



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Le test au perchlorate est-il incontournable dans le bilan étiologique de l'hypothyroïdie congénitale? Recherche de facteurs prédictifs de positivité du test.

Présentée et soutenue publiquement le 24 mai 2016 à 14h
Au Pôle Recherche

Par Alexandre LEGENDRE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur HUGLO Damien

Assesseurs :

Madame le Professeur VANTYGHEM Marie Christine

Madame le Docteur D'HERBOMEZ Michèle

Madame le Docteur CARTIGNY Maryse

Directrice de Thèse :

Madame le Docteur LAHOUSSE Hélène

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ACTH	Adrénocorticotrophine
AIT	Apical Iodide Transporter
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ASC	Aire Sous la Courbe
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
DIT	Di-iodotyrosine
DS	Déviation standard
HC	Hypothyroïdie congénitale
HT	Hormones thyroïdiennes
keV	Kilo électron-volt
Max	Maximum
Min	Minimum
MIT	Mono-iodotyrosine
Moy	Moyenne
NIS	Natrium Iodide Symporter
SA	Semaine d'aménorrhée
T3	Triiodothyronine
T4	Thyroxine
TG	Thyroglobuline
TODI	Trouble d'organification des iodures
TPO	Thyropoxydase
TSH	Thyroid Stimulating Hormone

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
I. Généralités	2
A. Rappels	2
B. Embryologie	2
C. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	3
1. Captation des iodures	3
2. Transport apical de l'iode	3
3. Organification des iodures.....	3
4. Internalisation de la thyroglobuline et libération des hormones thyroïdiennes	4
II. Epidémiologie	5
A. Etiologies des hypothyroïdies définitives	5
1. Causes primaires	5
2. Causes centrales.....	6
3. Causes périphériques	6
B. Etiologies des causes transitoires	7
III. Physiopathologie de l'hypothyroïdie congénitale	8
IV. Signes cliniques.....	11
V. Dépistage et traitement.....	13
A. Dépistage	13
B. Traitement et suivi	15
VI. Bilan étiologique initial	17
A. Examen hors imagerie thyroïdienne	18
B. Examen d'imagerie thyroïdienne	19
1. Echographie	20
2. Scintigraphie.....	21
Objectifs de l'étude	30
Matériels et méthodes.....	31
I. Type d'étude et population initiale.....	31
II. Protocole scintigraphique.....	31
III. Méthodologie et recueil de l'information	35
IV. Analyse statistique.....	37
Résultats	38
I. Recherche de facteurs prédictifs du résultat du test au perchlorate	39
A. Etudes des paramètres en fonction du résultat positif ou négatif du test au perchlorate	42
1. Le sexe.....	42
2. La TSH au Guthrie	43
3. La surface thyroïdienne	45
4. Le taux de fixation à 5h en gamma caméra	47
B. Etudes des paramètres en fonction de la positivité du test au perchlorate avec 2 sous-groupes de test positif.....	50
1. Le sexe.....	50
2. La TSH au Guthrie	51

3.	La surface thyroïdienne	52
4.	Le taux de fixation à 5h en gamma caméra	53
II.	Recherche de facteurs prédictifs du caractère définitif de l'HC.....	54
A.	Analyse globale	54
1.	La population.....	54
2.	Aspect scintigraphique	55
B.	Caractère définitif ou transitoire de l'HC	58
1.	Le sexe.....	60
2.	La TSH au Guthrie	61
3.	La TSH en Hôpital de jour	65
4.	Aspect Scintigraphique.....	67
5.	La surface thyroïdienne	68
6.	Le taux de fixation à 5h en gamma caméra	70
7.	Résultat du test au perchlorate.....	71
8.	Variation du taux de fixation après le test au perchlorate	72
III.	Comparaison du taux de TSH entre les différentes étiologies à 2 ans.....	75
	Discussion	77
	Conclusion.....	90
	Références bibliographiques	91
	Annexes	96
	Annexe 1 : Représentation schématique des étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	96
	Annexe 2 : Etiologies de l'hypothyroïdie congénitale	97
	Annexe 3 : Tableau des principales étiologies de l'hypothyroïdie en fonction de leur aspect scintigraphique et échographique	98
	Annexe 4 : Exemples de contourages thyroïdiens	99

RESUME

Contexte : L'hypothyroïdie congénitale (HC) est la principale cause évitable de retard mental. La scintigraphie thyroïdienne est un examen de référence dans la classification étiologique des HC, complétée par le test au perchlorate quand la glande est en place. Le perchlorate de sodium (IRENAT*) fait l'objet d'une ATU depuis 2012. Notre étude a recherché des facteurs prédictifs du résultat du test au perchlorate ainsi que ses apports pronostiques sur le caractère définitif ou transitoire de l'HC.

Méthodes : 201 enfants ont eu une scintigraphie thyroïdienne à l'hôpital Roger Salengro de Lille entre janvier 2004 et mars 2015 pour l'exploration d'une hypothyroïdie congénitale. Parmi eux 48 ont eu un test au perchlorate dans leurs 30 premiers jours. Les facteurs pré-tests étudiés étaient les suivants : le sexe, la TSH au Guthrie, la surface thyroïdienne et le taux de fixation à la gamma caméra à 5h (TF5H). Le caractère définitif ou transitoire de l'hypothyroïdie étaient connus chez 114 patients de notre cohorte qui ont eu une scintigraphie dans les 30 premiers jours.

Résultats : Sur les 48 tests au perchlorate réalisés, 30 étaient négatifs (62%) et 18 positifs (38%). La surface estimée en mm² sur l'image scintigraphique était statistiquement plus élevée dans le groupe avec un test positif ($p < 0,0001$) que dans le groupe négatif. Cette variable prétest permettait de classer correctement 40% des patients. Le sexe, la TSH au Guthrie et le TF5H n'étaient pas prédictifs du résultat du test au perchlorate. Sur les 114 patients avec un recul de 2 ans, 100 avaient une hypothyroïdie définitive (88%) et 14 une hypothyroïdie transitoire (12%). La TSH au Guthrie ainsi que le pourcentage de diminution du taux de fixation pour les patients avec une glande en place ayant eu un test au perchlorate était significativement plus élevé dans le groupe des hypothyroïdiens définitifs respectivement $p < 0,0001$ et $p = 0,02$.

Conclusion : La surface thyroïdienne en mm² est un facteur corrélé au résultat du test au perchlorate, néanmoins la zone de recouvrement des valeurs est importante. On ne peut se passer du test au perchlorate dès que la glande est en place et avec un taux de fixation suffisant.

INTRODUCTION

I. Généralités

L'hypothyroïdie congénitale est une affection rare mais dont le dépistage de masse et le traitement précoce sont efficaces sur le développement de l'enfant. La scintigraphie thyroïdienne a pour but de définir l'étiologie de cette pathologie. Elle peut dans certains cas être complétée par un test de chasse des iodures par le perchlorate.

A. Rappels

La thyroïde est une glande endocrine située à la face antérieure du cou, en regard des deuxième et troisième anneaux trachéaux. Elle est constituée de deux lobes latéraux réunis par un isthme.

Deux types de cellules constituent le tissu thyroïdien :

- Les cellules folliculaires (thyrocytes) représentant 99% du contingent cellulaire dont le rôle est de produire les hormones thyroïdiennes et la thyroglobuline.
- Les cellules parafolliculaires ou cellules C (1% du contingent) dont le rôle est de produire la calcitonine.

B. Embryologie

La thyroïde apparaît au cours de la troisième semaine de développement embryonnaire, sous la forme d'un épaissement endodermique du plancher du pharynx embryonnaire. C'est de ce contingent endodermique que vont dériver les cellules folliculaires

Par la suite et sous l'effet de l'allongement du cou, la thyroïde subit une migration caudale selon le trajet représenté par l'axe thyroïdienne, elle augmente de taille, acquiert sa forme bilobée et prend sa place définitive à la face antérieure du cou.

Lors de la septième semaine de développement embryonnaire, vient s'ajouter, au contingent endodermique, un contingent de cellules neuroectodermiques, à l'origine des cellules C.

La thyroïde fœtale est fonctionnelle à partir de la onzième semaine de développement embryonnaire.

C. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

Le follicule thyroïdien est constitué d'une assise de cellules folliculaires qui s'organisent sous forme sphérique avec au centre la substance colloïde riche en thyroglobuline. Le thyrocyte possède deux pôles, le pôle basal en contact avec la circulation sanguine et le pôle apical en rapport avec la colloïde.

L'iode est l'élément indispensable à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, qui se déroule en plusieurs étapes : schéma en **Annexe 1** (1).

1. Captation des iodures

La captation se fait à l'aide d'un transporteur protéique situé au pôle basal du thyrocyte : le NIS (Natrium Iodide Symporter). C'est un mécanisme de transport actif ATPase dépendant, réversible, saturable et non sélectif.

Le perchlorate et le pertéchnétate utilisent le même système de transport.

2. Transport apical de l'iode

Le transport de l'iodure vers la colloïde est médié par 2 protéines principales:

- La pendrine
- L'AIT (Apical Iodide Transporter)

3. Organification des iodures

Dans la colloïde, les ions iodures sont oxydés en ions libres et incorporés à la thyroglobuline sous l'effet de la thyroperoxydase (TPO) et au système générateur d'H₂O₂ généré par le système DUOX2/DUOXA2. L'iodation de certains résidus tyrosines présents en grande quantité dans la thyroglobuline permet la formation de iodo-tyrosines : mono-iodotyrosine (MIT) et di-iodotyrosine (DIT). Le couplage oxydatif de deux molécules de DIT forme la thyroxine (T₄), alors qu'une molécule de DIT avec une molécule de MIT forme la triiodothyronine (T₃).

La TPO est l'enzyme primordiale pour la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, à la fois impliquée dans les étapes d'oxydation, d'organification et de couplage des iodotyrosines.

4. Internalisation de la thyroglobuline et libération des hormones thyroïdiennes

La thyroglobuline ainsi iodée est ensuite internalisée dans le thyrocyte par pinocytose formant des vésicules qui vont fusionner avec les lysosomes. L'action des enzymes lysosomiques permet la libération des hormones thyroïdiennes. Les HT sont ensuite excrétées dans la circulation générale en traversant la membrane basale via des transporteurs notamment MCT8. Les MIT et DIT sont quant à eux déiodisés par l'iodotyrosine dehalogenase (DEHAL1). Ceci permet la réutilisation de l'iodure au sein du thyrocyte. (1–3).

II. Epidémiologie

L'hypothyroïdie congénitale a une prévalence de 1/3000 à 1/4000 nouveau-nés en France et correspond à une production insuffisante d'hormones thyroïdiennes. C'est la principale cause évitable de retard mental et l'anomalie congénitale endocrinienne la plus fréquente dans les pays industrialisés. Elle peut être permanente, entraînant un traitement à vie, ou transitoire. L'HC semble plus répandue chez les nouveau-nés d'origine hispanique (4).

