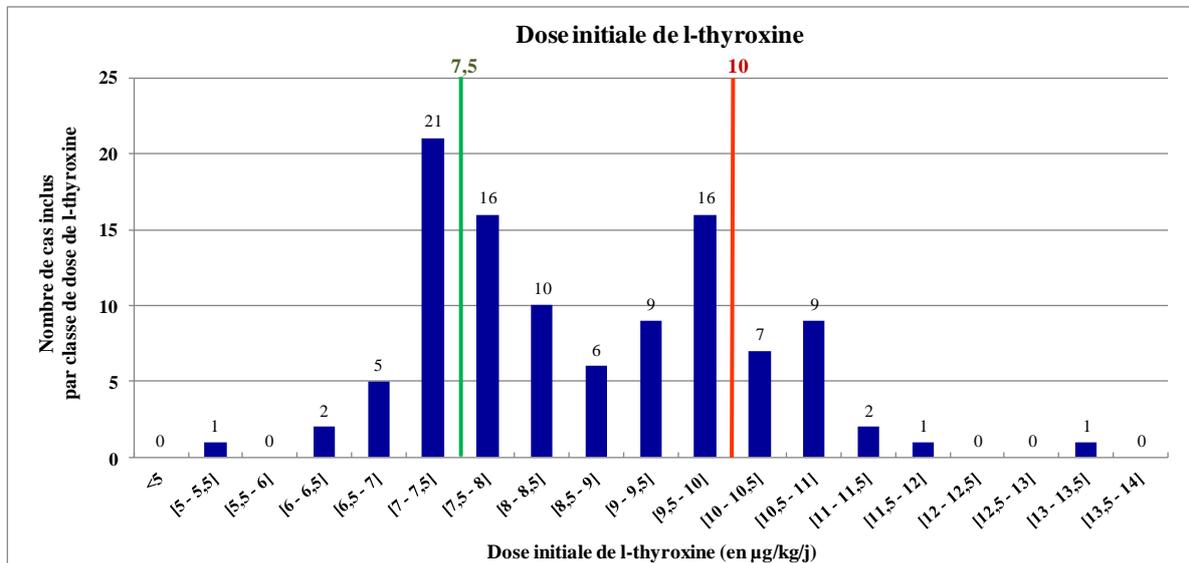


Fig. 16. Histogramme des doses de l-thyroxine prescrites au diagnostic.

Les doses initiales de traitement sont très dispersées ; les 2 doses recommandées par le protocole régional, 7,5 et 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$, correspondent aux lignes verticales verte et rouge dans ce graphique.

La moyenne des doses initiales prescrites, de 8,68 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$, est proche de la moyenne des deux doses recommandées au niveau régional (8,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$).

- **Dose de l-thyroxine reçue après 10 à 19 jours de traitement :**

Avant la première consultation de contrôle, qui a lieu en moyenne 15 jours après l'instauration du traitement, les doses prescrites ne sont pas réadaptées au poids du patient.

A cet âge, un nourrisson grossit vite et le changement de poids en 10 à 19 jours modifie considérablement la dose calculée en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$.

	Minimum	Maximum	Moyenne	Médiane	Ecart-type	3 ^{ème} centile	97 ^{ème} centile	Nbre de données
Poids début du ttt (en g)	2 155	6 500	3 458,02	3 392,5	620,61	2 620	4 573	106
Poids J15 (en g)	2 675,00	7 000,00	3 916,86	3 845,00	684,79	2 921,70	5 107,00	78
Différence de poids (en g)	-60	1 300,00	464,62	425,00	220,25	123,25	947,60	78

Tableau 8. Evolution du poids des patients inclus pendant la première période de traitement.

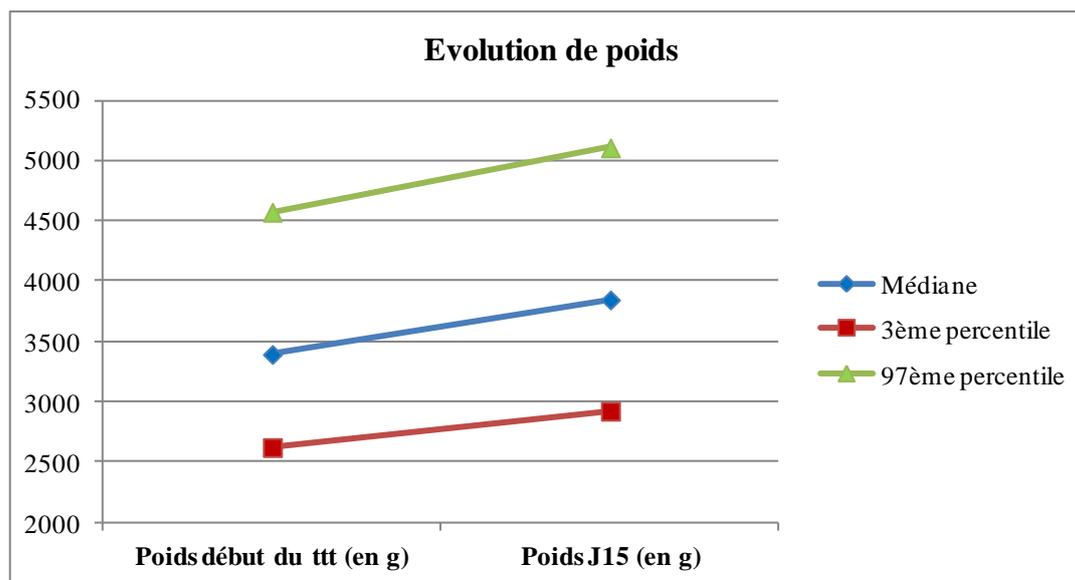


Fig. 17. Courbes d'évolution des 3^{ème}, 50^{ème}, et 97^{ème} percentiles de poids pendant la première période de traitement.

En moyenne, chaque patient prend plus de 400 g entre les consultations de diagnostic et de premier contrôle.

Cette prise de poids modifie considérablement la dose de l-thyroxine initialement prescrite, avec une baisse de presque 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$, soit 10,5 %, de la moyenne des doses entre les deux consultations.

- **Dose prescrite à la première consultation de contrôle :**

Lors de ce rendez-vous la dose de l-thyroxine est réadaptée au poids de l'enfant et ajustée aux résultats hormonaux de contrôle (en particulier à la concentration plasmatique de T4L).

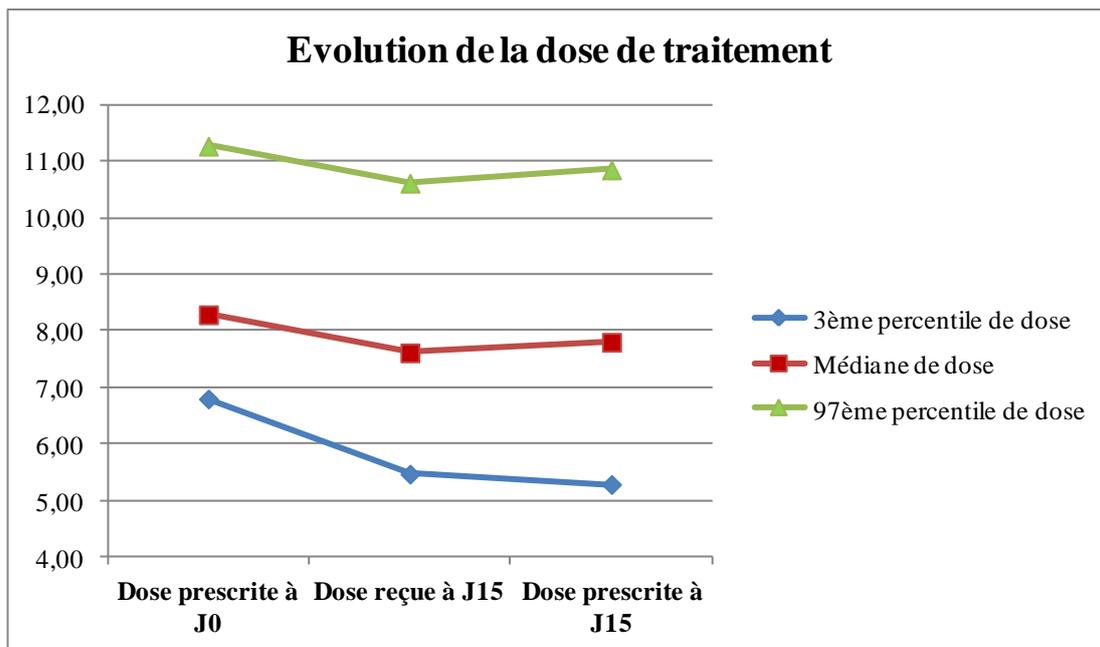


Fig. 18. Courbe d'évolution des 3^{ème} percentile, médiane et 97^{ème} percentile des doses de traitement de l-
thyroxine en µg/kg/jour.

La nouvelle dose prescrite à la consultation de contrôle est légèrement augmentée par rapport à la dose reçue avant réadaptation au poids de l'enfant. Après ajustement aux résultats hormonaux, les nouvelles doses sont plus basses que celles prescrites à l'instauration du traitement, avec une médiane diminuant de 0,5 µg/kg/j ; et une moyenne passant en dessous de 8 µg/kg/j.

- **Suivi du protocole :**

Le protocole de prise en charge des hypothyroïdies congénitales recommandé dans le Nord-Pas-de-Calais, avec adaptation de la dose initiale au nombre de points d'ossification présents au diagnostic, n'est pas toujours appliqué par les médecins prenant en charge ces patients.

Dans près de 40 % des cas le protocole n'est pas suivi.

	Protocole suivi	Protocole non suivi	Nombre de données
Nombre	64	39	103
Pourcentage	62,14	37,86	100

Tableau 9. Répartition des cas inclus selon l'adéquation des doses prescrites à celles du protocole régional.

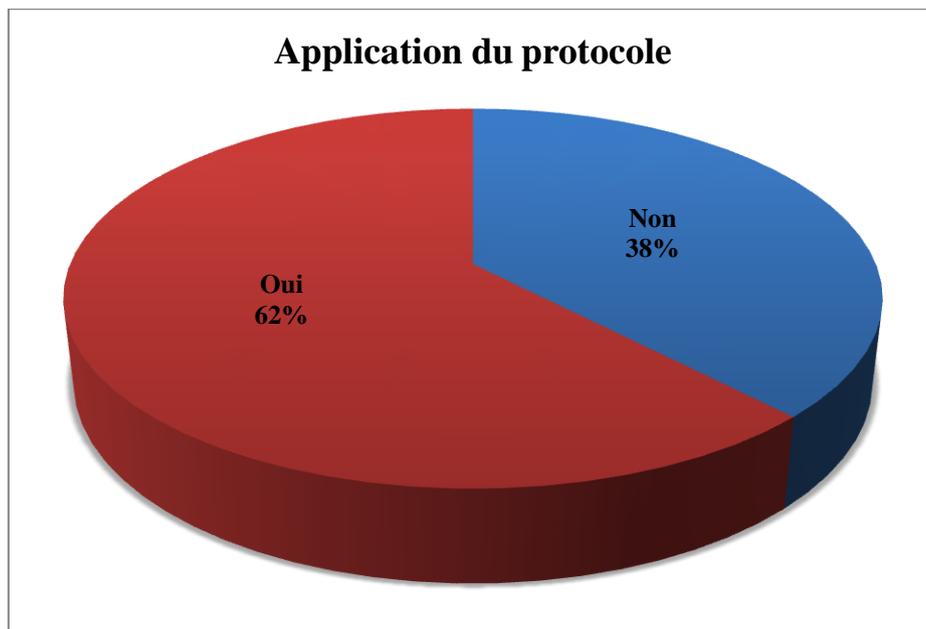


Fig. 19. Répartition du suivi des recommandations régionales.

- **Dose faible / Dose forte :**

Les doses initiales de l-thyroxine prescrites au début du traitement ont été divisées en 2 groupes : dose faible inférieure à 8,75 µg/kg/j et dose forte supérieure à 8,75 µg/kg/j, afin de comparer les recommandations françaises, plus faible de 7,5 µg/kg/j, et les recommandations américaines, plus élevées de 10 µg/kg/j.

La répartition dans chaque groupe est proche, avec une petite majorité de doses faibles.

	Dose < 8,75 µg/kg/j	Dose > 8,75 µg/kg/j	Nombre de données
Nombre	59	47	106
Pourcentage	55,7	44,3	100

Tableau 10. Répartition des cas inclus en 2 groupes selon leur dose de traitement.

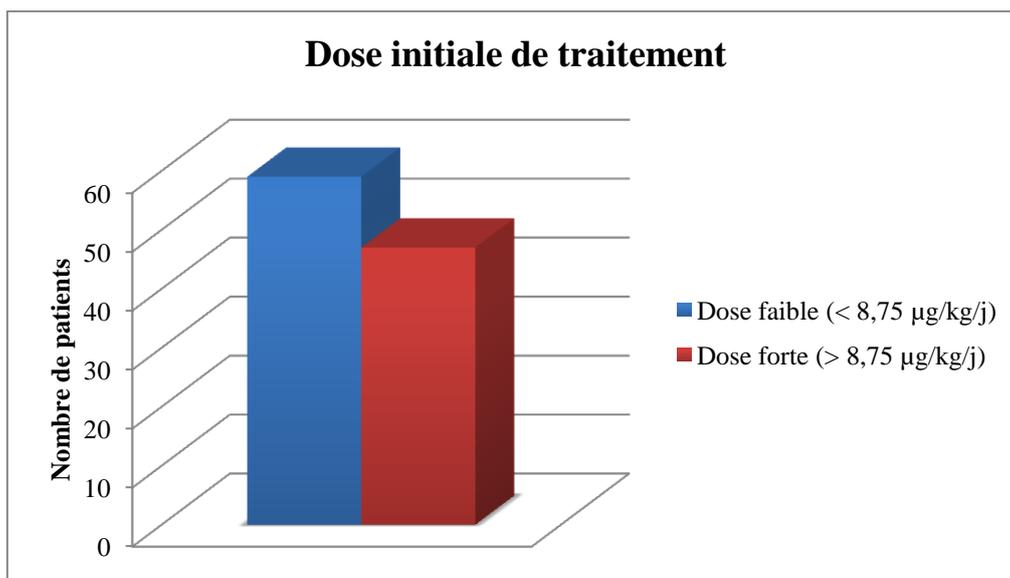


Fig. 20. Répartition des patients selon leur dose initiale de l-thyroxine.