A. Etiologies des hypothyroïdies définitives

1. Causes primaires

Lorsque l'hypothyroïdie est permanente, dans les pays industrialisés, il s'agit dans 85 % des cas d'une anomalie du développement de la glande thyroïdienne appelée dysgénésie.

Ces dysgénésies regroupent :

- Les ectopies thyroïdiennes dûes à une anomalie de la migration thyroïdienne pendant la vie fœtale. Les ectopies représentent la majeure partie des dysgénésies de l'ordre de 75 % et sont le plus souvent uniques.

- Les agénésies thyroïdiennes (athyréoses) représentent environ 20%.

- Les hypoplasies et hémiagénésies sont beaucoup plus rares et représentent respectivement 5 % et < 1 %.

Les dysgénésies thyroïdiennes sont sporadiques dans 98% des cas.

Des gènes responsables ont toutefois été identifiés : TTF1, TTF2, PAX8 et du récepteur de la TSH (5).

Dans 15% des cas, il s'agit d'un trouble de l'hormonogénèse, la glande thyroïdienne étant en place.

Les anomalies pouvant se situer aux différentes étapes de la biosynthèse des HT :

- Anomalie du captage des iodures par mutation du gène du symporteur de l'iode (NIS).
- Anomalie de l'organification des iodures par mutation des gènes de la pendrine, de la TPO, ou système générateur d'H₂O₂ (DUOX2).
- Anomalie de la thyroglobuline (TG)
- Anomalie de la désiodation par mutation du gène DEHAL 1.

La dernière cause primaire beaucoup plus rare est l'état de résistance à la TSH par mutations inactivatrices du récepteur de la TSH.

2. Causes centrales

Les causes centrales d'HC sont rares environ 10 fois moins fréquentes que les causes primaires et se caractérisent par une TSH non élevée, s'associant dans la grande majorité des cas à d'autres déficits hormonaux. Elles sont représentées par les syndromes d'interruption de la tige hypophysaire et par les mutations inactivatrices du récepteur de la TRH, de facteurs de transcription impliqués dans la fonction de l'antéhypophysaire ou de la sous unité bêta de la TSH.

3. Causes périphériques

Les causes périphériques d'HC également rares sont représentées par les anomalies du transport des hormones thyroïdiennes à travers la membrane des cellules notamment neuronales (mutation MCT8) et l'état de résistance aux hormones thyroïdiennes (mutation TR bêta).

B. Etiologies des causes transitoires

Les étiologies d'HC transitoires sont représentées par :

- La carence materno-fœtale en iode, qui est la principale cause d'HC transitoire.
- La surcharge iodée par utilisation de désinfectant iodé (Bétadine) appliqué soit à la mère pendant la grossesse ou au moment de l'accouchement, soit au nouveau-né.
- Le passage transplacentaire d'anticorps bloquants anti récepteurs de la TSH et de traitements antithyroïdiens.
- La prématurité (<33 semaines d'aménorrhée) ((1–3,6–8).
- Une cause rare est la mutation hétérozygote inactivatrices de DUOX2 (9).

Les différentes étiologies sont résumées dans **l'annexe 2** (7).

III. Physiopathologie de l'hypothyroïdie congénitale

La principale conséquence de l'hypothyroïdie congénitale traitée tardivement est un retard mental irréversible.

Durant le 1^{er} trimestre de gestation, le fœtus est sous la dépendance des HT maternelles qui traversent la barrière placentaire et permettent de produire de la T3, qui est l'hormone active, dans le tissu cérébral fœtal (grâce à la présence précoce de la désiodase de type D2). De nombreuses études ont montré le rôle crucial des concentrations maternelles d'HT pour le bon développement neuro-intellectuel de l'enfant. Ainsi un taux de T4 à la limite inférieure de la normale, même en regard d'une TSH normale lors du 1^{er} trimestre de grossesse, conduit à un risque 5,8 fois supérieur de retard de développement à l'âge de 1 et 2 ans. (10,11).

Certaines études rapportent malgré un traitement substitutif précoce, des troubles psychomoteurs discrets persistant chez des adolescents comparativement à une population saine. Ces troubles prédominent chez les patients ayant une athyréose (12).

La précocité d'instauration du traitement substitutif semble être le facteur de meilleur pronostic intellectuel à long terme. Le pronostic intellectuel à 7 ans est meilleur si le traitement est débuté dans les deux premières semaines de vie (13).

Une étude allant dans ce sens s'est intéressée à l'influence de la dose initiale de L-Thyroxine. Les patients étaient divisés en 4 groupes en fonction de l'âge d'instauration du traitement (< ou \geq à 13 jours) et de la dose initiale (< ou \geq à 9,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$). Les résultats montrent d'une part que les patients hypothyroïdiens ont un score verbal inférieur au groupe témoin. D'autre part que le groupe ayant reçu le traitement après 13 jours et à « faible dose » a un score verbal nettement inférieur aux 3 autres groupes, notamment au groupe traité avant 13 jours avec « faible dose » sur les tests réalisés entre 5 ans et demi et 7 ans. Cette observation est en faveur du rôle primordial du traitement précoce, semblant plus important que la dose initiale.

Dans cette même étude les patients hypothyroïdiens avaient plus de problèmes de comportement, essentiellement une agressivité, des troubles visuo-moteurs et de concentration que le groupe témoin (14).

La sévérité de l'hypothyroïdie au diagnostic semble aussi être un facteur pronostic des performances intellectuelles ultérieures.

Ainsi les enfants présentant une athyréose, un taux initial faible de LT4 sanguin (≤ 53 nmol/L) ou un retard de maturation osseuse (absence des 2 points d'ossification fémoral distal et tibial proximal) auraient plus de risque d'entrée tardivement en classe de 6^{ème} que les enfants présentant des formes moins sévères (autres dysgénésies et glande en place notamment). La compliance au traitement serait inversement corrélée au retard scolaire, ainsi le nombre de contrôle de TSH > 15 mUI/L chez des patients traités par levothyrox (enfant sous-traité) augmente le risque de retard scolaire (15).

Cependant les surdosages en levothyrox dans les 6 premiers mois ne sont pas anodins et sont corrélés à une majoration des troubles de l'attention à l'âge de 9-10 ans.

Les premiers mois après la naissance semblent être d'une importance majeure dans le développement du système nerveux central. La myélinisation et la différenciation du télencéphale et du diencephale continuent jusqu'à 6 mois.

La densité synaptique est maximale à 4 mois puis elle diminue en raison de l'élimination concurrentielle permettant le raffinement des circuits neuronaux efficaces. Les épisodes de sur-traitement ou de sous-traitement au cours de cette période peuvent interférer avec ce processus.

Le « timing » étant un concept clé dans l'action des hormones thyroïdiennes car la maturation cérébrale n'est pas linéaire.

Les HT interviennent spécifiquement sur les zones cérébrales en développement, régulant ainsi le processus de différenciation spécifique des aires cérébrales (cervelet, hippocampes, lobes frontaux, cortex visuel) (16) et dans la formation des axones, des dendrites, de la myélinisation et de la synaptogénèse (10).

Au niveau du cortex cérébral, on a mis en évidence qu'une hypothyroïdie fœtale induite par une alimentation faible en iode associée ou non à l'administration de perchlorate de potassium, chez des rates enceintes, est responsable de troubles de la migration neuronale dans le cortex somato-sensoriel et l'hippocampe avec des localisations neuronales aberrantes (hétérotopies) dans la substance blanche (17). Ces mêmes conclusions sont également retrouvées, toujours chez le rat, après avoir induit une hypothyroïdie fœtale par thyroïdectomie maternelle (18).

Au niveau du cervelet, une hypothyroïdie fœtale induite par l'administration de propylthiouracile à la mère rate a pour conséquence une diminution de la densité cellulaire pendant les 3 premières semaines de vie (19).

Ces expérimentations sont en faveur d'un rôle important des HT maternelles et de leur transfert materno-fœtale dans le développement cérébral du fœtus.

IV. Signes cliniques

Seulement 1 à 4% des cas sont diagnostiqués cliniquement à la naissance. Typiquement il s'agit d'un nouveau-né post mature (> 42 SA), macrosome, présentant une ouverture de la fontanelle postérieure.

Lorsque que le diagnostic est confirmé par le dépistage, on peut trouver des signes très discrets dont la fréquence augmente avec la profondeur de l'hypothyroïdie et qui sont par ordre de fréquence chez les enfants les plus atteints :

- Un ictère prolongé
- Des difficultés à s'alimenter notamment lors de la succion
- Une léthargie
- Une hernie ombilicale
- Une macroglossie
- Une constipation
- Une peau froide, sèche et marbrée
- Une hypothermie
- Des pleurs rauques
- Un myxœdème
- Une hypotonie

Il est également décrit une ensellure nasale, une chevelure abondante, des cernes bleuâtres peri-narinaires et péri-buccales, des fontanelles très larges (en particulier la postérieure > 5mm) et une hypoactivité.

Il y a rarement un goitre palpable.

Si la cause de l'hypothyroïdie est centrale, on peut trouver en plus des signes précédents d'autres manifestations des déficits hormonaux associés tels : l'hypoglycémie, un micro pénis, une cryptorchidie et une cholestase. Ce sont en règle générale ces signes qui mènent au diagnostic (7,8).

Cavarzere.P et son équipe ont montré que les patients présentant une hypothyroïdie avec un trouble complet de l'organification (baisse > 90% de l'activité au test au perchlorate) présentaient plus fréquemment une prolongation de l'ictère, une

distension abdominale et une hypotonie que les patients présentant un trouble partiel de l'organification (baisse entre 10 et 90% de l'activité) (20).

8 à 10 % des nouveau-nés atteints d'hypothyroïdie congénitale ont des malformations associées, dans la moitié des cas cardiaques dont les plus communes sont la sténose de l'artère pulmonaire, les communications inter atriale et interventriculaire (21).

L'hypothyroïdie congénitale est également plus fréquente dans

- le syndrome de Down (trisomie 21) (22).
- le syndrome de Pendred, qui associe à l'hypothyroïdie une surdité de perception
- le syndrome de Bamforth-Lazarus (mutation TTF2) avec une atrésie des choanes, une fente palatine et des cheveux hérissés (4,9).

Radiologiquement on retrouve dans plus de 50% des cas une absence de noyau épiphysaire fémoral distal (4).

L'explication du retard des signes cliniques vient du fait qu'approximativement un tiers des hormones thyroïdiennes (LT4) du nouveau-né à terme est d'origine maternelle. La LT4 ayant une demi vie de 6 jours, on considère que les HT maternelles sont métabolisées en 3-4 semaines protégeant le nouveau-né et retardant l'expression clinique de la maladie (23).

Les conséquences majeures de l'absence de traitement précoce sur le pronostic intellectuel, l'existence d'un traitement simple et la discrétion des signes cliniques à la naissance ont justifié le dépistage biologique systématique de l'hypothyroïdie congénitale.

V. Dépistage et traitement

A. Dépistage

Le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale est réalisé lors du test de Guthrie. La première pathologie pour laquelle un dépistage néonatal a été envisagé est la phénylcétonurie, par Robert Guthrie, en 1963. La méthode consistait à prélever sur papier filtre du sang du nouveau-né pour réaliser le test. La phénylcétonurie se manifestant par un retard important des acquisitions psychomotrices si elle n'est pas traitée.

Ce premier modèle a permis d'établir les critères de justification d'un dépistage systématique : une pathologie fréquente, grave, difficilement reconnue cliniquement à la naissance, traitable, pour laquelle un marqueur est disponible avec une bonne sensibilité et spécificité par une méthode facile et peu coûteuse.

Le dépistage systématique de l'hypothyroïdie congénitale a été mis en place en France en 1978-1979 par l'association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant, à la suite du travail de JH. Dussault dans les années 1970 (24,25).

De nos jours, 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 et de la mucoviscidose. Le programme a été complété par un dépistage ciblé de la drépanocytose chez les enfants à risque. Le bilan au 25^{ème} anniversaire de l'Association française, en 1997, faisait état de 20 millions de bébés ayant bénéficié de ces dépistages et de 7 000 malades repérés et traités (26).

Il existe 2 stratégies de dépistage :

- le dosage initial de TSH
- le dosage initial de T4, et si le résultat est insuffisant, un dosage de TSH sur le même papier buvard, dit réflexe

Le dépistage par dosage initial de TSH est le plus répandu. Il a été choisi en France, comme dans de nombreux pays d'Europe, pour des raisons de facilité, de sensibilité et de coût. La faiblesse de cette méthode est qu'elle ne permet pas de détecter les formes centrales d'hypothyroïdie congénitale souvent plus sévères mais également plus rares. La sensibilité de la méthode TSH seule est de 97,5 % et la spécificité 99 % d'après les guidelines européens (27).

La méthode comportant le dosage initial de T4 dépiste également les hypothyroïdies hypothalamo-hypophysaires et est utilisée dans les programmes de dépistage nord-américains (28).

La méthode comportant le dosage de la T4, de la TSH pour les 20 % des valeurs les plus basses de T4 et la thyroid binding globulin (TBG) pour les 5 % des valeurs les plus faibles de T4 entraîne une sensibilité de 98 % et une spécificité de 99 % pour toute forme d'HC (27).

En France, le test est réalisé entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour de vie, par un prélèvement sanguin d'une goutte de sang au niveau du talon, ou par prélèvement sanguin veineux. Une goutte de sang est déposée sur un papier buvard et envoyée au centre de dépistage. Le test n'est pas réalisé juste après la naissance car il existe de manière physiologique un afflux de TSH dans les 24 premières heures qui suivent la coupure du cordon ombilical et qui peut donner des faux positifs (28).

Si le dosage de la TSH est supérieur aux normes du laboratoire et de la région, le clinicien est prévenu. A Lille, le seuil est fixé actuellement à 12 mUI/ml depuis mai 2014, contre 15 mUI/ml antérieurement.

Dans les cas de résultats limites, il faudra répéter les bilans.

Chez les nouveau-nés prématurés notamment avant 32 semaines d'aménorrhée, l'hypothyroïdie primaire transitoire est 15 fois plus fréquente que chez les nouveau-nés à terme, il est conseillé de répéter les dosages dans les premières semaines (6 semaines), la possibilité d'une élévation tardive de la TSH est possible.

Si un traitement par dopamine est administré, il est conseillé de répéter le dépistage après 7 à 14 jours de vie, la dopamine pouvant empêcher initialement l'ascension de la TSH (8,27).

Le seuil de TSH au dépistage a diminué ces dernières années, ce qui a conduit à poser plus de diagnostics d'hypothyroïdie congénitale. Mengreli et al ont montré qu'en abaissant le taux de 20 à 10 mUI/L, cela permettait d'augmenter de 28% le nombre de diagnostics d'HC (56 patients sur 200 avaient une TSH entre 10 et 20mUI/l) et que 40 des 47 (85,1%) patients réévalués par la suite présentaient une hypothyroïdie définitive (29).

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.

La confirmation du diagnostic par mesure dans le sang veineux de la TSH et des hormones thyroïdiennes peut être faite soit au laboratoire de dépistage, soit à l'hôpital. L'hypothyroïdie est confirmée si le taux plasmatique de T4 libre est abaissé et/ou de T3 libre en regard d'un taux élevé de TSH (hors cause centrale).

Dans tous les cas, l'enfant doit être adressé à un endocrino-pédiatre spécialisé pour assurer l'évaluation clinique, l'étiologie, le traitement et le suivi.

B. Traitement et suivi

Le traitement peut être débuté dès que le prélèvement de confirmation et les prélèvements à but étiologique (sans en attendre les résultats) sont réalisés.

L'European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) et l'American Academy of Pediatrics préconisent un traitement initial par *L-thyroxine* entre 10 et 15 microg/kg/j, selon la sévérité de l'hypothyroïdie (21,27).

L'objectif est de normaliser rapidement la fonction thyroïdienne (normalisation de la LT4 en moins d'une semaine et la TSH en 2 semaines) pour avoir un développement neuro intellectuel optimal. Une non normalisation de la T4 et de la TSH après 2 semaines de traitement peut entraîner une perte de 10 points de QI (23).

Quand le traitement est débuté, un suivi régulier est instauré dans l'optique d'un équilibre optimal du traitement pour un meilleur développement intellectuel.

L'enfant doit être examiné cliniquement à chaque consultation tous les 1 à 2 mois, et les dosages (TSH et T4) doivent être répétés aux fréquences suivantes :

- Entre 2 et 4 semaines après instauration du traitement
- Tous les 1 à 2 mois pendant les 6 premiers mois
- Tous les 3 à 4 mois entre 6 mois et 3 ans
- Tous les 6 mois à 1 an après 3 ans.
- 4 semaines après tout changement de posologie

L'objectif étant une croissance et un développement normal, une T4 dans les valeurs hautes de la normale et une TSH entre 0.5 et 2 mUI/L.

Il faut insister sur l'importance du traitement vis-à-vis des parents et repérer la non compliance (21).

A l'âge de 2-3 ans, si l'enfant reçoit toujours un traitement et que le bilan étiologique n'a pas pu être complet à la naissance ou lorsqu'il persiste un doute diagnostique notamment chez les patients avec une glande en place, on réalise un nouveau bilan après au mieux 4 semaines de sevrage en hormones thyroïdiennes. Ce bilan comprend un dosage de TSH et de la LT4 avant et après le sevrage. Le but est de savoir si l'hypothyroïdie persiste ou non après sevrage et conclure à son caractère définitif ou transitoire. L'hypothyroïdie est transitoire si les valeurs de TSH et T4 sont normales après l'arrêt du levothyrox et le traitement est alors interrompu. Un suivi sera tout de même mis en place afin de bien vérifier que l'euthyroïdie persiste. Si la TSH remonte (notamment au-dessus de 20 mUI/L) et la LT4 diminue après l'arrêt du traitement, l'hypothyroïdie est définitive, il est alors nécessaire de compléter le bilan (scintigraphie thyroïdienne, échographie, iodurie) et de reprendre le traitement (21,27)

L'arrêt du traitement pendant quelques semaines à cet âge est sans risque pour le développement cérébral ultérieur (7).

VI. Bilan étiologique initial

Quand le diagnostic est confirmé, il faut réaliser un bilan étiologique complet.

Connaître l'étiologie de l'HC n'est pas nécessaire pour l'introduction du traitement qui doit être la plus précoce possible, cependant ce bilan permet de renseigner sur le caractère définitif ou transitoire de l'HC. Il permet de repérer les formes les plus sévères afin d'adapter de façon optimale le traitement, le suivi et dans certains cas de proposer un conseil génétique (30,31).

En effet, les troubles intellectuels à long terme sont plus sévères chez les patients présentant une athyréose (12,32).

Les troubles de l'hormonosynthèse représentés par les mutations du symporteur NIS, de la TPO, de la pendrine, de la thyroglobuline et de la iodotyrosine deiodinase sont autosomiques récessifs. Il existe donc un risque de 25% de récurrence lors d'une grossesse ultérieure (6). Les mutations de DUOX2 et DUOXA2 peuvent être quant à elles autosomiques récessives ou dominantes (1).

Le Syndrome de Pendred dû à une mutation biallélique du gène de la pendrine (SLC26A2) situé sur le chromosome 7, associe surdité de perception, inconstamment goitre avec une hypothyroïdie et un test au perchlorate positif. Ce syndrome représente 4 à 10 % des surdités de l'enfance. La pendrine est un transporteur exprimé principalement dans l'oreille interne, le rein et la thyroïde (33,34).

Dans l'oreille interne, la pendrine est exprimée au niveau du canal et du sac endolymphatique. Elle agit comme échangeur de Cl^- et HCO_3^- et contribue à la régulation du pH et à l'homéostasie ionique de l'endolymphe. Une perte de fonction de la pendrine entraîne un hydrops du système endolymphatique, une acidification de l'endolymphe, la perte du potentiel endolymphatique et a pour conséquence une surdité.

Au niveau du rein la pendrine s'exprime au niveau des cellules des tubes collecteurs corticaux et des tubules contournés distaux. Elle sert d'échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. Toutefois, la perte d'action de la pendrine ne donne pas d'atteinte rénale.

Au niveau du thyrocyte, la pendrine est située au niveau du pôle apical du thyrocyte et permet le passage des iodures dans la colloïde (échangeur I⁻ / Cl⁻). Il existe une grande variabilité de l'expression thyroïdienne du syndrome de Pendred.

Dans une étude lilloise réalisée sur 19 patients présentant un syndrome de Pendred, 79% (15/19) présentaient un goitre avec une hypothyroïdie mais seulement 6/19 étaient congénitales (33).

A. Examen hors imagerie thyroïdienne

La première étape du bilan étiologique est l'interrogatoire à la recherche :

- D'antécédents thyroïdiens de la mère avec traitement éventuel pendant la grossesse
- D'antécédents familiaux d'hypothyroïdie notamment congénitale chez les frères et sœurs
- De prématurité
- D'exposition de produit contenant de l'iode durant la grossesse ou durant l'accouchement : antiseptique iodé (Bétadine), produit de contraste iodé.
- Un traitement par lithium ou iode radioactif

L'examen clinique de l'enfant recherche les signes précédemment décrits permettant d'apprécier la sévérité de l'hypothyroïdie et éventuellement d'orienter vers une hypothyroïdie syndromique associée à d'autres malformations.