II. Critère d'efficacité

Le critère d'efficacité choisi pour cette étude est la concentration plasmatique de T4L lors de la première consultation de contrôle, réalisée après 10 à 19 jours de traitement.

L'objectif du traitement par l-thyroxine est de normaliser cette concentration, le seuil minimal est 12 pmol/l et le seuil maximal 25 pmol/l.

Les patients ont été répartis en 3 groupes à partir du critère d'efficacité :

- Groupe 0 : résultat de T4L plasmatique à J15 < 12 pmol/l
- Groupe 1 : objectif atteint, résultat de T4L plasmatique à J15 entre 12 et 25 pmol/l
- Groupe 2 : résultat de T4L plasmatique à J15 > 25 pmol/l.

	Groupe 0	Groupe 1	Groupe 2	Nombre de données
Nombre	4	33	35	72
Pourcentage	5,56	45,83	48,61	100

Tableau 11. Répartition des cas inclus selon le critère d'efficacité.

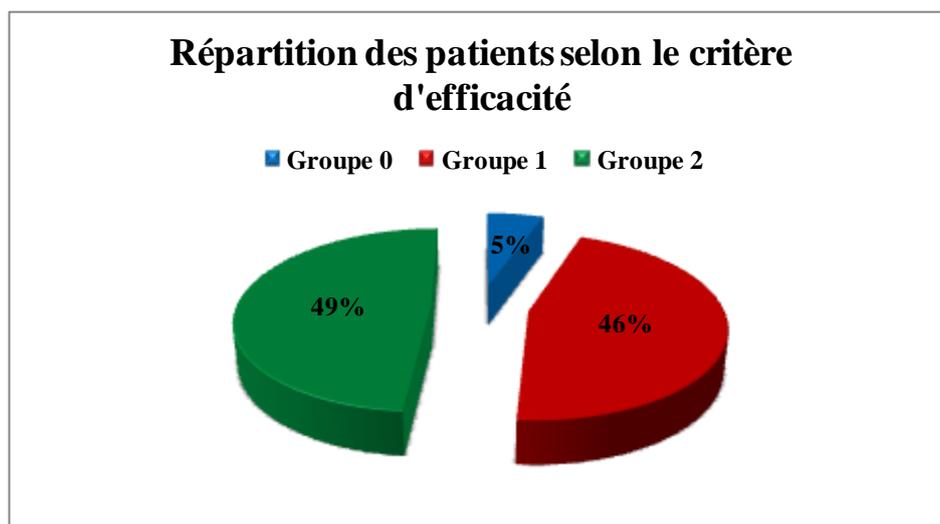


Fig. 21. Répartition des patients selon le résultat de T4L sanguin au premier contrôle.

Le groupe 2, correspondant aux concentrations plasmatiques de T4L supérieures à l'objectif, est majoritaire. Ce groupe est constitué de 49 % des patients inclus, contre 46 % pour le groupe 1 correspondant à l'objectif.

Les recommandations américaines ont comme seuil maximal de concentration de T4L plasmatique : 30 pmol/l. Les patients de l'étude ont été de nouveau répartis avec cette limite supérieure :

- Groupe 0' : résultat de T4L plasmatique à J15 < 12 pmol/l
- Groupe 1' : objectif atteint, résultat de T4L plasmatique à J15 entre 12 et 30 pmol/l
- Groupe 2' : résultat de T4L plasmatique à J15 > 30 pmol/l.

	Groupe 0'	Groupe 1'	Groupe 2'	Nombre de données
Nombre	4	46	22	72
Pourcentage	5,56	63,89	30,56	100

Tableau 12. Répartition des cas inclus selon le critère d'efficacité avec les normes américaines.

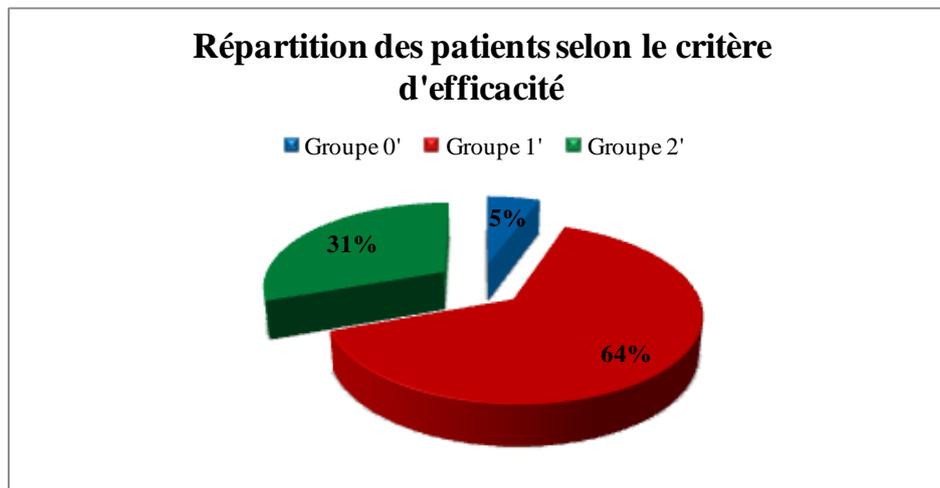


Fig. 22. Répartition des patients selon leur concentration de T4L plasmatique au premier contrôle.

Avec le seuil maximal américain, le groupe 1', qui correspond à l'objectif, est majoritaire avec 64 % des cas inclus. L'effectif du groupe 0' est identique ; tandis que le groupe 2' comprend 31 % des patients.

III. Analyses statistiques

a) Groupes 0, 1, 2

La répartition des patients dans ces groupes est définie selon la concentration de T4L plasmatique après environ 15 jours de traitement :

Groupe 0 : < 12 pmol/l Groupe 1 : 12-25 pmol/l Groupe 2 : > 25 pmol/l

Le groupe 1 correspond à l'objectif du traitement initial (normaliser la concentration plasmatique de T4L lors du premier contrôle sous traitement).

1. Suivi du protocole :

Le protocole régional recommandé pour le calcul de la dose initiale de l-thyroxine s'appuie sur le nombre de points d'ossification présents au diagnostic.

Ce protocole n'est pas appliqué pour tous les patients ; pour plus d'un tiers des cas les doses prescrites de l-thyroxine sont différentes de celles conseillées.

Pour évaluer l'effet du suivi de ce protocole sur le critère d'efficacité, une analyse de contingence a été réalisée entre l'application ou non des recommandations régionales et la répartition des patients en 3 groupes selon leur concentration plasmatique de T4L par rapport aux objectifs à J15 de traitement.

Dans le groupe 1 : 74 % des patients avaient les doses recommandées par le protocole.

Dans le groupe 2 : le protocole avait été suivi pour 63 % des cas, contre 37 % non suivi.

Pour les patients ayant reçu les doses du protocole 49 % étaient dans le groupe 1, 47 % étaient dans le groupe 2.

		Groupe 0	Groupe 1	Groupe 2	Total
Protocole non suivi	Dénombrement	2	8	13	23
	% de colonnes	50 %	25,81 %	37,14 %	
Protocole suivi	Dénombrement	2	23	22	47
	% de colonnes	50 %	74,19 %	62,86 %	
Total	Total	4	31	35	70

Tableau 13. Répartition des groupes en fonction du suivi du protocole.

Test	Khi deux	Prob.>Khi deux
Rapport de vraisemblance	1,514	0,4690
Pearson	1,523	0,4670

Il n'y a pas de différence significative ($p = 0,469$) sur l'atteinte de l'objectif (groupe 1) entre les patients ayant reçu la dose recommandée par le protocole et les autres patients.

2. Etiologie :

Le diagnostic étiologique de l'hypothyroïdie congénitale, regroupé en 3 catégories (athyréose ; ectopie ; glande en place), n'influence pas de façon significative l'atteinte de l'objectif (groupe 1), après ajustement sur la dose initiale de l-thyroxine ($p = 0,5785$).

Il existe une significativité très importante de la relation entre la dose initiale de l-thyroxine et la répartition des patients en 3 groupes selon leur concentration plasmatique de T4L après environ 15 jours de traitement ($p = 0,0046$).

Test du rapport de vraisemblance des effets				
Source	Nombre de coefficients	Degrés de liberté	Khi deux du rapport de vraisemblance	Prob.>Khi deux
Dose L-T4 début	1	1	8,02445576	0,0046*
Etiologie	2	2	1,09446489	0,5785

3. Nombre de points d'ossification :

Le nombre de points d'ossification présents lors du diagnostic de l'hypothyroïdie congénitale, sur la radiographie du genou n'a pas de lien significatif avec la répartition des patients dans les trois groupes selon leur concentration plasmatique en T4L après environ 15 jours de traitement ($p = 0,306$), après ajustement sur la dose initiale reçue, qui a toujours une relation très significative avec cette répartition ($p = 0,0009$).

Test du rapport de vraisemblance des effets				
Source	Nombre de coefficients	Degrés de liberté	Khi deux du rapport de vraisemblance	Prob.>Khi deux
Dose L-T4 début	1	1	11,0516838	0,0009*
Nbre de point d'ossification	1	1	1,04710985	0,3062

En enlevant les 4 sujets appartenant au groupe 0, et en gardant l'ajustement sur la dose initiale, le lien, pour le nombre de points d'ossification, reste non significatif ($p = 0,8188$).

Test du rapport de vraisemblance des effets				
Source	Nombre de coefficients	Degrés de liberté	Khi deux du rapport de vraisemblance	Prob.>Khi deux
Dose L-T4 début	1	1	6,73895747	0,0094*
Nbre de point d'ossification	1	1	0,05249398	0,8188

4. TSH au dépistage :

Le dosage sanguin de TSH sur le Guthrie lors du dépistage ne présente pas de lien significatif avec l'atteinte de l'objectif, normalisation de la concentration plasmatique de T4L après environ 15 jours de traitement, après ajustement sur la dose de l-thyroxine initiale ($p = 0,9649$).

Test du rapport de vraisemblance des effets				
Source	Nombre de coefficients	Degrés de liberté	Khi deux du rapport de vraisemblance	Prob.>Khi deux
Dose L-T4 début	1	1	9,40809756	0,0022*
TSH dépistage	1	1	0,00193968	0,9649

5. T4L à la confirmation :

Si on analyse le lien entre la concentration plasmatique de T4L avant initiation du traitement et l'atteinte ou non du groupe 1, donc de l'objectif, après 15 jours de traitement, après ajustement sur la dose initiale, on ne retrouve pas de relation statistiquement significative ($p = 0,5946$).

Test du rapport de vraisemblance des effets				
Source	Nombre de coefficients	Degrés de liberté	Khi deux du rapport de vraisemblance	Prob.>Khi deux
Dose L-T4 début	1	1	9,51178252	0,0020*
FT4 J0	1	1	0,28314504	0,5946

6. TSH à la confirmation :

Après ajustement sur la dose initiale de traitement, l'évaluation de la relation entre l'atteinte de l'objectif, donc l'appartenance au groupe 1, et la concentration plasmatique de TSH au diagnostic, montre une absence de significativité ($p = 0,1523$).

Test du rapport de vraisemblance des effets				
Source	Nombre de coefficients	Degrés de liberté	Khi deux du rapport de vraisemblance	Prob.>Khi deux
Dose L-T4 début	1	1	8,81853149	0,0030*
TSH confirmation	1	1	2,04910231	0,1523

7. **TSH à J15** : Distribution des concentrations plasmatiques de TSH après environ 15 jours de traitement dans les 3 groupes.

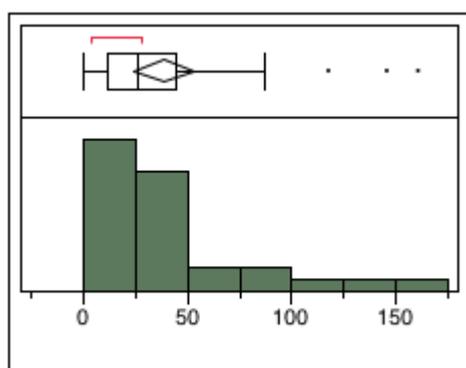
Dans le groupe 1, à ce moment de traitement, la concentration plasmatique de T4L est dans les normes, par contre la concentration de TSH plasmatique reste élevée avec une moyenne à 38,7 mUI/l, avec un écart-type important (39,9 mUI/l) ; une médiane à 26,32 mUI/l. 95 % des valeurs sont comprises entre 0,05 mUI/l et 161 mUI/l.

La dispersion des valeurs est importante.

Dans le groupe 2, comprenant les patients "surdosés", la concentration plasmatique de TSH après environ 15 jours de traitement est plus basse que dans le groupe 1. La moyenne est à 18,5 mUI/l, avec un écart-type moins important de 26,8 mUI/l; la médiane se rapproche des normes à 8,72 mUI/l. 95 % des valeurs sont comprises entre 0,2 mUI/l et 125,5 mUI/l.

Distribution TSH J15

Groupe 1



Groupe 2

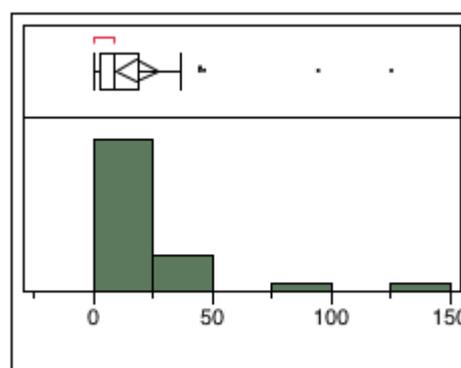


Fig. 23. Distribution des concentrations plasmatiques de TSH à J15 en fonction de la concentration plasmatique de T4L à J15 (Gr 1 : dosage satisfaisant ; Gr 2 : surdosage)

b) Dose initiale de l-thyroxine

1. Répartition selon les normes 12-25 pmol/l : groupes 0, 1, 2

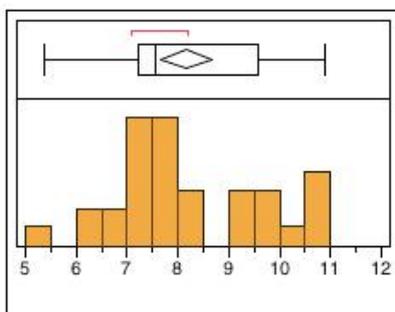
Dans le groupe 1, composé des patients ayant atteint l'objectif de concentration plasmatique de T4L au premier contrôle sanguin après traitement, les doses initiales de traitement sont très différentes.