Biologiquement et en plus des dosages sériques de TSH, T4L et T3L du nouveau-né et de la mère (6,7,23), on dosera :

- la thyroglobuline qui apparaît intéressante associée à la scintigraphie thyroïdienne. On conclura à une athyréose réelle en cas d'absence de fixation et de TG indosable ou vers une athyréose apparente si absence de fixation scintigraphique mais TG normale ou élevée orientant vers : une mutation inactivatrice de la TSH (absence de goitre), une mutation du symporteur NIS (goitre) ou un passage transplacentaire d'anticorps maternels bloquant le récepteur de la TSH (absence de goitre).
- Les anticorps bloquant les récepteurs de la TSH, les anticorps anti TPO, les anticorps anti TG à doser chez le nouveau-né et la mère

- La iodurie des 24h à la recherche d'une carence ou d'une surcharge iodée.

On réalisera une radiographie de genou de face car l'absence des 2 points d'ossification épiphysaires tibial et fémoral oriente vers un début prénatal du manque d'HT et est corrélé à un plus grand risque de retard du développement. Le risque de retard de la maturation osseuse est également plus fréquent en cas d'athyréose (35).

B. Examen d'imagerie thyroïdienne

Il n'existe pas de consensus international concernant les examens d'imagerie à réaliser en cas d'hypothyroïdie congénitale.

L'« American Academy of Pediatrics » recommande en 2006, de façon optionnelle la réalisation d'une échographie et/ou d'une scintigraphie thyroïdienne. Le test au perchlorate n'est pas mentionné (21).

En France, d'après les recommandations de 2006 de la Société Française de Médecine Nucléaire et d'Imagerie Moléculaire (SFMN), la scintigraphie thyroïdienne dans le cadre de l'hypothyroïdie congénitale est indiquée avec le plus haut degré de preuve reposant sur des essais contrôlés, des méta-analyses et des revues systématiques. Le test au perchlorate y est mentionné (36).

Ceci contraste avec les recommandations du guide du bon usage des examens d'imagerie médicale, actualisé en 2013, sous la direction de la SFMN et de la Société française de radiologie qui classe la scintigraphie thyroïdienne en grade B des indications reposant sur des présomptions scientifiques. L'échographie est classée en grade C reposant sur un faible niveau de preuve (37).

1. Echographie

L'échographie thyroïdienne a l'avantage d'être un examen non invasif, disponible, rapide, non irradiant, peu coûteux et ne nécessitant aucune préparation particulière. Elle donne des renseignements morphologiques sur la taille de la glande, sa vascularisation et la présence éventuelle de nodule et de kyste (32).

Cet examen a toutefois des limites, il ne permet pas de renseigner sur le caractère fonctionnel du tissu thyroïdien et est beaucoup moins performant que la scintigraphie thyroïdienne pour la détection des ectopies (38,39) .

De plus l'échographie doit être réalisée par un radiologue entraîné et dans de bonnes conditions (enfant calme) pour que l'examen soit performant.

Une étude japonaise a tout de même décrit une sensibilité de 90% pour la détection des ectopies (9/10) par la méthode du doppler couleur avec pour gold standard la scintigraphie thyroïdienne. La méthode du doppler couleur était plus sensible que l'échographie standard et l'IRM (40).

L'échographie a surtout un intérêt dans le cas où la scintigraphie ne retrouve pas de fixation aussi bien de la loge thyroïdienne que d'ectopie. Dans ce cas si la thyroïde n'est pas visualisée, il s'agit d'une athyréose, si elle est visualisée et selon sa taille on s'oriente vers les étiologies suivantes : en l'absence de goitre vers une mutation inactivatrice du récepteur de la TSH, une mutation du gène TSH beta, un passage transplacentaire d'anticorps bloquant les récepteurs de la TSH , en présence d'un goitre vers une surcharge iodée, ou une mutation du symporteur NIS (23,31).

Lorsque la glande est hypertrophiée et qu'elle s'associe à une fixation scintigraphique intense on s'oriente vers un trouble de l'hormonogénèse.

L'échographie apporte des renseignements complémentaires à la scintigraphie thyroïdienne (30,39,41).

2. Scintigraphie

La scintigraphie thyroïdienne est considérée par de nombreuses études comme le meilleur examen pour classer l'hypothyroïdie congénitale selon les différentes étiologies (4,23,30,39,40,42,43).

Elle est particulièrement performante pour la détection des localisations ectopiques (étiologie la plus fréquente d'HC) où elle est fait figure de gold standard (31).

Elle permet de plus une analyse fonctionnelle du tissu thyroïdien et d'explorer les troubles de l'hormonosynthèse quand la glande est en place.

Les limites de l'examen sont :

- les étiologies d'HC associant une absence de fixation thyroïdienne et une glande en place à l'échographie (mutation inactivatrice du récepteur de la TSH, une mutation du gène TSH bêta, passage transplacentaire d'anticorps bloquant les récepteurs de la TSH et la surcharge iodée) pouvant conduire à tort au diagnostic d'athyréose (32).
- La nécessité d'un taux de TSH élevé au moment de l'examen, rendant parfois la réalisation de l'examen impossible après plusieurs semaines de substitution (44).
- Une hétérogénéité dans les protocoles et le déroulement de l'examen selon les centres (4).

Le caractère irradiant de l'examen notamment quand on utilise l'iode 123 est mis en avant comme une limite. Cet examen est cependant réalisé depuis des dizaines d'années sans aucune preuve d'augmentation du risque de cancer thyroïdien. Une scintigraphie à l'iode 123 représente une irradiation au corps entier équivalente à 2-3 radiographies de thorax ou à un trajet en avion de 10h (4,45).

Actuellement deux radiotraceurs sont utilisés : le pertéchnétate ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) et l'iode 123.

Les recommandations privilégient l'utilisation de l'iode 123 pour plusieurs raisons (4) :

- Une meilleure performance diagnostique pour la détection des ectopies et des glandes en place due au fait que l'iode 123 est un marqueur plus spécifique que le pertechnétate. Le pertechnétate s'accumulera en plus de la glande thyroïde au niveau des glandes salivaires et parfois au niveau de l'œsophage (déglutition) gênant l'interprétation et pouvant conduire à des faux négatifs et des à faux positifs d'ectopie.
- Avec l'iode 123, d'un point de vue dosimétrique, l'irradiation est limitée au tissu thyroïdien.
- Si la glande est en place, l'iode 123 permet une étude des troubles de l'hormonosynthèse avec la réalisation d'un test au perchlorate, impossible avec le pertechnétate (32,36).

L'iode 123 a cependant un coût plus élevé et il moins disponible que le pertechnétate (la production d'iode 123 nécessite un cyclotron). Le délai entre l'injection et le passage sous caméra est beaucoup plus long. Ceci explique que le pertechnétate reste utilisé (21).

Certains auteurs réalisent une scintigraphie au pertechnétate et si la glande thyroïde est en place, ils complètent dans un second temps (24 à 48h après) par une scintigraphie à l'iode 123 avec test au perchlorate (46).

Protocole pour la réalisation de la scintigraphie au pertechnétate

Le pertechnétate (TcO_4^-) est un ion, chimiquement analogue au perchlorate (ClO_4^-) mimant le comportement de l'iodure et reproduisant son captage thyroïdien initial par le symporteur NIS. Le pertechnétate n'est pas organifié ce qui conduit à un taux de fixation faible de l'ordre de 3,5% (47).

Il vient également se fixer au niveau des glandes salivaires (parotides et sous mandibulaires).

Le ^{99m}Tc a une demi-vie de 6,02h et émet un rayonnement gamma de 140,5 keV bien adapté au détecteur des gamma-caméras.

La SFMN préconise une dose injectée de 10 à 18 MBq, mais cette dose est très variable selon les études pouvant aller jusqu'à 37 Mbq (4).

La voie d'administration Intra veineuse est à privilégier et les images sont réalisées en général 15-20 minutes après injection, là aussi avec une certaine variabilité pouvant aller jusqu'à 45 minutes.

Les images sont acquises par une gamma caméra avec un collimateur basse énergie haute résolution, en incidence antérieure et de profil pour une durée de 300 à 600 secondes chacune. Un repérage de la fourchette sternale par un crayon au cobalt 57 est réalisé et éventuellement du menton et des angles mandibulaires si il existe une ectopie (36).

Protocole pour la réalisation scintigraphie à l'iode 123

L'iode 123 se désintègre par capture électronique vers le Xe 133 avec une période de 13,2 heures et une émission gamma de 159 keV permettant également une bonne qualité des images.

Son métabolisme est exactement celui de l'iode stable, lui permettant de prendre en compte l'ensemble du métabolisme de l'iode, à savoir le captage par le symporteur NIS et le processus d'organification (47).

La dose à administrer est très variable et il n'y aucun consensus , la SFMN préconise une activité de 1,2 à 2 MBq, alors qu'elle peut descendre à 0.74 MBq dans une étude grecque (43). L' European Association of Nuclear Medicine (EANM) dans sa « paediatric dosage card » recommande quant à elle une activité minimale de 3MBq. (48).

L'injection intraveineuse est également à privilégier.

Le délai de réalisation des images est très variable allant de 1h à 24h selon les études.

Les images sont acquises par une gamma caméra avec collimateur basse énergie haute résolution, en incidence antérieure et de profil, d'une durée de 600 à 900 secondes chacune. Le repérage des structures anatomiques sont réalisé de la même façon qu'avec le pertechnétate (36).

Interprétation de l'imagerie scintigraphique à l'iode123 selon les différents cas de figures

- Absence de fixation de la loge thyroïdienne.
 - Cet aspect oriente vers une athyréose mais doit être confronté aux données échographiques et à la thyroglobuline afin de s'assurer qu'il s'agisse d'une absence de fixation non liée aux étiologies suivantes :
 - mutation inactivatrice du récepteur de la TSH, on peut parfois avoir une très discrète fixation en regard d'une thyroïdien hypoplasique à l'échographie
 - une mutation du gène TSH bêta
 - un passage transplacentaire d'anticorps bloquant les récepteurs de la TSH
 - Une surcharge iodée
 - Un freinage par un traitement par LT4
 - On réalisera une image centrée sur l'estomac si celui-ci n'est pas inclus dans le champ initial afin de rechercher une mutation du symporteur NIS se traduisant par l'absence de fixation gastrique.

- Fixation focale ectopique et non bilobée
 - Cet aspect oriente vers l'étiologie la plus fréquente, à savoir l'ectopie thyroïdienne. La fixation est en général unique (ectopie simple) mais peut parfois être double dans environ 5% des cas. Il faudra préciser la localisation. Les ectopies peuvent se situer sur tout le trajet de migration de la thyroïde durant la vie fœtale. La localisation la plus fréquente est sublinguale dans 90% des cas. Il faudra toujours décrire l'intensité de la fixation au niveau de la loge thyroïdienne.