La moyenne est 8,17 $\mu\text{g/kg/j}$ avec un écart-type de 1,45 $\mu\text{g/kg/j}$. La médiane, 7,55 $\mu\text{g/kg/j}$, est plus basse, avec un 2,5^{ème} percentile à 5,38 $\mu\text{g/kg/j}$ et un 97,5^{ème} percentile à 10,9 $\mu\text{g/kg/j}$.

Le groupe 2 est composé des patients ayant un résultat de concentration plasmatique de T4L après environ 15 jours de traitement trop élevé. Les doses sont également très dispersées.

La moyenne, 9,15 $\mu\text{g/kg/j}$, est plus élevée que pour le premier groupe, avec un écart-type à 1,45 $\mu\text{g/kg/j}$. La médiane est également plus élevée, à 9,74 $\mu\text{g/kg/j}$, avec 95 % des valeurs comprises entre 6,97 $\mu\text{g/kg/j}$ et 11,71 $\mu\text{g/kg/j}$.

Groupe 1 :



Groupe 2 :

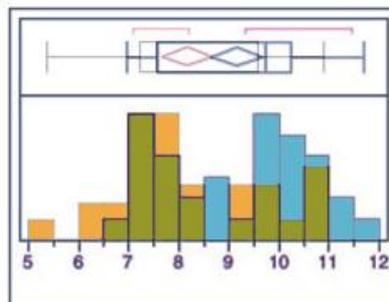
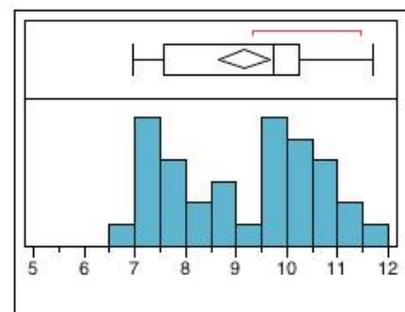


Fig. 24. Distribution des doses initiales de l-thyroxine (en $\mu\text{g/kg/j}$) en fonction de la concentration plasmatique de T4L à J15 (Gr 1 : dosage satisfaisant ; Gr 2 : surdosage)

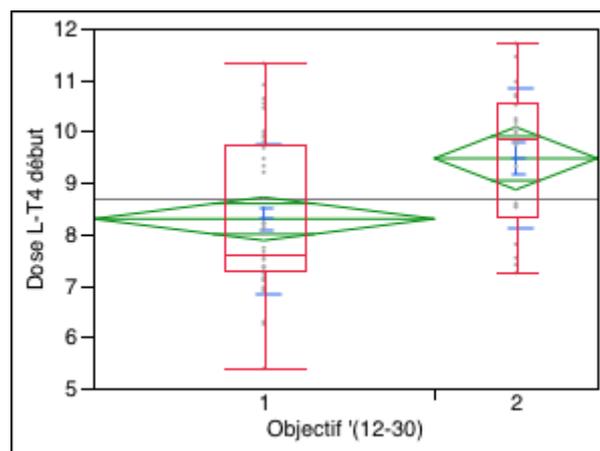
Le groupe 0, comprenant les patients ayant une concentration plasmatique de T4L au premier contrôle trop faible, n'est composé que de 4 patients. Cet effectif faible ne permet pas d'analyses descriptives.

2. Répartition selon les normes 12-30 pmol/l : groupes 0', 1', 2'

La répartition des patients inclus est définie selon la concentration de T4L plasmatique après environ 15 jours de traitement, avec le seuil maximal des normes américaines :

Groupe 0' : < 12 pmol/l Groupe 1' : 12-30 pmol/l Groupe 2' : > 30 pmol/l

Selon le test de Wilcoxon, les moyennes de doses initiales de l-thyroxine dans les groupes 1' et 2' sont significativement différentes ($p = 0,0022$).

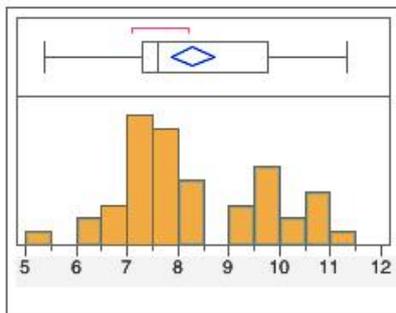


Test univarié, approximation de Khi deux		
Khi deux	Degrés de liberté	Prob.>Khi deux
9,4111	1	0,0022*

Pour le groupe 1', la moyenne de dose initiale est 8,29 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$, avec un écart-type de 1,45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$. La médiane est de 7,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$, tandis que 95 % des doses sont comprises entre 5,54 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$, et 11,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$.

La dose moyenne des patients appartenant au groupe 2' est 9,47 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$, avec un écart-type de 1,38. La médiane est de 9,86 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$, avec un 2,5^{ème} percentile à 7,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ et un 97^{ème} percentile à 11,71 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$.

Groupe 1'



Groupe 2'

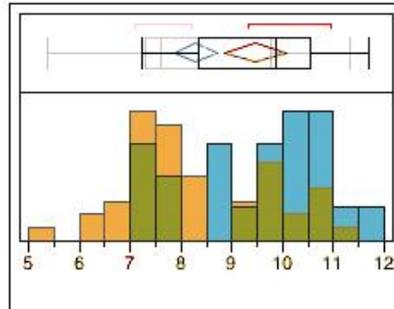
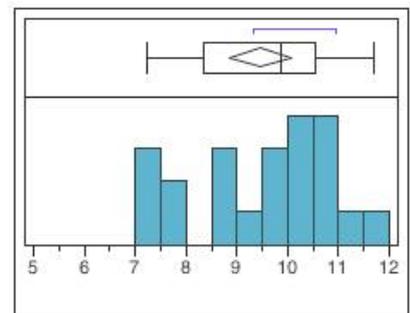


Fig. 25. Distribution des doses initiales de l-thyroxine (en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) en fonction de la concentration plasmatique de T4L à J15 (Gr 1' : dosage satisfaisant ; Gr 2' : surdosage)

3. Dose faible / Dose forte

Les patients inclus dans l'étude ont été séparés en deux parties selon la dose initiale de l-thyroxine prescrite, ces doses ont été divisées à la moitié des deux valeurs recommandées (7,5 et 10 µg/kg/j), soit 8,75 µg/kg/j.

La répartition des patients dans ces 2 parties a été analysée selon leur appartenance aux différents groupes de concentrations plasmatiques de T4L au premier contrôle sous traitement.

α. Répartition selon les normes 12-25 pmol/l : groupes 0, 1, 2

		<u>Dose initiale de l-thyroxine</u>		Total général
		Faible (<8,75 µg/kg/j)	Forte (>8,75 µg/kg/j)	
Concentration plasmatique T4L à J15	Groupe 0	4	0	4
	Groupe 1	22	11	33
	Groupe 2	16	19	35
Total général		42	30	72

Tableau 14. Répartition des patients selon la dose initiale reçue et l'appartenance aux groupes 0,1,2.

Tous les patients du groupe 0 (concentration plasmatique de T4L à J15 < 12 pmol/l), appartiennent au groupe de dose "faible", mais ils ne sont que 4.

Les patients composant le groupe 1 (concentration plasmatique de T4L à J15 : 12-25 pmol/l) ont reçu dans 66,67 % des cas une dose "faible" de l-thyroxine, inférieure à 8,75 µg/kg/j.

Les patients "sur-dosés", du groupe 2 (concentration plasmatique de T4L à J15 > 25 pmol/l), ont reçu pour une faible majorité (54,3 %) une dose "forte".

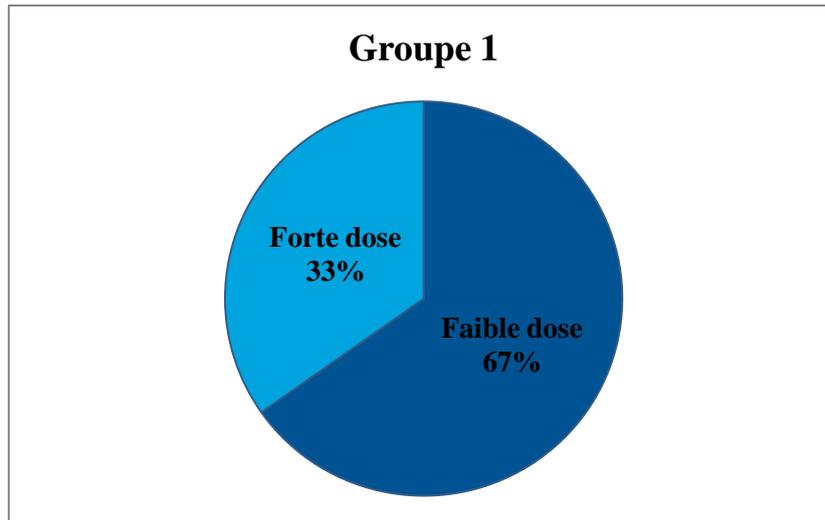


Fig. 26. Répartition des patients du groupe 1 selon la dose initiale de l-thyroxine.

Dans le groupe "faible dose" : 52,4 % des patients ont atteint le groupe 1 et ont donc normalisé leur concentration plasmatique de T4L après environ 15 jours de traitement ; 9,5 % des cas ont été "sous-dosés" ; 38,1 % ont été "sur-dosés".

Dans le groupe "forte dose" : aucun patient n'a été "sous-dosé" ; la majorité des patients, 63,3 % ont été "sur-dosés".

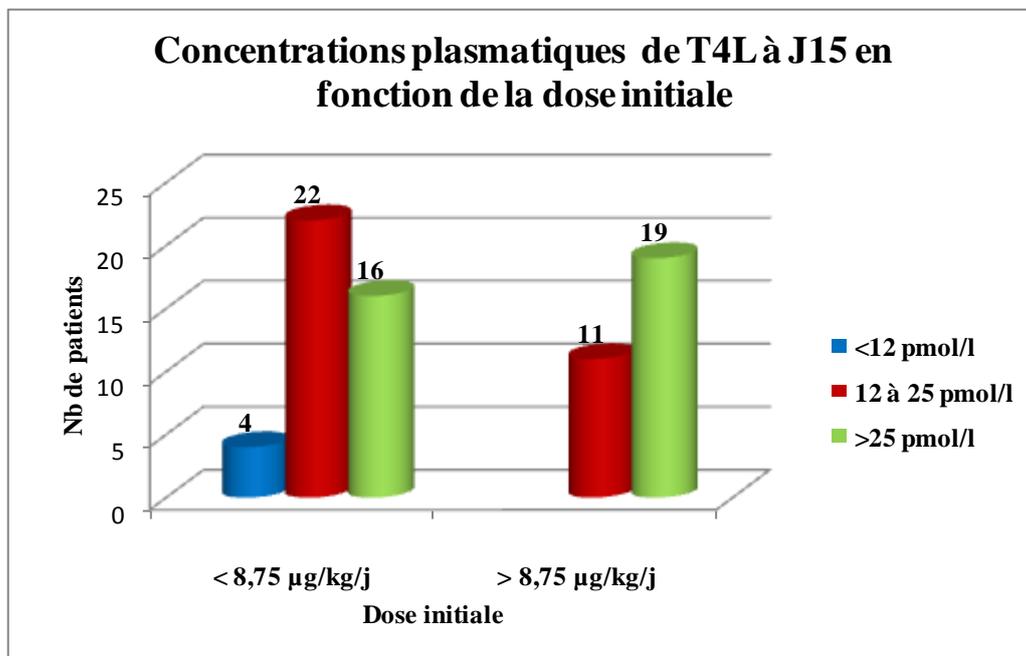


Fig. 27. Concentration plasmatique de T4L à J15 en fonction de la dose initiale.

L'analyse de ces résultats avec le test du Chi 2, montre qu'il existe une relation significative entre les doses (faibles ou fortes) et la répartition dans les différents groupes de résultats à J15 de traitement ($p = 0,0232$). Ainsi en utilisant une "faible" dose on a significativement plus de chance de se retrouver dans le groupe 1 (objectif atteint).

En réalisant la même analyse statistique avec la méthode CLUMP, qui utilise les permutations Monte Carlo, et représente un test robuste et adapté aux petits échantillons, la différence reste, faiblement, significative ($p = 0,047$). Par contre en retirant de l'analyse le groupe 0, qui présente un effectif faible, la différence n'est plus significative entre les groupes 1 et 2, mais présente néanmoins une tendance avec la méthode CLUMP ($p = 0,082$) (38).

Test	Khi deux	Prob.>Khi deux
Rapport de vraisemblance	7,531	0,0232*
Pearson	6,093	0,0475*

β. Répartition selon les normes 12-30 pmol/l : groupes 0', 1', 2'

		<u>Dose initiale de l-thyroxine</u>		Total général
		Faible (<8,75 µg/kg/j)	Forte (>8,75 µg/kg/j)	
Concentration plasmatique T4L à J15	Groupe 0'	4	0	4
	Groupe 1'	30	16	46
	Groupe 2'	8	14	22
Total général		42	30	72

Tableau 15. Répartition des patients selon la dose initiale reçue et l'appartenance aux groupes 0', 1', 2'.

Les patients composant le groupe 1' (concentration plasmatique de T4L à J15 : 12-30 pmol/l) ont reçu dans 65,2 % des cas une dose "faible" de l-thyroxine, inférieure à 8,75 µg/kg/j.

Les patients "sur-dosés", du groupe 2' (concentration plasmatique de T4L à J15 > 30 pmol/l), ont reçu en majorité (63,6 %) une dose "forte".

Dans le groupe "faible dose" : 71,3 % des patients ont normalisé leur concentration plasmatique de T4L, selon les normes de 12-30 pmol/l. 19 % des patients sont "sur-dosés", et on retrouve 9,5 % de patients "sous-dosés".

Les patients ayant reçu une "forte dose" initiale, atteignent l'objectif (groupe 1') dans 53,3 % des cas.

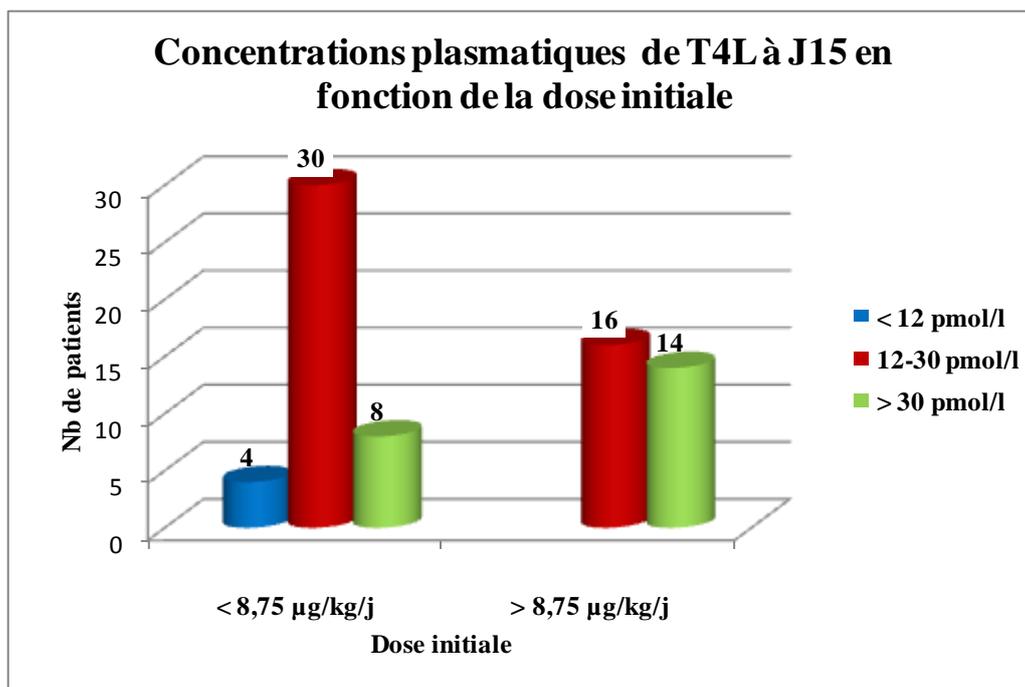


Fig. 28. Concentration plasmatique de T4L à J15 en fonction de la dose initiale.

Le test Chi 2 montre de nouveau une différence significative entre le traitement initial, par une dose faible ou forte, et la répartition dans les 3 groupes de résultats à J15, avec le seuil maximal américain de 30 pmol/l ($p = 0,0086$) ; mais il est suspect à cause du groupe 0' ne comprenant que 4 cas.

Avec la méthode CLUMP, qui utilise les permutations Monte Carlo, cette différence reste significative ($p = 0,017$).

La différence reste cette fois significative entre les groupes 1 et 2 même en retirant le groupe 0, avec la méthode CLUMP ($p = 0,025$). Après correction de Bonferoni, étant donné que l'on réalise deux tests successifs, $p = 0,05$, donc la différence reste au niveau du seuil de significativité (38).

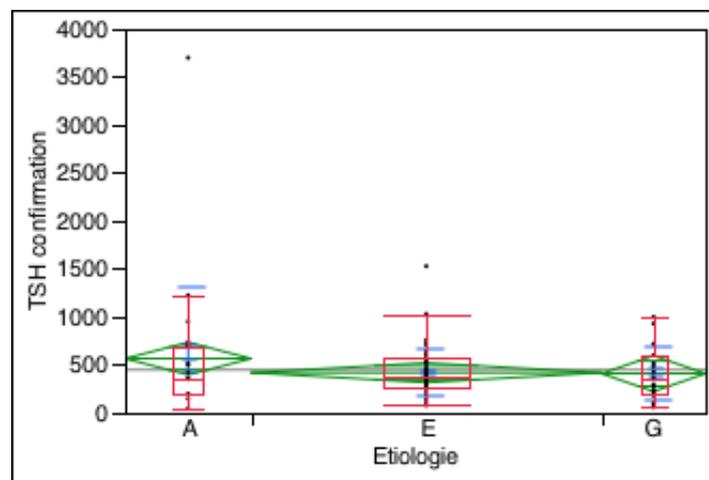
Test	Khi deux	Prob.>Khi deux
Rapport de vraisemblance	9,522	0,0086*
Pearson	8,123	0,0172*

c) Etiologies

- Concentration plasmatique de TSH à la confirmation (J0) :

Dans plusieurs études, la sévérité initiale de l'hypothyroïdie est évaluée selon l'étiologie, reliée au dosage sanguin des hormones thyroïdiennes avant l'initiation du traitement.

Dans cette étude il n'existe pas de relation statistiquement significative entre l'étiologie et la concentration plasmatique de TSH au moment du diagnostic: les moyennes n'étant pas significativement différentes dans les groupes athyréose, ectopie et glande en place ($p = 0,94$).



Moyennes et écarts-types

Niveau	Nombre	Moyenne	Écart-type
A	23	566,217	743,567
E	64	419,079	246,180
G	19	410,142	268,803

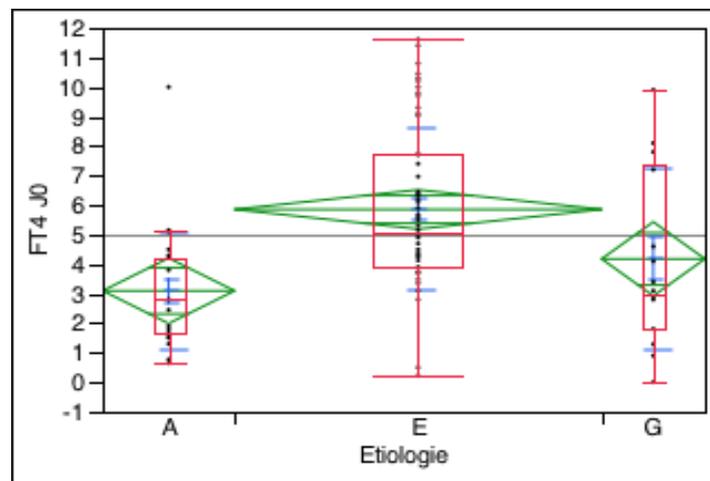
Tests de Wilcoxon / Kruskal-Wallis (sommes des rangs)

Test univarié, approximation de Khi deux

Khi deux	Degrés de liberté	Prob.>Khi deux
0,1207	2	0,9414

- **Concentration plasmatique de T4L à la confirmation (J0) :**

L'analyse des contrastes au moyen du test HSD de Tukey-Kramer montre une différence significative des concentrations plasmatiques de T4L avant initiation du traitement en fonction de l'étiologie ($p < 0,0001$). Dans le groupe "athyréose", les patients ont des concentrations plasmatiques de T4L au diagnostic significativement plus basses que les patients des autres groupes, avec une moyenne de 3,1 pmol/L ; contre une moyenne de 4,2 pmol/L pour le groupe étiologique "glande en place" et une moyenne de 5,8 pmol/l pour le groupe "ectopie".



Moyennes et écarts-types			
Niveau	Nombre	Moyenne	Écart-type
A	23	3,09787	1,99031
E	64	5,85333	2,77248
G	18	4,17756	3,06997

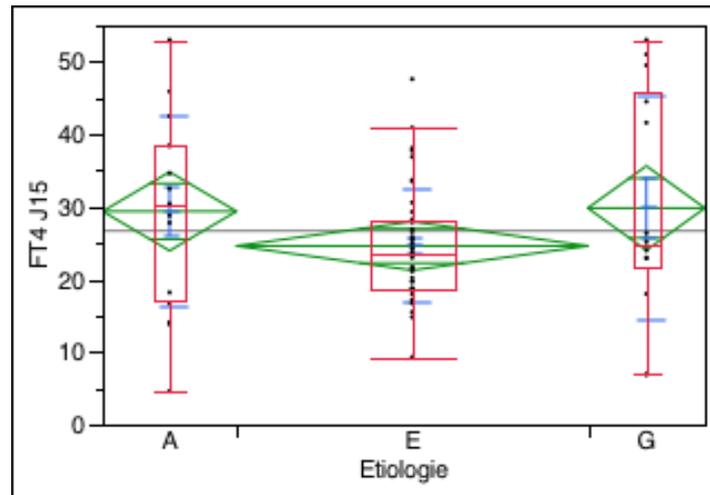
Tests de Wilcoxon / Kruskal-Wallis (sommés des rangs)

Test univarié, approximation de Khi deux

Khi deux	Degrés de liberté	Prob.>Khi deux
21,8236	2	<,0001*

- Concentration plasmatique de T4L après environ 15 jours de traitement (J15) :

Selon le test de Wilcoxon, il n'existe pas de différence significative entre les moyennes de concentrations plasmatiques de T4L lors du premier contrôle sous traitement, en fonction du groupe étiologique ($p = 0,2654$).



Moyennes et écarts-types			
Niveau	Nombre	Moyenne	Écart-type
A	16	29,3752	13,1233
E	42	24,6048	7,7941
G	14	29,8210	15,4583

Tests de Wilcoxon / Kruskal-Wallis (sommés des rangs)

Test univarié, approximation de Khi deux

Khi deux	Degrés de liberté	Prob.>Khi deux
2,6531	2	0,2654

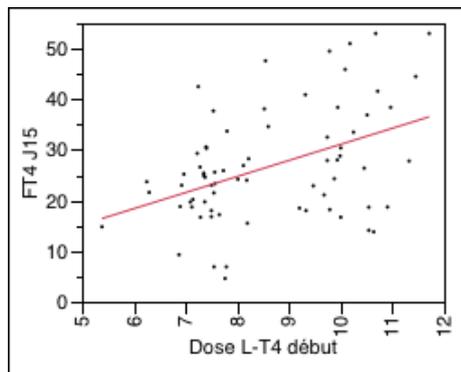
d) Variables prédictives de la concentration plasmatique de T4L au premier contrôle, étudiées par corrélation :

α. Dose initiale de l-thyroxine

Le graphique de régression montre une corrélation positive significative, ($p < 0,0001$) mais cependant modeste ($R^2 = 0,16$) entre la dose initiale de l-thyroxine et la concentration plasmatique de T4L 10 à 19 jours après le début du traitement. Il existe une grande dispersion des points, reflétant une très importante variabilité inter-individuelle.

Le "profileur de prévision" montre l'association suivante : plus la dose initiale de l-thyroxine est forte, plus le résultat de T4L plasmatique au premier contrôle sous traitement sera élevé, et inversement, plus cette dose sera faible, plus le résultat sera bas (corrélation positive).

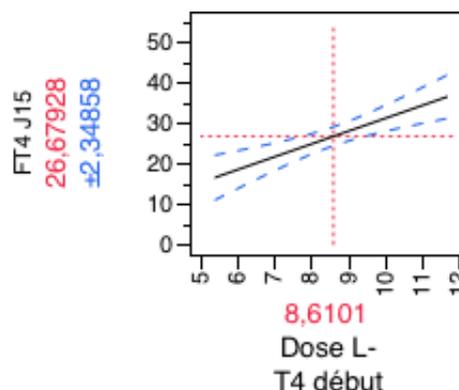
Graphique de régression :



Estimations des coefficients

Terme	Estimation	Erreur standard	Rapport t	Prob.> t
Constante	-0,68657	6,880651	-0,10	0,9208
Dose L-T4 début	3,1783429	0,787351	4,04	0,0001*

Profileur de prévision :

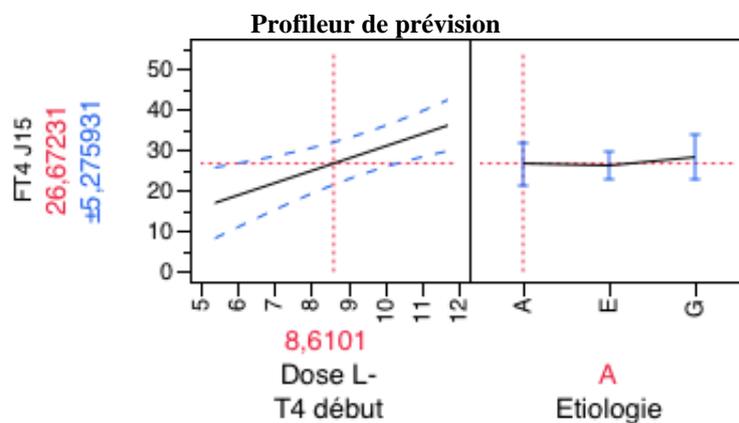


β. Etiologie

L'étiologie de l'hypothyroïdie congénitale n'influence pas significativement la concentration plasmatique de T4L après environ 15 jours de traitement ($p = 0,8165$), après ajustement sur la dose initiale de l-thyroxine.

Source	Nombre de coefficients	Tests des effets			Rapport F	Prob. > F
		Degrés de liberté	Somme des carrés			
Dose L-T4 début	1	1	1233,2655	12,0713	0,0009*	
Etiologie	2	2	41,5570	0,2034	0,8165	

Terme	Estimations des coefficients codés				
	Estimation des coefficients codés	Tracer l'estimation	Erreur standard	Rapport t	Prob.> t
Constante	27,021865		1,36362	19,82	<,0001*
Dose L-T4 début	9,6127995		2,766765	3,47	0,0009*
Etiologie[A]	-0,34968		2,04568	-0,17	0,8648
Etiologie[E]	-0,856283		1,762917	-0,49	0,6287
Etiologie[G]	1,2059633		2,064351	0,58	0,5610



γ. Nombre de points d'ossification

D'après le protocole régional, la dose initiale de l-thyroxine doit être adaptée au nombre de points d'ossification présents au diagnostic. En reflétant l'état de maturation osseuse lors du diagnostic, ce paramètre, immédiatement accessible, avant le retour des résultats hormonaux, devrait être corrélé à la sévérité initiale de l'hypothyroïdie.

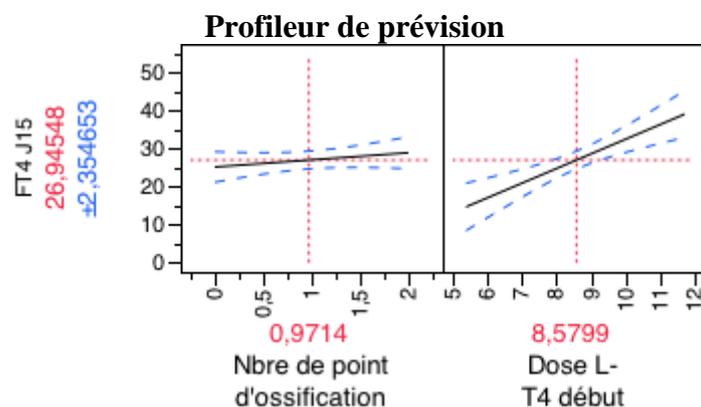
L'analyse par régression multivariée du lien entre la concentration plasmatique de T4L après 10 à 19 jours de traitement et le nombre de points d'ossification, ajusté sur la dose initiale de l-thyroxine, montre l'absence de lien significatif ($p = 0,27$).