- Fixation unilatérale de la loge thyroïdienne
 - Il s'agit d'une hémiagénésie thyroïdienne, dans environ 80% des cas il s'agit d'une absence de lobe gauche.

- Fixation thyroïdienne eutopique bilobée
 - Dans le cas d'une glande en place, on réalisera une mesure du taux de fixation des iodures qui peut être calculée à partir de l'image scintigraphique ou à partir de mesures obtenues avec un compteur à scintillation collimaté (monsonde).
 - En cas de fixation diminuée, on s'orientera vers les hypoplasies et les surcharges iodées qui peuvent avoir une fixation variable.
 - En cas de fixation normale ou élevée sur une glande en position eutopique on s'orientera vers un trouble de l'hormonosynthèse. Les anomalies du symporteur NIS sont aussi des troubles de l'hormonosynthèse mais comme vu précédemment il n'y a de fixation aussi bien au niveau thyroïdien qu'au niveau gastrique.
 - Pour explorer les troubles de l'hormonosynthèse il faut réaliser un test de chasse des iodures par le perchlorate (que nous nommerons pour la suite de l'exposé « test au perchlorate ») qui s'il est positif fait le diagnostic de troubles de l'organification (31,32,36).

Le test au perchlorate

Le test au perchlorate, réalisé depuis les années 1960, est le test de référence pour mesurer la fonction d'organification des iodures. Il n'est réalisable qu'avec de l'iode (36), le seul traceur qui peut subir l'étape d'organification.

Ce test est réalisé quand la glande est en place avec un taux de fixation au moins supérieur à 5% pour que l'examen soit interprétable (3). Il permet de rechercher les troubles de l'organification aussi bien acquis que congénitaux.

Le principe est de mesurer la décroissance de l'activité thyroïdienne après avoir administré du perchlorate de potassium ou de sodium au nouveau-né.

L'ion perchlorate (ClO_4^-) emprunte le même transporteur que l'iode pour entrer dans le follicule mais avec une affinité beaucoup plus importante. Le perchlorate n'est pas organifié. En entrant dans le thyrocyte le perchlorate va chasser l'iode

intracellulaire non organisé à l'extérieur de la cellule sans réentrée possible. L'iode organisé colloïdal étant lui non déplaçable (36,49).

Chez un patient normal ou sans trouble de l'organification, il y a très peu d'iode intracellulaire, celui-ci étant très vite organisé, ainsi la variation du taux de fixation est peu altérée par l'administration de perchlorate.

Chez un patient présentant un trouble de l'organification, une accumulation intrathyroïdienne d'iodures se produit. Ces iodures sont bloqués en amont de l'étape d'organification et ne peuvent pas pénétrer dans la colloïde. L'administration de perchlorate a pour effet une diminution de l'iode intracellulaire et donc du taux de fixation.

A noter que le perchlorate est également utilisé chez l'adulte dans le traitement :

- Des hyperthyroïdies sur surcharge iodée de type I, notamment secondaire à la prise d'amiodarone, en complément avec les antithyroïdiens de synthèse.
- Des hypothyroïdies induites par l'iode, en levant le blocage de la thyroperoxydase.
- En médecine nucléaire pour la protection ou le blocage de la thyroïde. (3)
- En cas d'accident nucléaire, actuellement remplacé par l'iodure de potassium.

Réalisation pratique

Il n'y a pas de consensus international pour la réalisation de ce test tout comme il n'y a pas de consensus sur le délai injection-acquisition des images.

La SFMN recommande de réaliser une acquisition thyroïdienne 1 à 24h après injection et de mesurer le taux de fixation soit à la gamma-caméra avec une image pré-temps soit à la monosonde.

Le taux de fixation thyroïdien étant estimé en pourcentage de l'activité initiale injectée.

Si le taux de fixation est normal ou augmenté il sera donné au nouveau-né 40 mg de perchlorate dilué dans de l'eau.

Il sera réalisé par la suite une seconde acquisition au moins 1h après l'ingestion de perchlorate, cette acquisition doit être réalisée strictement dans les mêmes conditions géométriques et le même pré temps que l'imagerie de base.(36)

On fait alors la différence relative du taux de fixation post perchlorate et du taux de fixation initial, le résultat étant donné en une variation en pourcentage du taux initial.

Certains auteurs réalisent des taux de fixation toutes les 15 minutes pendant la 1^{ère} heure puis à 1h30 et 2h après ingestion d'une dose de 400mg de perchlorate de potassium (46).

Une étude brésilienne quant à elle réalisait une seule acquisition post perchlorate 2 heures après l'ingestion (42).

Interprétation du test au perchlorate

Tous les auteurs s'accordent à dire que le test est négatif si la diminution du taux de fixation entre les deux acquisitions n'excède pas 10 % quel que soit le moment où l'acquisition post perchlorate est réalisée (1,3,31,33,36,42,46,49–53).

Un test négatif signifie qu'il n'y a pas de trouble de l'organification des iodures.

Il existe par contre une disparité des valeurs à partir desquelles on considère le test au perchlorate comme positif.

La SFMN retient une variation d'au moins de 10% une heure après ingestion (36).

Les valeurs de 15% (3,7,53) , 20% (42,46,54) voire 30% sont également décrites, montrant qu'il existe une grande variabilité selon les centres (33,49).

Le test est considéré comme positif si la diminution relative du taux de fixation est supérieure au seuil utilisé dans le service, signifiant qu'il existe un trouble de l'organification.

Le trouble peut être partiel ou complet.

Un trouble complet correspondant pour la plupart des auteurs à une diminution supérieure à 90% du taux de fixation initial (7,20,42,52), certains considèrent qu'un trouble est complet au-delà de 50% de baisse (31,46), montrant l'incertitude liée à la mesure.

Etiologie en fonction du résultat du test au perchlorate

Si le test au perchlorate est négatif (pas d'effet de l'administration du ClO_4^-) il peut s'agir :

- D'une thyroïde normale
- D'une mutation du gène de la thyroglobuline, associée à un goitre et à une TG diminuée ou indétectable (55)
- D'une anomalie de la désiodation par mutation du gène DEHAL 1 , associée à une iodurie basse et une augmentation de MIT et DIT (1,8)

Si le test au perchlorate est positif

- Il peut s'agir soit d'un trouble congénital si le taux de fixation thyroïdien est augmenté (52), représenté par :
 - o Une mutation du gène de la thyropéroxydase (TPO). La cause la plus fréquente de trouble de l'organification congénitale (>70%) avec pour conséquence une hypothyroïdie sévère et définitive (31).

Dans la grande majorité des cas il s'agit d'un trouble complet (test au perchlorate avec une chute > 90%). Les troubles complets de l'organification ont quasi exclusivement comme cause les mutations de la TPO (52). Ainsi une étude montrait que sur 45 patients ayant des troubles complets de l'organification (>90%), 44 étaient mutés TPO (9).

- Une mutation de DUOX2 ou de DUOXA2, donnant des troubles partiels dans la très grande majorité des cas (9).
 - Une mutation du gène de la pendrine (gène SLC26A4), également partielle (34).
- Soit d'un trouble acquis
- Une surcharge iodée, le trouble est le plus souvent partiel et transitoire. *Carrie Ris-Stalpers et al* ont décrit un cas de trouble complet de l'organification secondaire à une surcharge iodée, qui s'est révélé transitoire (52).

Les différentes étiologies et leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau fourni en **annexe 3** (31).

ATU et Perchlorate

Suite à un arrêt de fabrication, les services hospitaliers ne sont plus approvisionnés en perchlorate de potassium depuis quelques années.

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) recommande de le substituer par du perchlorate de sodium : IRENAT* 300 mg solution buvable en goutte, commercialisé en Allemagne, des laboratoires Bayer Pharma. L'IRENAT* est la seule alternative pour continuer à réaliser des tests au perchlorate et fait actuellement l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) depuis 2012. Les demandes d'ATU doivent être adressées par fax à l'unité ATU de l'ANSM (56).

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Nous nous sommes intéressés aux scintigraphies thyroïdiennes réalisées dans le service de médecine nucléaire de Lille (Hôpital Salengro) chez les enfants présentant une hypothyroïdie congénitale. Le test au perchlorate a tout particulièrement été étudié. Nous avons voulu identifier des facteurs prédictifs de positivité ou de négativité du test au perchlorate, notamment si l'ATU n'était pas renouvelée, devant l'utilisation limitée de cette spécialité.

L'objectif principal de l'étude est d'identifier les facteurs cliniques, biologiques ou d'imageries, prédictifs d'un test au perchlorate positif ou négatif chez des enfants de moins d'un mois adressés pour une scintigraphie thyroïdienne dans le bilan d'une hypothyroïdie congénitale.

L'objectif secondaire de l'étude est de rechercher les facteurs prédictifs d'hypothyroïdie définitive chez ces patients pour lesquels nous avons un recul de 2 ans.

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude et population initiale

Nous avons inclus rétrospectivement et successivement tous les patients adressés pour une scintigraphie thyroïdienne dans le cadre d'une hypothyroïdie congénitale, dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital Roger Salengro de Lille, de janvier 2004 à mai 2015. Ceux-ci représentaient 201 patients.

II. Protocole scintigraphique

Les scintigraphies ont toutes été réalisées après injection intra veineuse d'iode 123.

Les protocoles scintigraphiques n'étaient pas les mêmes sur la durée de l'étude :
On distinguait globalement 2 protocoles :

- Entre 2004 et fin 2011
Une acquisition à 2h après injection de 0.0925MBq/kg (2,5 µCi/kg) avec un minimum de 1,85MBq (50 µCi)
- Entre fin 2011 et mars 2015 (protocole actuel)
Une acquisition à 5h après injection de 0.0925MBq/kg (2,5 µCi/kg) avec un minimum de 2.96MBq (80 µCi)

Les scintigraphies ont été réalisées durant la période d'étude sur 3 appareils différents :

- MERIDIAN Phillips monotête de 2004 à 2009.
- IRIX Phillips 3 têtes de 2004 à 2012.
- SYMBIA S Siemens de 2009 à 2015.

Protocole actuel

L'examen est réalisé 5h après injection, avec une image statique de 600 secondes en face antérieure incluant la tête et l'ensemble du tronc, avec un détecteur au plus près possible de l'enfant.

L'enfant est installé en décubitus dorsal, la tête en légère extension maintenue par une infirmière, l'enfant est immobilisé par un « matelas coquille » durant l'acquisition.

A la fin de l'acquisition on repère à l'aide d'un crayon de cobalt : la fourchette sternale, le menton et les angles mandibulaires.

Les images sont enregistrées dans une matrice 256x256. La caméra est munie d'un collimateur parallèle basse énergie haute résolution (LEHR).

En l'absence de fixation cervicale, la fixation du point d'injection (à la recherche d'un problème d'extravasation du radiotraceur) et de l'estomac (trouble du symporteur NIS) est vérifiée et l'examen est alors interrompu.

En cas d'ectopie, une acquisition de profil est réalisée et les repérages anatomiques précédemment décrits pour préciser au mieux la localisation de l'ectopie (sublinguale / linguale / cervicale / hémiagénésie).

En présence d'une fixation eutopique cervicale basse, le taux de fixation sur la gamma caméra est mesuré avec des images de 120 secondes de la glande thyroïdienne, une mesure d'une aliquote de la solution injectée et des reliquats d'injection aiguille-seringue.

Si le taux de fixation est inférieur à 10%, le patient est reconvoqué à 24h post injection pour une nouvelle mesure du taux de fixation. S'il reste inférieur à 10% l'examen est interrompu sans réalisation de test au perchlorate.

Si le taux est supérieur ou égal à 10%, à 5h ou à 24h, un test de chasse au perchlorate est réalisé.

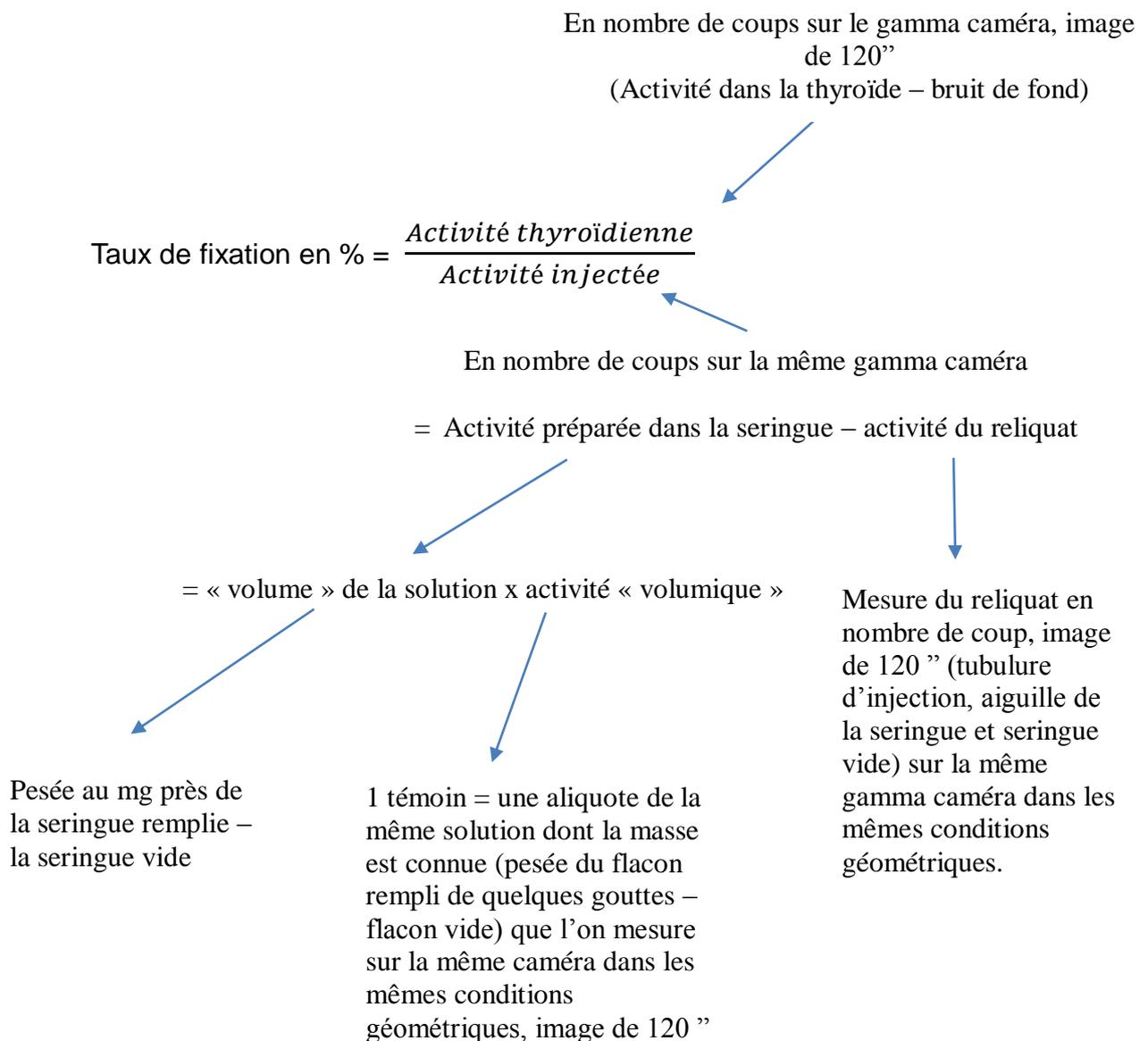
La posologie du perchlorate de potassium est de 15mg/kg avec un minimum de 50mg per os sous forme de 3 gouttes de 20 mg D'IRENAT soit après reconstitution une dose minimale de 60mg incorporée dans un glucosé 5% en raison de son goût amer.

Le test au perchlorate

Le taux de fixation à la gamma caméra calculé sur des images de 120 secondes correspond à t0.

Le taux de fixation est calculé de la façon suivante après avoir fait une image de 120 secondes à la gamma caméra des 3 éléments suivants :

- La thyroïde du Patient
- Le témoin (aliquote)
- Le reliquat (qui correspond à la tubulure d'injection, l'aiguille de préparation de la seringue et la seringue « vide »)



L'équation pour le calcul du taux en pourcentage avec tous les paramètres est présentée ci-dessous :

$$\text{Taux de fixation} = \frac{(\text{Activité thyroïdienne} - \text{bdf thyroïdien})}{\left(\frac{\text{Activité témoin} - \text{bdf témoin}}{\text{poids du témoin}} \times \text{poids injecté} \right) - (\text{reliquat} - \text{bdf reliquat})}$$

Un taux de fixation initial est également mesuré à la monosonde (t0) (modèle : BIODIX ATOMLAB™930) avant ingestion du perchlorate, en se positionnant à la même distance du cou de l'enfant, puis de son genou qui est considéré comme le bruit de fond.

Après ingestion du perchlorate on réalise des taux de fixation à la monosonde toutes les 15 minutes soit t15, t30, t45, t60 min permettant de tracer une courbe d'évolution de la fixation thyroïdienne en fonction du temps.

A t60 min, on procède à un taux de fixation à la gamma caméra dont les conditions de réalisation doivent être strictement identiques à celles au moment des mesures de t0 : même durée d'image (120 secondes) et mêmes conditions géométriques.

Le test est considéré comme positif s'il y a une chute de 15% ou plus du taux de fixation initial en gamma caméra comme en monosonde avec en plus pour le monosonde une courbe qui chute dès les 15 premières minutes.

Quand les 2 tests sont réalisés et sont discordants, le résultat du test à la gamma caméra prévaut sur celui de la monosonde.

III. Méthodologie et recueil de l'information

Pour répondre à l'objectif principal, nous avons inclus tous les patients dont l'âge lors de la scintigraphie était égal ou inférieur à 30 jours, qui présentaient une glande en place et qui ont eu un test au perchlorate. 48 patients ont ainsi été inclus. Nous avons enregistré les variables suivantes :

- Le sexe
- La TSH au Guthrie en mUI/ml
- Le taux de fixation à 5h en gamma camera en %
- La surface de la thyroïde en mm² sur l'image de scintigraphie

Le sexe et la TSH au Guthrie ont été obtenus dans les courriers de consultation et d'hospitalisation via le logiciel *Sillage*®. Les valeurs de la TSH au Guthrie non enregistrées sur *Sillage*® ont été récupérées au centre de dépistage du Nord-Pas-de-Calais.

Le taux de fixation gamma caméra à 5h post injection a été récupéré dans le dossier de médecine nucléaire du patient.

La surface de la glande thyroïdienne a été estimée en contournant la glande thyroïdienne sur l'image statique de face, par le même opérateur pour tous les examens, le résultat étant obtenu en mm² (exemples de contourages thyroïdiens en **annexe 4**)

Le taux de fixation des patients ayant reçu du levothyrox avant la scintigraphie n'a pas été inclus. La surface a quant à elle été retenue chez ces patients.

Un test de corrélation a été effectué entre ces variables et le résultat positif ou négatif du test au perchlorate.

Nous avons également étudié 2 sous-groupes de résultats de test au perchlorate positif sous la forme suivante:

- Positif entre 15 et 50%
- Positif > 50%

et étudier la corrélation avec les mêmes variables.

Pour répondre au 2ème objectif nous avons inclus les patients qui ont eu une scintigraphie thyroïdienne dans un délai de 30 jours après la naissance, chez qui nous avons un recul d'au moins 2 ans et chez qui nous connaissons le caractère définitif ou transitoire de l'hypothyroïdie.

114 patients ont été inclus, pour lesquels nous avons évalué 8 paramètres pour savoir s'ils étaient corrélés au caractère définitif ou non de l'hypothyroïdie.

Les variables étudiées sont:

- Le sexe
- La TSH Guthrie
- La TSH hôpital de jour
- L'aspect scintigraphique
- La surface thyroïdienne
- Le taux de fixation à 5h en gamma caméra
- Le résultat positif ou négatif du test au perchlorate
- La variation quantitative du taux de fixation lors du test au perchlorate

Les données concernant le sexe, la TSH au Guthrie, la surface, le taux de fixation à 5h en gamma caméra, le résultat du test au perchlorate ont été recueillis de la même manière que pour l'objectif 1.

L'aspect scintigraphique a été classé en 4 groupes d'interprétation de la manière suivante :

- Blanche (pas de fixation)
- Ectopie
- Hémiagénésie
- En place

La TSH dosée lors de l'hospitalisation en hôpital de jour a été obtenue via le logiciel *Sillage®*.

Le caractère définitif ou transitoire a également été récupéré via ce même logiciel dans les courriers de consultation, d'hospitalisation des enfants et lors d'éventuels contrôles à 2 ans pour réactualisation du bilan après sevrage en levothyrox.

Tous les examens scintigraphiques ont été interprétés par deux médecins nucléaires (un interne et un sénior).

IV. Analyse statistique

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage.

Les paramètres numériques ont été décrits en termes de médiane et d'intervalle interquartile.

La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test Shapiro-Wilk.