Au plan des corrélations partielles, on retrouve évidemment le lien significatif ($p < 0,0001$) entre la concentration de T4L plasmatique après 10 à 19 jours de traitement et la dose initiale de l-thyroxine, qui a justifié l'ajustement du modèle sur ce paramètre.

Le "profileur de prévision" confirme l'absence de lien significatif entre le nombre de points d'ossification au diagnostic et la concentration plasmatique de T4L après 10 à 19 jours de traitement.

Estimations des coefficients

Terme	Estimation	Erreur standard	Rapport t	Prob.> t
Constante	-8,142051	8,858562	-0,92	0,3613
Dose L-T4 début	3,8765139	0,911906	4,25	<,0001*
Nbre de point d'ossification	1,8812355	1,693992	1,11	0,2707

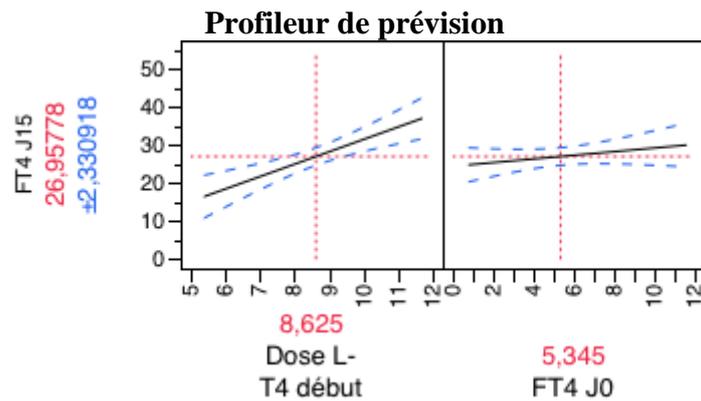


δ. Concentration plasmatique de T4L à la confirmation (J0)

L'analyse par régression multivariée montre l'absence de lien significatif entre la concentration plasmatique de T4L après 10 à 19 jours de traitement et la concentration initiale de T4L plasmatique ($p = 0,26$). On retrouve évidemment le lien significatif ($p < 0,0001$) entre la concentration plasmatique de T4L lors du premier contrôle sous traitement et la dose initiale de l-thyroxine qui a justifié l'ajustement du modèle sur celle-ci.

Estimations des coefficients

Terme	Estimation	Erreur standard	Rapport t	Prob.> t
Constante	-3,904154	7,830116	-0,50	0,6197
Dose L-T4 début	3,2788212	0,799972	4,10	0,0001*
FT4 J0	0,4830871	0,423521	1,14	0,2580

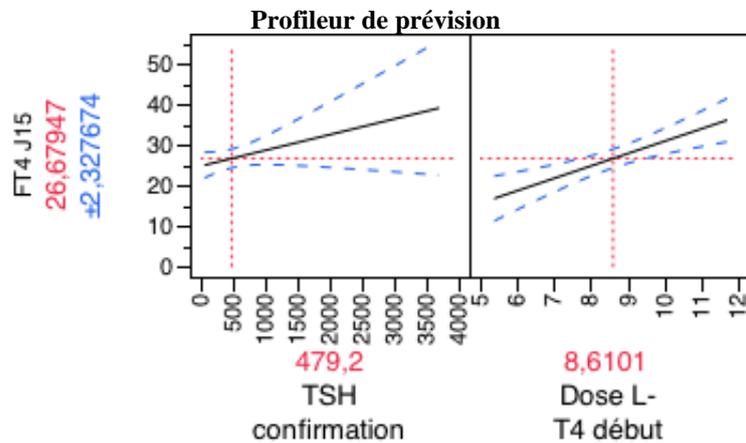


ε. Concentration plasmatique de TSH à la confirmation (J0)

Après ajustement sur la dose initiale de l-thyroxine, la concentration plasmatique de TSH avant le début du traitement n'a pas de lien significatif avec la concentration plasmatique de T4L après environ 15 jours de traitement substitutif ($p = 0,13$).

Estimations des coefficients

Terme	Estimation	Erreur standard	Rapport t	Prob.> t
Constante	-1,617936	6,845275	-0,24	0,8139
Dose L-T4 début	3,0702612	0,783392	3,92	0,0002*
TSH confirmation	0,0038859	0,002563	1,52	0,1340

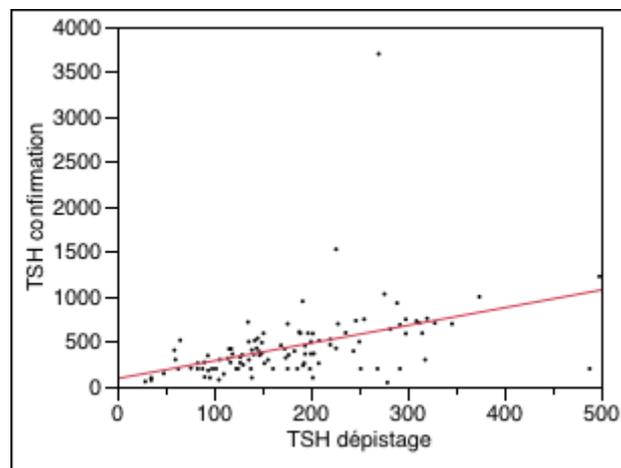


e) Autres corrélations :

α. Corrélation entre TSH au dépistage (sur Guthrie) et TSH plasmatique à la confirmation du diagnostic (J0) :

Il existe une corrélation positive, significative, entre le dosage de TSH sur Guthrie et la concentration plasmatique de TSH avant le début du traitement, $p < 0,0001$, avec $R^2 = 0,18$.

Ajustement bivarié de TSH confirmation par TSH dépistage



Régression simple

$$\text{TSH confirmation} = 91,352838 + 1,9675771 * \text{TSH dépistage}$$

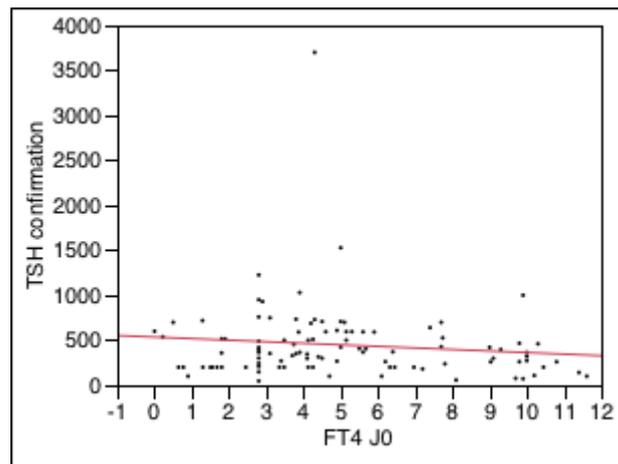
Estimations des coefficients

Terme	Estimation	Erreur standard	Rapport t	Prob.> t
Constante	91,352838	82,84304	1,10	0,2727
TSH dépistage	1,9675771	0,409399	4,81	<,0001*

β. Corrélation entre T4L et TSH plasmatiques à la confirmation du diagnostic (J0) :

Il n'existe pas de lien significatif entre les concentrations plasmatiques de T4L et TSH lors de la consultation de confirmation du diagnostic ($p = 0,22$).

Ajustement bivarié de TSH confirmation par FT4 J0



Estimations des coefficients

Terme	Estimation	Erreur standard	Rapport t	Prob.> t
Constante	535,73442	79,87003	6,71	<,0001*
FT4 J0	-17,35564	13,91519	-1,25	0,2151

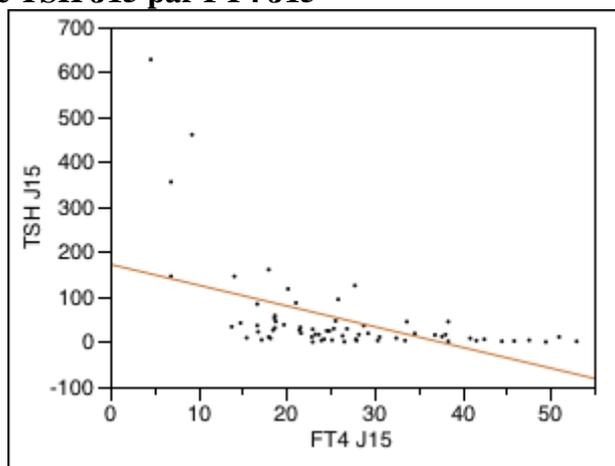
γ. Corrélation entre T4L et TSH plasmatiques au premier contrôle sous traitement

(J15) :

Une corrélation négative, significative, existe entre les concentrations plasmatiques de T4L et TSH après environ 15 jours de traitement, $p < 0,0001$.

Cette corrélation n'est pas linéaire, elle semble suivre une loi logarithmique.

Ajustement bivarié de TSH J15 par FT4 J15



Régression simple

$$\text{TSH J15} = 172,66465 - 4,6187874 * \text{FT4 J15}$$

Résumé de l'ajustement

R carré	0,254352
R carré ajusté	0,243546
Racine de l'erreur quadratique moyenne	88,11488
Moyenne de la réponse	48,9853
Observations (ou sommes pondérées)	71

Estimations des coefficients

Terme	Estimation	Erreur standard	Rapport t	Prob.> t
Constante	172,66465	27,55452	6,27	<,0001*
FT4 J15	-4,618787	0,952035	-4,85	<,0001*

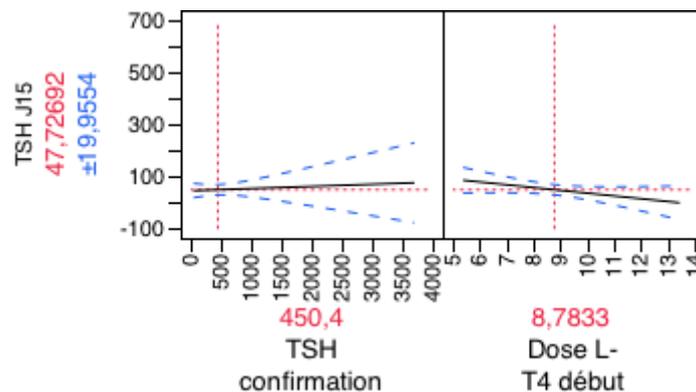
δ. Corrélation entre concentration de TSH à la confirmation (J0) , dose initiale de l-thyroxine et TSH au premier contrôle sous traitement (J15) :

Il n'a pas été retrouvé de relation significative entre la concentration plasmatique de TSH lors du premier contrôle sous traitement et celle avant l'initiation du traitement ($p = 0,73$), après ajustement sur la dose initiale de traitement qui ne présente pas d'association significative avec la TSH à J15 ($p = 0,11$).

Estimations des coefficients

Terme	Estimation	Erreur standard	Rapport t	Prob.> t
Constante	138,41642	59,80431	2,31	0,0231*
TSH confirmation	0,0082347	0,023582	0,35	0,7278
Dose L-T4 début	-10,74749	6,635684	-1,62	0,1090

Profileur de prévision



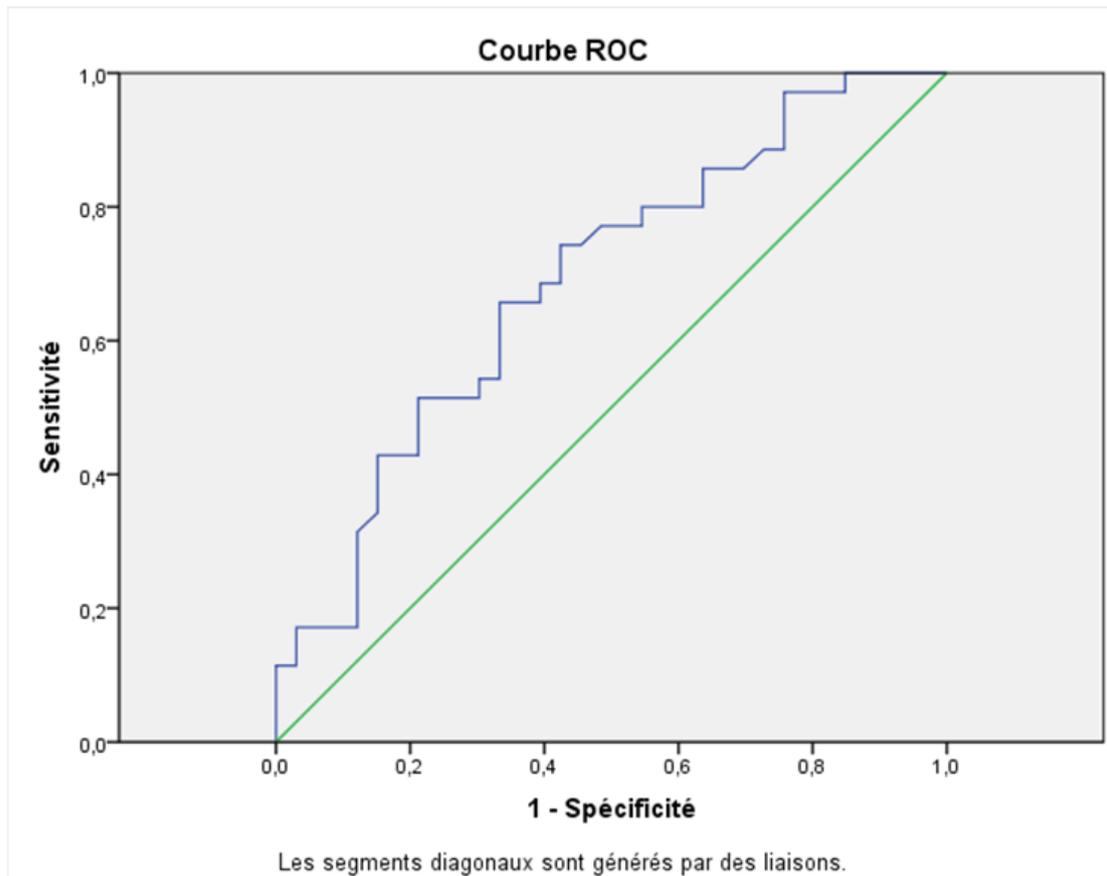
La concentration plasmatique de TSH après 10 à 19 jours de traitement n'est donc pas significativement corrélée à la dose initiale de l-thyroxine (contrairement à celle de T4L après cette même durée de traitement).

f) Dose initiale optimale, selon une courbe ROC

La dose optimale à prescrire à l'initiation du traitement est celle qui permettra d'obtenir le plus de patients ayant une concentration plasmatique de T4L après 10 à 19 jours de traitement comprise entre 12 et 25 pmol/L.