Pour étudier le lien entre deux paramètres qualitatifs, un test du Chi-2 ou de Fisher exact a été réalisé. La comparaison des distributions entre deux groupes de patients a été réalisée à l'aide d'un test U de Mann-Whitney et la comparaison entre trois groupes a été réalisée à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis. Les comparaisons post-hoc ont été réalisées en appliquant la correction de Bonferroni pour comparaisons multiples. Des courbes ROC (Receiving Operating Characteristics) ont été réalisées avec le logiciel PRISM 6.0 (Graphpad INC, La Jolla, CA, USA) pour évaluer les performances diagnostiques des différentes variables afin de prédire la positivité du test au perchlorate à la naissance ainsi que le caractère définitif de l'hypothyroïdie. Les tests sont considérés comme significatifs pour $p < 0,05$.

RESULTATS

Au cours de la période s'étendant de janvier 2004 à mai 2015, 201 enfants ont été adressés au service de médecine nucléaire de l'hôpital Roger Salengro pour une exploration isotopique thyroïdienne dans le cadre d'une hypothyroïdie congénitale.

Parmi ces 201 patients, on dénombrait 119 filles et 82 garçons, Ratio F/H = 1,45.

Les délais de réalisation de la scintigraphie thyroïdienne après la naissance sont les suivants :

- 156 ont eu leur examen avant leurs 30 premiers jours de vie
- 32 entre 31 jours et 2 ans
- 13 au-delà de 2 ans

Parmi les 156 patients de moins de 30 jours ayant bénéficié d'une scintigraphie thyroïdienne, 48 ont eu un test au perchlorate, ce qui constitue la population étudiée pour l'objectif principal.

Parmi ces 156 patients, 116 étaient âgés de plus de 2 ans ce qui nous a permis d'avoir un recul suffisant pour objectiver le caractère définitif ou transitoire de l'hypothyroïdie. Sur ces 116 patients, il y avait 2 perdus de vue. Nous avons donc 114 patients qui constituaient la population de l'objectif secondaire.

I. Recherche de facteurs prédictifs du résultat du test au perchlorate

L'étude portait sur 48 patients (27 garçons, 21 filles, Ratio M/F = 1,28).

La moyenne d'âge lors de l'examen de cette population est de 17,7 jours et la médiane à 19 jours.

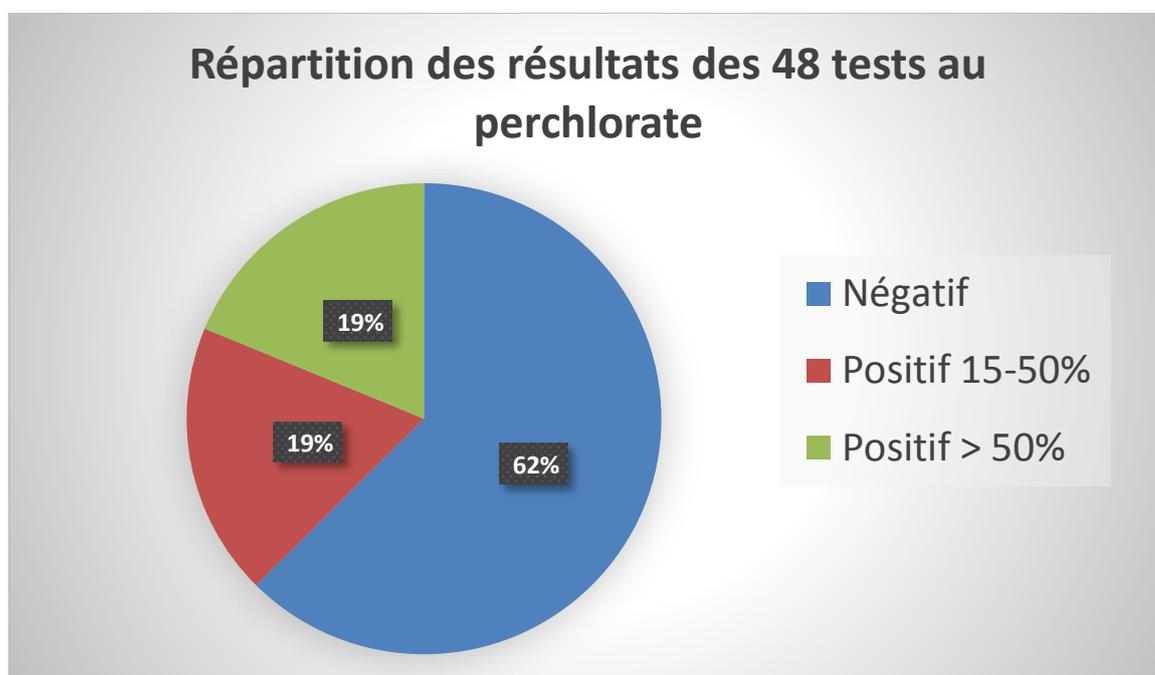
Le plus jeune avait 2 jours et les plus âgés 30 jours.

L'activité moyenne injectée est de 2,87 MBq, médiane à 3 MBq d'iode 123.

Le délai moyen injection-acquisition est de 4,25 h avec une médiane à 5h.

Sur les 48 tests, on compte :

- 30 tests négatifs
- 18 tests positifs
 - o 9 entre 15 et 50%
 - o 9 supérieurs à 50%



Description des 2 groupes

	Groupe négatif (30)	Groupe positif (18)
Age Médian (min - max) en jours	19 (5-30)	17,5 (2-22)
Activité injectée Médiane (min - max) en MBq	3 (1,9-3,8)	3,1 (1,9-3,3)
Délai injection-acquisition médian (min - max) en heure	5 (2-5)	5 (2-5)

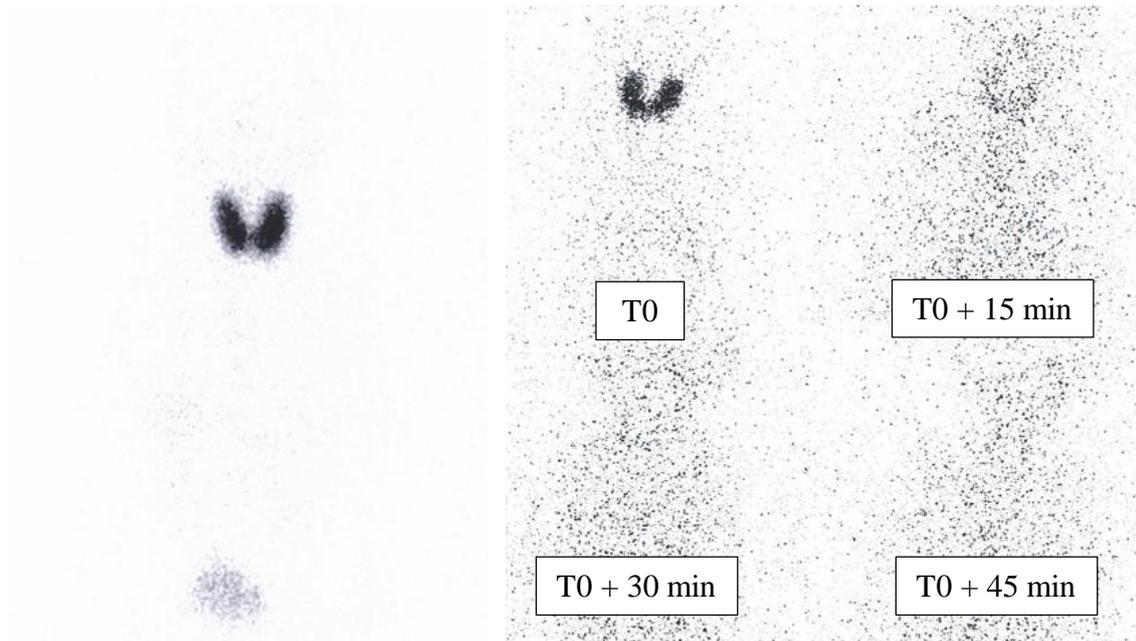
Le seuil à 50 % nous a permis de faire de 2 groupes égaux en nombre et des analyses statistiques en sous-groupe.

Sur ces 48 patients, 27 patients ont eu à la fois le test à la monosonde et à la gamma caméra ,14 uniquement à la gamma caméra et 7 uniquement à la monosonde.

Certaines données sont manquantes :

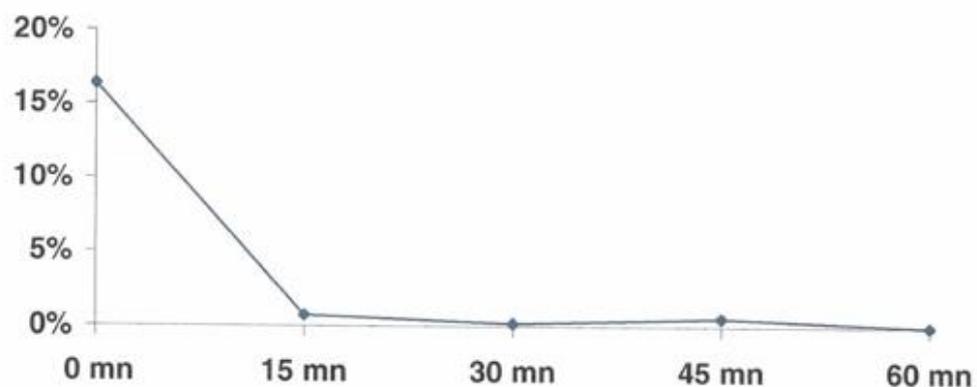
- la surface chez 3 patients (données numériques non disponibles à l'époque).
- le taux de fixation à 5h à la gamma caméra chez 13 patients répartis de la façon suivante : 5 patients sous levothyrox au moment de l'acquisition, 4 acquisitions faites à 2h, et 4 taux de fixation pris uniquement à la monosonde.