Une courbe ROC a été réalisée pour estimer la dose initiale de traitement ayant la meilleure sensibilité et la meilleure spécificité sur l'atteinte de l'objectif.

La dose trouvée est 8,2 µg/kg/j, elle permet d'avoir une sensibilité de 65,7 % et une spécificité de 66,7 %. L'aire sous la courbe est de 0,689, ce qui représente une valeur du test peu informative (39, 40).



Zone sous la courbe				
Variable(s) de résultats tests : Dos L-T4 début				
Zone	Erreur Std.a	Signif. Asymptotique b	Asymptotique	
			Borne inférieure	Borne supérieure
0,689	0,064	0,007	0,563	0,815

D. DISCUSSION

1) Choix des doses initiales

a. Traitement substitutif initial dans le Nord-Pas-de-Calais

Cette étude montre des concentrations plasmatiques de T4L lors du premier contrôle sous traitement très dispersées, avec une moyenne supérieure à la valeur maximale de la gamme cible. En fonction des données de la littérature, nous avons admis deux valeurs pour la limite supérieure de T4L au 15^{ème} jour de traitement : 25 et 30 pmol/l. En choisissant la valeur de 25 pmol/l, 49 % des patients présentent en effet une concentration plasmatique de T4L au 15^{ème} jour de traitement supérieure à la gamme normale, alors que 46 % des cas la normalisent au même moment. Avec un seuil maximal de 30 pmol/l, le groupe de patients ayant normalisé leur concentration de T4L plasmatique après 15 jours de traitement est majoritaire (64 % des patients inclus). Le groupe de patients sur-dosés atteint 31 % des cas inclus. Ce ne sont pas les patients pour lesquels le protocole n'a pas été suivi qui biaisent ces résultats ; en effet il n'existe pas de différence significative sur la normalisation de la concentration de T4L plasmatique au premier contrôle entre les patients ayant reçus la dose recommandée et les autres.

La prise en charge initiale actuelle des hypothyroïdies congénitales selon les recommandations du protocole du Nord-Pas-de-Calais, faisant appel aux recommandations françaises pour les hypothyroïdies jugées de sévérité moyenne, et américaines pour celles jugées sévères, n'est donc pas optimale en ce qui concerne le critère d'efficacité, c'est-à-dire la normalisation de la concentration plasmatique de T4L environ quinze jours après le début de traitement - quelque soit la valeur admise pour le seuil supérieur de T4L à ce moment du traitement.

Le prélèvement sanguin pour le dépistage est réalisé dans 94% des cas entre 3 et 5 jours de vie, ce qui correspond exactement aux recommandations européennes (24). Une amélioration du devenir neurocognitif a été montrée pour les patients recevant un traitement substitutif précocement, soit avant quinze jours de vie (11,18). La médiane d'âge de l'étude lors de l'initiation du traitement par l-thyroxine est de 13 jours de vie; et la moyenne de 14 jours. On remarque que pour 16 nouveau-nés le traitement a été débuté après 15 jours de vie, et pour 6 d'entre eux après 20 jours de vie. Ainsi, le délai de réalisation du prélèvement de dépistage est semblable aux recommandations tandis que celui d'initiation du traitement semble parfois un peu élevé, ce contre quoi il conviendra de lutter.

Les analyses statistiques n'ont pas mis en évidence de paramètre indépendamment prédictif de la concentration plasmatique de T4L après environ quinze jours de traitement en dehors de la dose initiale de l-thyroxine. Cependant la grande dispersion des patients reflète une importante variabilité individuelle. Plusieurs variables, associées d'après beaucoup d'auteurs à la sévérité initiale de l'hypothyroïdie congénitale, ont été éliminées comme facteur prédictif de normalisation de la concentration plasmatique de T4L à J15 de traitement, même après ajustement sur la dose initiale de l-thyroxine :

- le nombre de points d'ossification, qui avait été choisi comme critère déterminant de la dose dans le protocole du Nord-Pas-de-Calais.
- la concentration de TSH sur le papier buvard (Guthrie) lors du dépistage ; celle-ci étant par ailleurs corrélée avec la concentration plasmatique de TSH au diagnostic ($p < 0,0001$).
- les concentrations plasmatiques initiales de T4L et de TSH ; qui ne présentent pas de lien significatif entre elles.

- l'étiologie de l'hypothyroïdie congénitale ; alors qu'il existe, comme dans de nombreuses études, une différence significative de dosages de T4L plasmatique au diagnostic en fonction de l'étiologie, avec une concentration plus basse dans le groupe des athyréoses. Ce n'est pas le cas de la concentration plasmatique de TSH au diagnostic.

Faut-il donc réellement donner des doses différentes aux patients ?

Il existe une forte variabilité individuelle dans la réponse au traitement substitutif. La dose ne pouvant pas être adaptée individuellement à chaque patient, une même dose pour tous pourrait être plus efficace. Quelle serait-elle ?

Pour essayer de répondre à cette question, la distribution des doses dans le groupe de patients dont la concentration plasmatique de T4L a été normalisée lors du premier contrôle sous traitement a été étudiée. Les doses assurant la normalisation de T4L au 15^{ème} jour sont très variables, 95 % sont comprises entre 5,38 et 10,9 µg/kg/j, ce qui est inférieur à ce que recommandent les sociétés pédiatriques européennes et américaines (10 à 15 µg/kg/j) (24,32). Leur moyenne en est de 8,17 µg/kg/j. Nous avons relevé très peu de patients sous-dosés (groupe 0) (5 %). Dans le groupe de patients sur-dosés les doses de traitement substitutif sont également très dispersées, le plus souvent (dans 95 % des cas) comprises entre 6,97 µg/kg/j et 11,71 µg/kg/j, avec une moyenne de 9,15 µg/kg/j.

Nous avons réévalué cette distribution de doses initiales de l-thyroxine dans chacun de ces groupes après avoir admis comme valeur seuil maximale 30 pmol/l, selon les recommandations américaines (32). Les moyennes de doses initiales substitutives entre les groupes sont significativement différentes, avec 8,29 µg/kg/j pour le groupe de patients ayant normalisé leur concentration plasmatique de T4L après 15 jours de traitement, et 9,47 µg/kg/j pour le groupe de patients sur-dosés.

En ce qui concerne l'atteinte de l'objectif, c'est-à dire la normalisation de la concentration plasmatique de T4L lors du premier contrôle (12-25 pmol/l ou 12-30 pmol/l), le seul facteur identifié permettant une amélioration significative des résultats est l'administration d'une dose initiale "faible" de l-thyroxine, inférieure à 8,75 µg/kg/j, par rapport à une dose plus élevée.

La courbe ROC, même si elle est peu informative, du fait de sa faible surface d'aire sous la courbe (0,689), oriente vers une dose initiale de 8,2 µg/kg/j, ayant les meilleures sensibilité et spécificité pour l'atteinte de l'objectif. L'aire sous la courbe médiocre, reflète la forte proportion de sujets hors-cible, notamment sur-dosés. Ce résultat est malheureusement incontournable. Déplacer le curseur vers des doses plus faibles aboutirait à une augmentation de la proportion des patients sous-dosés.

On pourrait donc préconiser cette dose initiale d'environ 8 à 8,5 µg/kg/j de l-thyroxine pour tous les patients ; deux tiers devraient alors normaliser leur concentration plasmatique de T4L après environ quinze jours de traitement; ce qui, même si ce n'est pas parfait, serait un meilleur résultat qu'actuellement (46 %). Dans notre étude la dose moyenne de l-thyroxine initialement prescrite est 8,68 µg/kg/j mais avec un écart-type important (1,46 µg/kg/j). 95 % de ces doses sont comprises entre 6,8 et 11,3 µg/kg/j. Il faut noter également qu'après 15 jours de traitement le nouveau-né prend en moyenne 464 grammes, ce qui modifie considérablement sa dose de l-thyroxine rapportée au poids, la moyenne passant à 7,8 µg/kg/j, soit près d'un point en dessous, ce qui correspond à une baisse de 10,5 % de sa valeur.

b. Choix des normes biologiques

La gamme de normes de concentrations plasmatiques de T4L et TSH chez le nouveau-né n'est pas consensuelle ; l'objectif, basé sur les résultats biologiques l'est encore moins. Alors que les recommandations américaines éditent des normes de concentrations de T4L plasmatique de 18 à 30 pmol/l et de TSH de 0,5 à 2 mUI/l pour les trois premières années de vie ; les recommandations européennes de l'ESPE ne donnent pas de limite supérieure, avec un objectif de valeur de T4L plasmatique supérieure à 20 pmol/l en deux semaines de traitement, et une concentration plasmatique de TSH inférieure à 10 mUI/l en un mois de traitement (32,24).

Le tableau suivant (Tableau 16) reprend les différentes normes et objectifs selon les auteurs.

Etude	Normes	Objectifs	Dose de L-thyroxine
10. Selva, 2005	TSH < 9.1 mUI/l T4L 1.6-2.4 ng/dl (20.64-30.96 pmol/l) T4 10-16 µg/dl	Normalisation de T4-LT4-TSH	- 37.5 µg/j - 50 µg/j - 62.5 µg/j pendant 3j puis 37.5 µg/j
11. Bongers-Schokking, 2005			
13. Dimitropoulos, 2009	TSH 1-3.7 mUI/l T4L 10,3-29,7 pmol/l T4 65-165 nmol/l	TSH 0.5-2 mUI/l T4 130-206 nmol/l	50 µg/j (correspond à 10-15 µg/kg/j)
16. Dubuis, 1996	TSH 0.3-4.5 mUI/l T4L 9-27 pmol/l T3 1.3-3 nmol/l	TSH < 4,5 mUI/l	11.6 µg/kg/j
17. Alvarez, 2010	TSH 0.5-4.5 mUI/l LT4 0.8-2.5 ng/dl (10.32-32.25 pmol/l)	TSH < 4.5mUI/l à 1 mois	10-15 µg/kg/j
24. Recommandations européennes, 1999		Optimisation de T4L < 20 pmol/l en 2 semaines + TSH < 10 UI/l en 1 mois. Puis T4L limite supérieure de la normale, TSH entre 0.5 et 5 mUI/l	10-15 µg/kg/j ou 8-15 µg/kg/j en France
32. Recommandations américaines, 2006	TSH 0.5-2 mUI/l T4L 18-30 pmol/l T4 10-16 µg/dl	T4 ou T4L dans moitié supérieure de la normale TSH normale basse	10-15 µg/kg/j
31. Mathai, 2008	TSH 0.43-16.1 mUI/l 4 à 30 j puis 0.62-8.05 2 à 12 mois T4L 10.6-39.8 pmol/l 4 à 30 j puis 10.6-30.1 2 à 12 mois	T4L dans moitié supérieure de la normale (TSH pas utilisée pendant 1 mois)	- 15 µg/kg/j pr athyréose - 12 µg/kg/j pr ectopie - 10 µg/kg/j pr dys hormonogenese
33. Touati, 1991	TSH 0,3-3,7 mUI/l T4L 12-29 pmol/l T3L 4,2-11,7 pmol/l	T4L 20-40 pmol/l + TSH 0,3-4 mUI/l pendant 2 premiers mois de traitement	7,5 µg/kg/j
34. Touati, 1997	TSH 0.2-4 mUI/l T4L 9-25 pmol/l T3L 2.6-10.8 pmol/l	TSH < 20 mUI/l à J15 de traitement TSH < 10 mUI/l à 1 ou 2 mois de traitement	7,9 µg/kg/j (6.8-10.3 µg/kg/j)
35. Selva, 2002	TSH 1,7-9,1 mUI/l T4L 0,9-2,2 ng/dl (11,61-28,38 pmol/l) T4 10-16 µg/dl T3 120-240 µg/dl T3L 210-440 pg/dl	T4 10-15 µg/dl	- 37.5 µg/j - 50 µg/j - 62.5 µg/j pendant 3j puis 37.5 µg/j
41. Hashemipour, 2010	TSH 0.6-6.3 mUI/l T4 7.2-15.6 µg/dl (11.2) 1 à 12 mois de vie	T4 moitié supérieure de la normale TSH autour de 1mUI/l	10-15 µg/kg/j
42. Bakker, 2002	TSH 1-10mUI/l jusqu'à 3 mois de vie T4L 12-29 pmol/l 2 à 6 semaines de vie		4.8-11.1 µg/kg/j (moyenne 8.2 µg/kg/j)
43. Nair, 2010	TSH 0.25-6.3 mUI/l T4 5.6-15 µg/dl		
44. Rovet, 1996	TSH 0.05-10 ou 0.5-5 mUI/l selon 1 ^{ère} ou 2 ^e génération T4 65-165 nmol/l		

Tableau 16 : Normes biologiques des hormones thyroïdiennes, Objectifs thérapeutiques et Doses initiales de l-thyroxine selon différentes études et différents auteurs.

Comme le montre le tableau 16, certains auteurs choisissent la valeur de TSH comme critère de jugement de l'efficacité du traitement substitutif. LaFranchi, dans son article de 2008, écrit que les normes varient en fonction de l'objectif recherché : normalisation de la concentration plasmatique de T4L seule ou normalisation des concentrations de T4L et TSH plasmatiques. Si le but est de normaliser le niveau de TSH, la gamme de normes pour T4L sera plus élevée pendant les deux premières semaines de traitement (25,7- 64,8 pmol/l), comme dans l'étude de Selva en 2002 ; tandis que Mathai et al. utilisent comme gamme cible de T4L : 10,6 à 39,8 pmol/l, avec l'objectif de maintenir le taux de T4L sanguin dans la moitié supérieure de la gamme normale (45, 35, 31).

c. Choix de T4L comme marqueur des effets du traitement substitutif

Nous avons choisi deux gammes cibles pour la concentration plasmatique de T4L au 15^{ème} jour de traitement environ. Tout d'abord 12 à 25 pmol/l, à partir de deux articles récents établissant des intervalles de référence d'hormones thyroïdiennes chez le nouveau-né (46, 47), et comme plusieurs études (33, 34, 35). Une deuxième valeur seuil maximale a été prise en compte, de 30 pmol/l, principalement pour respecter les recommandations américaines et ne pas conclure à tort à un surdosage thérapeutique (32).

d. Choix de la concentration plasmatique de TSH comme marqueur du traitement substitutif

Le tableau 16 montre que certains auteurs choisissent la concentration plasmatique de TSH comme marqueur du traitement substitutif. A priori, l'étude de la TSH a l'intérêt de montrer l'état de saturation cellulaire en hormones thyroïdiennes, voire en T3, l'hormone active, dont la production dépend des désiodases. Il a par exemple été montré que l'hypothyroïdie subclinique acquise, marquée par une concentration plasmatique normale d'hormones thyroïdiennes, mais élevée de TSH, pouvait être sanctionnée à long terme d'effets délétères, notamment cardiovasculaires et cognitifs (48). De plus, expérimentalement, chez les rats hypothyroïdiens, la concentration cérébrale en T3 est comparable à celle des rats contrôles euthyroïdiens quand la concentration de T4 circulante est seulement égale à 30 à 50 % de la concentration normale, et continue à être normale avec des concentrations de T4 plasmatique allant jusqu'à au moins 200 % de la valeur normale (42).

Nous avons, quant à nous, choisi la thyroxine plasmatique au 15^{ème} jour de traitement comme critère d'efficacité, plutôt que la TSH, car ce paramètre représente la thyroxine disponible aux cellules, notamment neurales.

Dans le groupe de patients ayant atteint l'objectif (T4L dans la gamme normale), la dispersion des valeurs de TSH est importante, 95 % des taux sont compris entre 0,05 et 161 mUI/l avec une moyenne à 38,7 mUI/l et une médiane à 26,32 mUI/l. Dans le groupe 2, incluant les patients surdosés, 95 % des valeurs de TSH sont comprises entre 0,2 et 125,2 mUI/l avec une moyenne à 18,5 mUI/l et une médiane à 8,72 mUI/l.

Ainsi, d'après les résultats des concentrations plasmatiques de TSH à environ quinze jours de traitement, les patients du groupe 2 apparaissent plus proches des normes, alors qu'ils présentent des concentrations trop élevées de T4L plasmatique.

La concentration plasmatique de TSH après 15 jours de traitement n'est d'ailleurs pas corrélée significativement ($p = 0,109$) avec la dose initiale de l-thyroxine (en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$). Elle est cependant corrélée de façon significative à la concentration plasmatique de T4L au même moment ($p < 0,0001$) ; cette corrélation négative, non linéaire, semble suivre une loi logarithmique.

Nous avons vu que 15 jours après le début du traitement, 77,3 % des patients conservent une concentration plasmatique de TSH anormalement élevée ($> 5 \text{ mUI/l}$), alors que la concentration plasmatique de T4L est supérieure à 12 pmol/l pour 95 % des patients. Ceci est probablement attribuable à une hyperplasie des cellules thyroïotropes (Weill J 1980, 49), hyperplasie pouvant prendre la forme d'un adénome (Fatourechhi V 1984, 50).

Par comparaison, après un mois de traitement, 61,3 % des patients ayant une concentration plasmatique de T4L supérieure à 12 pmol/l , ont une TSH supérieur à cette 5 mUI/l . Récemment a été rapporté qu'une minorité d'enfants atteints d'hypothyroïdie congénitale présentait une résistance hormonale variable hypothalamo-hypophysaire thyroïdienne, avec une relative élévation de la concentration de TSH plasmatique comparée à leur concentration de T4L plasmatique (42).

L'utilisation de la valeur de TSH comme déterminant majeur de l'euthyroïdie requiert une unité hypothalamo-hypophysaire intacte avec un seuil stable pour la sécrétion de TSH, qui garantissent des concentrations en hormones thyroïdiennes adéquates dans la circulation.

Pour ces deux raisons, la validité de la mesure de TSH seule est limitée en particulier pendant la phase précoce de traitement de l'hypothyroïdie congénitale (42, 51).

Bakker et al. rejoignent notre opinion favorisant comme critère le dosage de T4L plasmatique (42).

2) Conséquences potentielles du traitement substitutif de l'hypothyroïdie congénitale

a. Insuffisance thérapeutique :

L'objectif final du traitement substitutif de l'hypothyroïdie congénitale est l'amélioration du devenir neurocognitif à court et à long terme des enfants atteints. Nous avons largement discuté dans l'introduction (paragraphe A2) l'influence de la dose et du délai d'institution du traitement et surtout du délai de normalisation de la concentration plasmatique de T4L sur le pronostic psycho-intellectuel, notamment d'après les travaux de Selva et al. (10), de Bongers-Schokking et al. (11), bien que cette affirmation ait été mise en doute par la pratique de tests intellectuels et psycho-moteurs en période adulte par Kempers et al. (9).

Dans ce contexte se pose le problème du choix de la posologie initiale de l-thyroxine, forte ou faible : dans une méta-analyse de 2009, appartenant à la base Cochrane, sur 13 études de la littérature, Ng et al. n'en retiennent qu'une seule correctement randomisée. Celle-ci montre que, malgré une normalisation plus rapide de la concentration plasmatique de T4L, le score intellectuel global est identique dans les deux groupes, mais le score d'intelligence verbale et de performance est plus élevé dans le groupe ayant reçu les plus fortes posologies. D'après ces auteurs, un seul essai est insuffisant pour en tirer une conclusion et la dose initiale de traitement pour donner un résultat optimal en terme de développement intellectuel reste, de manière regrettable, un problème partiellement irrésolu (52, 35, 10).

Les améliorations récentes de la prise en charge initiale des patients atteints d'hypothyroïdie congénitale ont permis une amélioration importante du devenir neurocognitif de ces enfants.

Actuellement le QI de ces patients est dans la gamme normale dans l'enfance, mais il est toujours abaissé de plusieurs points par rapport à celui d'enfants du même âge sains composant un groupe contrôle ; cette différence persiste à l'âge de 14 ans, en comparaison avec un groupe contrôle d'adolescents sains (13, 11, 18).

Plusieurs hypothèses existent pour expliquer le maintien de cet écart de QI :

- la sévérité de l'hypothyroïdie pendant la période fœtale, responsable de dommages neuronaux irréversibles.
- une prise en charge initiale non optimale, du fait du retard à l'initiation du traitement et/ou de l'inadéquation de la dose initiale.
- une pathologie moléculaire, affectant simultanément le développement thyroïdien et celui du cerveau. Ceci a été démontré pour les patients présentant une mutation des gènes FOXE1 et NKX2-1. On comprend que dans ces cas, l'optimisation du traitement ne parvienne pas à prévenir les séquelles neurologiques de l'hypothyroïdie congénitale (3).

En plus de ces facteurs, le bas niveau socio-économique constitue un facteur de risque additionnel. Il faudrait pouvoir repérer ces enfants à risque et leur proposer un programme de prise en charge incluant dès la petite enfance une stimulation intellectuelle avec un suivi personnalisé. Une surveillance rapprochée, la détection précoce des retards de développement et des programmes d'intervention sont particulièrement importants pour ce sous-groupe spécifique d'enfants atteints d'hypothyroïdie congénitale (13).

b. Surdosage

L'utilisation de doses initiales élevées de l-thyroxine est controversée car rapportée comme étant associée à des problèmes comportementaux, de faibles capacités visuelles et motrices et de raisonnement numérique (52, 44).

Dans une cohorte suisse, une forte dose initiale de l-thyroxine de 14,9 µg/kg/j résultait en une baisse de 9 points du score du QI global chez des adolescents de 14 ans présentant une hypothyroïdie dépistée en période néonatale comparé à un groupe contrôle d'enfants sains du même âge (3, 13). L'évolution vers un retard intellectuel et une craniosténose a été signalée chez les enfants atteints d'une maladie de Basedow transmise par leur mère insuffisamment traitée (53). De même, un surdosage prolongé en l-thyroxine peut conduire à une craniosténose précoce et des problèmes d'humeur et d'attention (22, 44).

Des études expérimentales dans l'espèce murine ont montré que la maturation physique et neurologique initiale peut être avancée par des périodes prolongées de fortes concentrations de T4 dans la période postnatale, causées par une thyrotoxicose néonatale ou un surdosage sévère. Cette accélération n'est pas pour autant favorable car le nombre de neurones, d'oligodendrocytes, et de fibres neuronales dans des aires spécifiques s'en trouve réduit et elle s'accompagne de défauts de myélinisation et, au plan de l'observation, des troubles comportementaux (11).

En retournant vers l'espèce humaine, une corrélation est observée entre les indices de surdosage, et non de sous-dosage, et des degrés d'anxiété et d'inattention (15, 54). L'étude de 1996 de Rovet et al. retrouve que l'élévation de la concentration plasmatique de T4 est le facteur prédictif le plus puissant de troubles de l'attention, surtout si elle est combinée à une

élévation de la concentration de TSH. D'après ces auteurs, les hormones thyroïdiennes joueraient un rôle dans la régulation neurochimique de l'attention, mais sans que le mécanisme exact n'en soit vraiment clair (44).

Une revue systématique de Hrytsiuk et al. retrouve 2 études de Rovet et Ehrlich, en 1995 et 2000, montrant selon un niveau faible de preuves, l'augmentation des troubles du comportement chez les enfants âgés de 9 ans et 12 ans ayant reçu de fortes doses initiales de l-thyroxine, c'est-à-dire supérieures à 7,7 µg/kg/j en comparaison avec ceux ayant reçu de plus faibles doses. La même cohorte quelques années plus tard rapporte significativement plus de problèmes comportementaux internes et externes dans le groupe forte dose (27, 55, 56). Cependant, ne s'agissant pas d'études randomisées, on peut craindre l'interférence de facteurs de confusion, comme la sévérité initiale de l'hypothyroïdie. L'étude d'Alvarez et al. montre une relation inverse entre le niveau de vigilance à l'âge scolaire et le nombre d'épisodes de surdosage pendant les six premiers mois de vie, sans interaction avec le genre ni l'étiologie. Des épisodes de surdosage ultérieurs seraient un facteur de risque de déficit de vigilance, plutôt que la dose initiale de l-thyroxine (17).

Cependant, certaines études s'inscrivent contre la notion d'une neurotoxicité de fortes concentrations plasmatique de T4L : Oerbeck et al. ne trouvent pas d'effet indésirable sur le niveau de compétences cognitives de plus hautes posologies de l-thyroxine pendant la période néonatale et l'enfance précoce, selon l'évaluation au stade de jeune adulte. Cependant la barre discriminante de 7,8 µg/kg/j n'était pas très élevée et seulement 12 patients sur 49 recevaient une dose > 10 µg/kg/j (57).

De même, au Canada, Dubuis et al. ont montré que des enfants atteints d'hypothyroïdie sévère, estimée selon la surface d'ossification du genou, traités par de fortes doses de l-thyroxine

(12,1 µg/kg/j), induisant des concentrations très élevées de T4L plasmatiques (moyenne de 40 à 45 pmol/l) – mais non de T3L – présentaient à 18 mois un coefficient de développement identique à celui des patients ayant une atteinte moins sévère, avec une surface épiphysaire du genou supérieure à 0,05 cm² (16). Dans cette étude également des facteurs de confusion interfèrent, la sévérité initiale de la maladie et la posologie de l-thyroxine étant interdépendante

CONCLUSION

Limites de l'étude

La principale limite de cette étude est l'absence d'évaluation neurocognitive et développementale des sujets inclus. En effet l'objectif réel de l'amélioration de la prise en charge initiale des patients présentant une hypothyroïdie congénitale est l'amélioration de leur développement psychomoteur et cognitif.

En outre, l'analyse est rétrospective, mais avec des données ayant été remplies prospectivement (fiches de dépistage, courriers de consultation), et avec des vérifications auprès de plusieurs sources quand cela était possible.

De nombreuses données sont manquantes malgré l'étude des dossiers de l'Association Régionale de Dépistage, des courriers de consultation et parfois des dossiers archivés. Ces données correspondent principalement à des patients n'ayant pas été reçus au CHRU de Lille le jour de la confirmation ou lors du premier contrôle. Plusieurs prélèvements sanguins réalisés lors des consultations étaient en quantité insuffisante pour la réalisation des dosages sanguins de TSH, T4L et T3L.

Sur les 106 patients inclus, 72 avaient un résultat de concentration plasmatique de T4L après 10 à 19 jours de traitement. Pour 75 % d'entre eux (soit 54 patients) ce dosage avait été réalisé au laboratoire du CHRU de Lille. Il existait 6 autres laboratoires ayant réalisé les dosages sanguins de T4L et TSH aux alentours du 15^{ème} jour de traitement, ce qui nuisait à l'homogénéité des données.

La limitation numérique de l'échantillonnage, 106 patients inclus, 72 avec des résultats du critère d'efficacité, est également une limite de cette étude. En outre, les recommandations pour le Nord-Pas-de-Calais n'ont pas été suivies par certains médecins d'hôpitaux généraux, ce qui est une source supplémentaire d'hétérogénéité, mais permet également d'explorer les effets d'une large gamme de posologie de l-thyroxine.

Déductions thérapeutiques :

Pour améliorer le devenir neuro-développemental des nouveau-nés atteints d'hypothyroïdie congénitale, il faut normaliser le plus rapidement possible les concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes. Le traitement par l-thyroxine doit être administré le plus précocement possible, avant quinze jours de vie. La dose initiale de traitement est la seule variable ayant une influence significative sur le dosage sanguin de T4L lors du premier contrôle sous traitement.

Ce traitement oscille entre deux risques, celui du sous-dosage et celui du surdosage, sans que la littérature ne permette de trancher sur lequel est le plus grave. On est donc réduit à préconiser, quelque soit la sévérité initiale de la maladie, une dose unique, de l'ordre de 8,2 µg/kg/j, non éloignée des doses actuellement recommandées en France. La médiocrité de l'aire sous la courbe ROC de sensibilité et de spécificité vis-à-vis de la concentration plasmatique de la thyroxine libre après 15 jours de traitement explique la fréquence des doses non adaptées. Ces doses seront d'ailleurs corrigées à partir du 15^{ème} jour de traitement. Elles sont moindres que celles préconisées pour les formes les plus sévères en France et systématiquement dans d'autres pays, notamment aux USA. Il n'est pas exclu que des différences de biodisponibilité de la l-thyroxine à l'étranger interviennent dans les observations motivant ces différences de doses recommandées.

Annexe 1

Lexique des abréviations utilisées :

AFDPHE :	Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant
AIT :	Apical Iodide Transporter
CNAM :	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
DIT :	di-iodotyrosine
ESPE :	Société Européenne d'Endocrinologie Pédiatrique
H2O2 :	peroxyde d'hydrogène
J0 :	Jour de la première consultation, pour confirmation du diagnostic d'hypothyroïdie congénitale
J15 :	Jour de la consultation de contrôle après 10 à 19 jours de traitement, soit approximativement 15 jours de traitement
L-T4 = l-thyroxine :	lévothyroxine
MIT :	mono-iodotyrosine
mUI/l :	milliunité internationale par litre
NIS :	symporteur sodium iodure
pmol/l :	picomoles par litre
QI :	Quotient Intellectuel
SA :	semaine d'aménorrhées
T4 :	tétra-iodothyronie ou thyroxine
T4L :	thyroxine libre
T3 :	tri-iodothyronine
T3L :	tri-iodothyronine libre
TPO :	thyroperoxydase
TSH :	thyrotropine ou Thyroid Stimulating Hormone
Ttt :	traitement
µg/kg/j :	microgramme par kilogramme par jour

Références bibliographiques

1. Carranza D, Van Vliet G, Polak M. Hypothyroïdie congénitale. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2006 Sep;67(4):295-302.
2. Ryndak-Swiercz A. Ontogénèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde. In: Wemeau JL. *Les maladies de la thyroïde*. Paris: Elsevier Masson; 2010. p. 3-10.
3. Grüters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Feb;8(2):104-13.
4. Rovet JF. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ? *Pediatrics*. 2005 Jan;115:52-57.
5. Rovet JF. Congenital hypothyroidism: an analysis of persisting deficits and associated factors. *Child Neuropsychol*. 2002;8:150-162.
6. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waitsbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999;341:549-555.
7. Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, Rakeman MA, Zhang ML, O'Donnell K, Ma T, Amette K, DeLong N, DeLong GR. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med*. 1994;331:1739-1744.
8. Boileau P, Bain P, Rives S, Toublanc JE. Earlier onset of treatment or increment in LT4 dose in screened congenital hypothyroidism: which as the more important factor for IQ at 7 years? *Horm Res*. 2004;6:228-233.
9. Kempers MJ, Van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden MW, Kooistra L, Wiedijk BM, Faber I, Last BF, de Vijlder JJ, Grootenhuis MA, Vulsma T. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Feb;91(2):418-24.
10. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr*. 2005 Dec;147(6):775-80.
11. Bongers-Schokking JJ, De Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2005 Dec;147(6):768-74.

12. Léger J, Ecosse E, Roussey M, Lanoë JL, Larroque B; French Congenital Hypothyroidism Study Group. Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1771-82.
13. Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, Torresani T, Lang-Muritano M, Jenni OG, Largo RH, Latal B. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatr Res.* 2009 Feb;65(2):242-8.
14. Léger J, Larroque B, Norton J; Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. Influence of severity of congenital hypothyroidism and adequacy of treatment on school achievement in young adolescents: a population-based cohort study. *Acta Paediatr.* 2001 Nov;90(11):1249-56.
15. Rovet JF. In search of the optimal therapy for congenital hypothyroidism [editorial]. *J Pediatr.* 2004 Jun;144(6):698-700.
16. Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CL, Dussault JH, Van Vliet G. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Jan;81(1):222-7.
17. Alvarez M, Iglesias Fernández C, Rodríguez Sánchez A, Dulín Lñiguez E, Rodríguez Arnao MD. Episodes of overtreatment during the first six months in children with congenital hypothyroidism and their relationships with sustained attention and inhibitory control at school age. *Horm Res Paediatr.* 2010 Apr 16;74(2):114-20.
18. Rovet JF. Long-term neuropsychological sequelae of early-treated congenital hypothyroidism: effects in adolescence. *Acta Paediatr Suppl.* 1999 Dec;88(432):88-95.
19. Gourdon J, Clos J, Coste C, Dainat J, Legrand J. Comparative effects of hypothyroidism, hyperthyroidism and undernutrition on the protein and nucleic acid contents of the cerebellum in the young rat. *J Neurochem.* 1973;21:861-871.
20. Lavado-Autric R, Ausó E, García-Velasco JV, Arufe Mdel C, Escobar del Rey F, Berbel P, Morreale de Escobar G. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest.* 2003;111:1073-1082.
21. Berbel P, Navarro D, Ausó E, Varea E, Rodríguez AE, Ballesta JJ, Salinas M, Flores E, Faura CC, Morreale de Escobar G. Role of late maternal thyroid hormones in cerebral cortex development: an experimental model for human prematurity. *Cereb Cortex.* 2010;20:1462-1475.

22. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):2959-67.
23. Dhondt JL, Farriaux JP. La fabuleuse histoire du dépistage néonatal. *Ann Biol Clin (Paris).* 2000 May-Jun;58(3):267-76.
24. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology. Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. *Horm Res.* 1999;52(1):49-52.
25. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab.* 2007 Jul;91(3):268-77.
26. Hinton CF, Harris KB, Borgfeld L, Drummond-Borg M, Eaton R, Lorey F, Therrell BL, Wallace J, Pass KA. Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas. *Pediatrics.* 2010 May;125 Suppl 2:S37-47.
27. Hrytsiuk I, Gilbert R, Logan S, Pindoria S, Brook CG. Starting dose of levothyroxine for the treatment of congenital hypothyroidism: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002 May;156(5):485-91.
28. Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli G, Corbelli E, Balsamo A, Bal M, Gualandi S. Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine?. *Pediatrics.* 2003 May;111(5):1055-60.
29. Bolk N, Visser TJ, Kalsbeek A, Van Domburg RT, Berghout A. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol.* 2007 Jan;66(1):43-8.
30. Mann NP. Congenital hypothyroidism – what’s new?. *Paediatr Child Health.* 2011 July;21(7):295-300.
31. Mathai S, Cutfield WS, Gunn AJ, Webster D, Jefferies C, Robinson E, Hofman P. A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Jul;69(1):142-7.
32. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006 Jun;117(6):2290-303.

33. Touati G, Léger J, Czernichow P. Hypothyroïdie congénitale : stratégie thérapeutique à la phase précoce du traitement. *Arch Fr Pédiatr.* 1991 Aug-Sep;48(7):461-5.
34. Touati G, Léger J, Toublanc JE, Farriaux JP, Stuckens C, Ponte C, David M, Rochiccioli P, Porquet D, Czernichow P. A thyroxine dosage of 8 µg/kg per day is appropriate for the initial treatment of the majority of infants with congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr.* 1997 Feb;156(2):94-8.
35. Selva KA, Mandel SH, Rien L, Sesser D, Miyahira R, Skeels M, Nelson JC, LaFranchi SH. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2002 Dec;141(6):786-92.
36. Toublanc JE, Rives S, Acosta A, Chicaud J. Développement psychomoteur et intellectuel chez 52 enfants porteurs d'une hypothyroïdie congénitale dépistée à la naissance. Facteurs susceptibles d'avoir un effet sur le pronostic. *Arch Fr Pédiatr.* 1990;47:191-195.
37. Virtanen M, Perheentupa J. Bone age at birth; method and effect of hypothyroidism. *Acta Paediatr Scand.* 1989 May;78(3):412-8.
38. Sham PC, Curtis D. Monte Carlo tests for associations between disease and alleles at highly polymorphic loci. *Ann Hum Genet.* 1995 Jan;59(1):97-105.
39. Chrétien P. Les biomarqueurs : analyse critique des tests biologiques. *Rev Rhum.* 2011 Oct;78 Suppl 4:S157-160.
40. Delacour H, Servonnet A, Perrot A, Vigezzi JF, Ramirez JM. La courbe ROC (receiver operating characteristic) : principes et principales applications en biologie clinique. *Ann Biol Clin (Paris).* 2005 Mar-Apr;63(2):145-54.
41. Hashemipour M, Dehkordi EH, Hovsepian S, Amini M, Hosseiny L. Outcome of congenitally hypothyroid screening program in isfahan: iran from prevention to treatment. *Int J Prev Med.* 2010 Spring;1(2):92-7.
42. Bakker B, Kempers MJ, De Vijlder JJ, Van Tijn DA, Wiedijk BM, Van Bruggen M, Vulsma T. Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 Oct;57(4):529-537.
43. Nair PS, Sobhakumar S, Kailas L. Diagnostic re-evaluation of children with congenital hypothyroidism. *Indian Pediatr.* 2010 Sep;47(9):757-60.
44. Rovet J, Alvarez M. Thyroid hormone and attention in congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1996 Jan-Feb;9(1):63-6.

45. LaFranchi SH. Should the levothyroxine starting dose be tailored to disease severity in neonates with congenital hypothyroidism?. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008 Dec;4(12):658-9.
46. Soldin SJ, Cheng LL, Lam LY, Werner A, Le AD, Soldin OP. Comparison of FT4 with log TSH on the Abbott Architect ci8200: Pediatric reference intervals for free thyroxine and thyroid-stimulating hormone. *Clin Chim Acta.* 2010 Feb;411(3-4):250-252.
47. Djemli A, Van Vliet G, Belgoudi J, Lambert M, Delvin EE. Reference intervals for free thyroxine, total triiodothyronine, thyrotropin and thyroglobulin for Quebec newborns, children and teenagers. *Clin Biochem.* 2004 Apr;37(4):328-330.
48. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012;379:1142-1154.
49. Weill J, Debruxelles P, Fulla Y, Dubois G, Ponté C. Traitement de l'hypothyroïdie primaire de l'enfant par des extraits thyroïdiens. *Arch Fr Pédiatr.* 1980;37:29-34.
50. Fatourechi V, Gharib H, Scheithauer BW, Meybody NA, Gharib M. Pituitary thyrotropic adenoma associated with congenital hypothyroidism. Report of two cases. *Am J Med.* 1984; 76: 725-758.
51. Raza J, Hindmarsh PC, Brook CG. Factors involved in the rate of fall of thyroid stimulating hormone in treated hypothyroidism. *Arch Dis Child.* 1997 Dec;77(6):526-527.
52. Ng SM, Anand D, Weindling AM. High versus low dose of initial thyroid hormone replacement for congenital hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):N°CD006972.
53. Daneman D, Howard NJ. Neonatal thyrotoxicosis: intellectual impairment and craniosynostosis in later years. *J Pediatr.* 1980; 97 :257-259.
54. Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, Huot C, Robaey P, Van Vliet G. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J Pediatr.* 2004 Jun;144(6):747-52.
55. Rovet JF, Ehrlich RM. Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 1995 Mar;126(3):380-6.
56. Rovet JF, Ehrlich R. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2000 Mar;105(3):515-22.

57. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: no adverse effects of high dose thyroxine treatment on adult memory, attention, and behaviour. *Arch Dis Child*. 2005 Feb;90(2):132-7.

AUTEUR : Sechter - Mavel

Claire

Date de Soutenance : 15 Mai 2012

Titre de la Thèse : Evaluation du traitement substitutif initial de l'hypothyroïdie congénitale primaire dans la région Nord-Pas-de-Calais

Thèse, Médecine, Lille,

Cadre de classement : DES de Pédiatrie

Mots-clés : Hypothyroïdie - congénitale - lévothyroxine - thyroxine libre - traitement substitutif - dose optimale – dépistage – Guthrie – néonatal – surdosage – hyperthyroïdie – hormones thyroïdiennes – TSH - développement neurocognitif - Nord-Pas-de-Calais.

Résumé :

Contexte: Diverses recommandations françaises ou internationales ont été émises pour le traitement initial de l'hypothyroïdie congénitale primaire, mais peu de validations existent. Le protocole régional adapte la dose de l-thyroxine à la sévérité de la maladie initiale, évaluée par le retard de maturation osseuse au diagnostic.

Méthode: 106 nouveau-nés à terme dépistés pour l'hypothyroïdie congénitale primaire d'après le « Guthrie » et confirmés d'après les dosages de thyroxine libre et de TSH plasmatiques étaient inclus. Ils étaient traités par l-thyroxine (6,3 à 11,8 µg/kg/j, médiane à 8,3 µg/kg/j) et réévalués par la concentration plasmatique de T4L après 10 à 19 jours de traitement.

Résultats: Les concentrations plasmatiques de T4L réalisées au 1^{er} contrôle sont très dispersées. Leur moyenne (26,67 pmol/L) est élevée. 49 % des patients présentent une concentration plasmatique de T4L au 15^{ème} jour de traitement supérieure aux normes (12-25 pmol/l). Les études de corrélations multivariées montrent que la dose de l-thyroxine initiale est le seul paramètre prédictif indépendant de la concentration plasmatique de T4L à J15 ($p < 0,0001$), mais avec une forte dispersion. Il n'existe aucune corrélation significative entre cette concentration à J15 et les paramètres initiaux: étiologie, nombre de points d'ossification, TSH au dépistage, concentration plasmatique de T4L et de TSH à J0. La courbe ROC montre que la combinaison optimale de sensibilité et de spécificité pour normaliser la concentration plasmatique de T4L après 15 jours de traitement est obtenue par une dose de 8,2 µg/kg/j, mais avec une aire sous la courbe médiocre (0,69). La concentration plasmatique de TSH après 15 jours de traitement n'est pas corrélée significativement ($p=0,109$) avec la dose initiale de l-thyroxine (en µg/kg/j) et reste anormalement élevée (> 5 mUI/l) pour 77,3 % des patients. A 1 mois, 39,7 % de patients gardent une TSH > 10 mUI/l.

Conclusions: Une dose initiale unique de l-thyroxine, de l'ordre de 8,2 µg/kg/j (proche de la dose recommandée en France) est optimale pour normaliser T4L à J15 de traitement. Elle entraîne cependant inévitablement des surdosages dont la pertinence clinique est discutée. Aucun facteur étiologique, clinique, radiologique ou biologique ne permet de la moduler. La TSH plasmatique semble un paramètre inadéquat pour la surveillance initiale du traitement.

Composition du Jury :

Président : Professeur Wemeau

**Asseseurs : Professeur Martinot
Professeur Farriaux
Docteur D'Herbomez
Docteur Gueorguieva
Docteur Weill**