Image1 Exemple de scintigraphie d'un enfant présentant un trouble complet de l'organification des iodures



A gauche, scintigraphie à l'iode 123 montrant un goitre hyperfixant, à droite test au perchlorate montrant une chute du taux de fixation après ingestion de perchlorate -96% à T0+15 min

	0 mn	15 mn	30 mn	45 mn	60 mn
FIXATION absolue	16,3%	0,7%	0,2%	0,6%	0,0%
EVOLUTION / T 0		-95,7%	-98,9%	-96,6%	-100,0%



Courbe d'évolution de la fixation thyroïdienne en fonction du temps chez ce même patient

A. Etudes des paramètres en fonction du résultat positif ou négatif du test au perchlorate

1. Le sexe

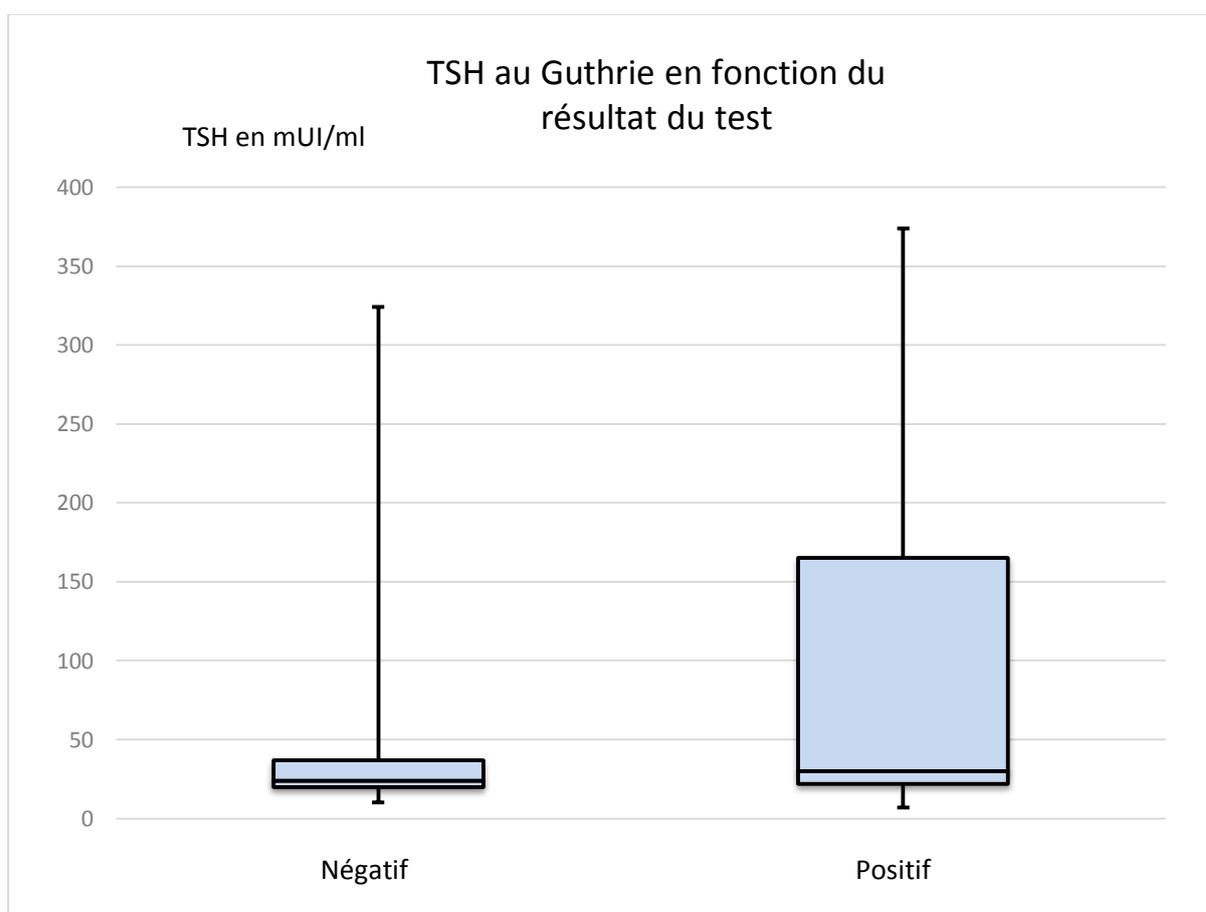
Analyse variable : Sexe			
Sexe			
CCL Test	Masculin	Féminin	Total
Test négatif	20	10	30
Test positif	7	11	18
Total	27	21	48

Le sexe n'est pas un facteur prédictif statistiquement significatif de positivité ou de négativité du test au perchlorate $p=0.06$.

Néanmoins 61% des filles ont un test au perchlorate positif contre seulement 33% des garçons.

2. La TSH au Guthrie

Analyse Variable : TSH Guthrie en mUI/ml								
CCL Test	N	Moy	DS	Min	1 ^{er} Quartile	Médiane	3 ^{ème} Quartile	Max
Négatif	30	42,26	59,95	10,3	20	24,15	37,2	324
Positif	18	90,39	100,6	7,1	22,4	30	165	374

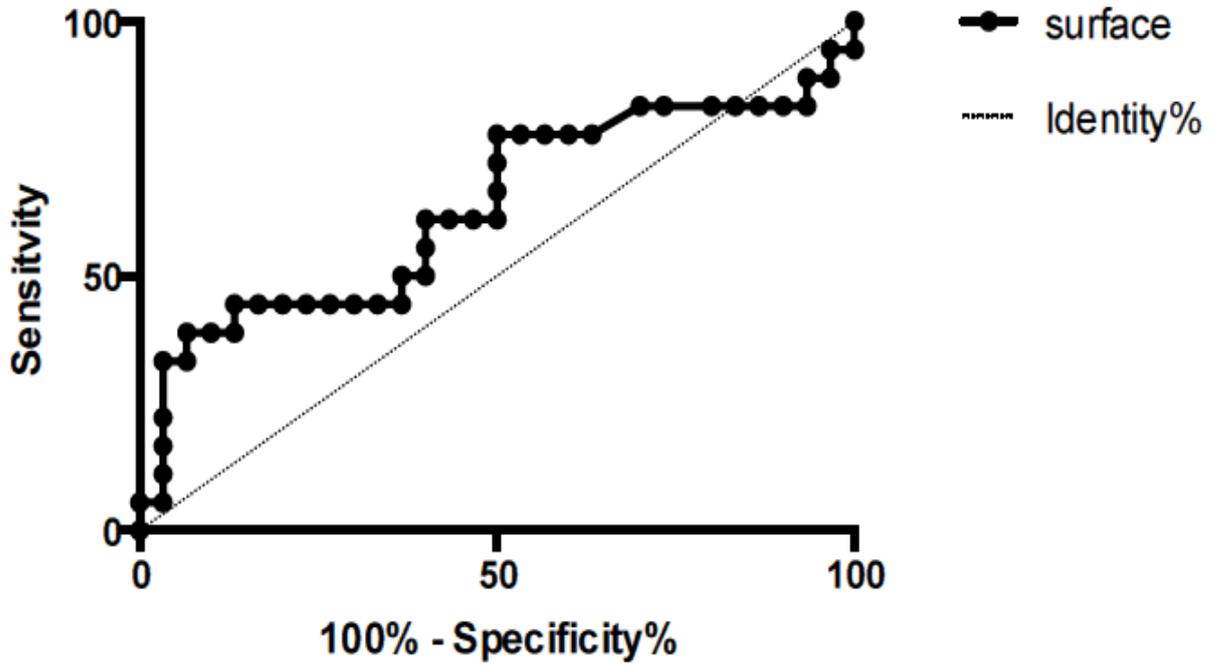


La TSH au Guthrie n'est pas un facteur prédictif significatif de positivité du test au perchlorate $p=0,13$ (Wilcoxon Two-Sample Test).

Parmi les tests au perchlorate positif, un seul patient a une TSH au Guthrie supérieure au maximum des tests négatifs.

Courbe ROC

Performance de la TSH au Guthrie dans la prédiction de la positivité du test au perchlorate

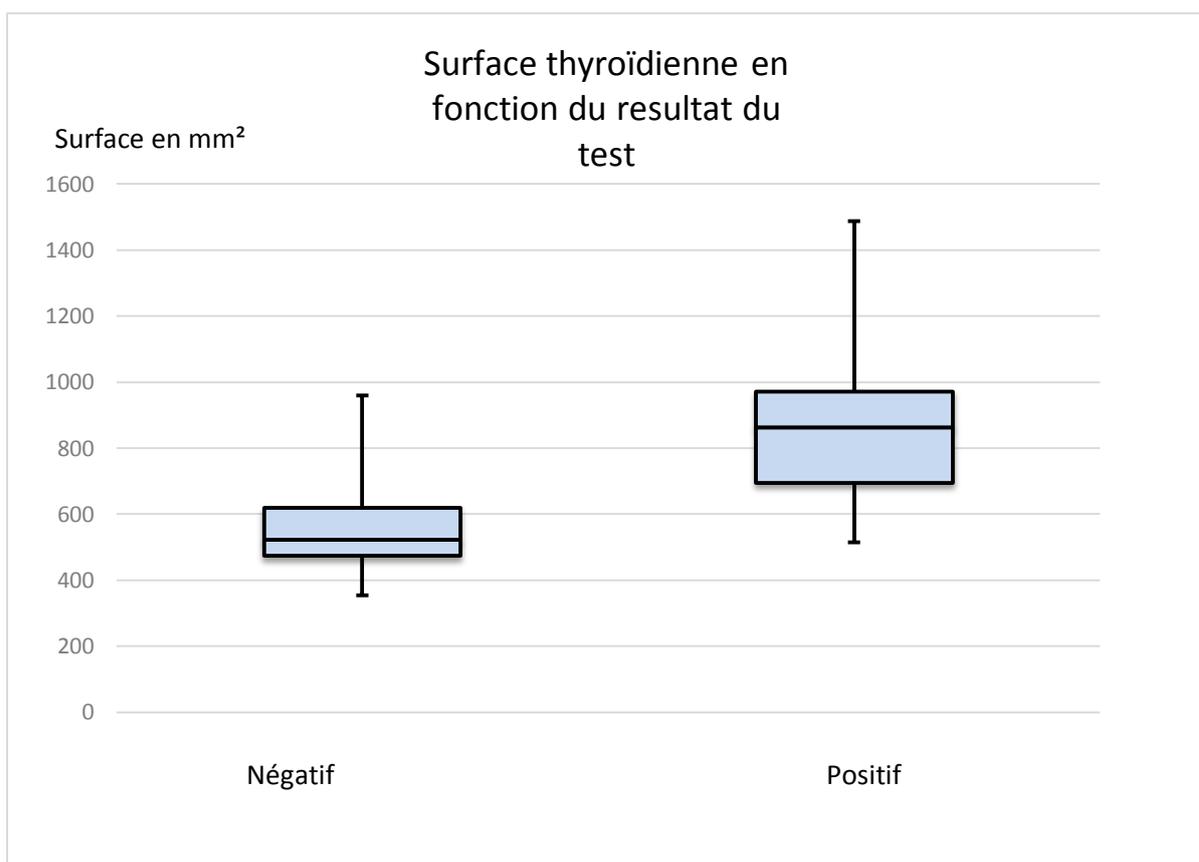


Aire sous la courbe (ASC) = 0,63 (0,45-0,80 IC95%) p=0,12

3. La surface thyroïdienne

Analyse variable : Surface en mm ²								
CCL Test	N	Moy	DS	Min	1 ^{er} Quartile	Médiane	3 ^{ème} Quartile	Max
Négatif	28 (2)	555,46	119,87	354	474,5	522,5	620,5	960
Positif	17 (1)	857,29	273,69	514	695	863	972	1487

Entre parenthèses le nombre de patients chez qui la donnée est manquante



La surface thyroïdienne estimée en mm² est un facteur prédictif significatif de positivité du test au perchlorate $p < 0.0001$ (Wilcoxon Two-Sample Test). Plus la surface est grande, plus le test a de chance d'être positif.

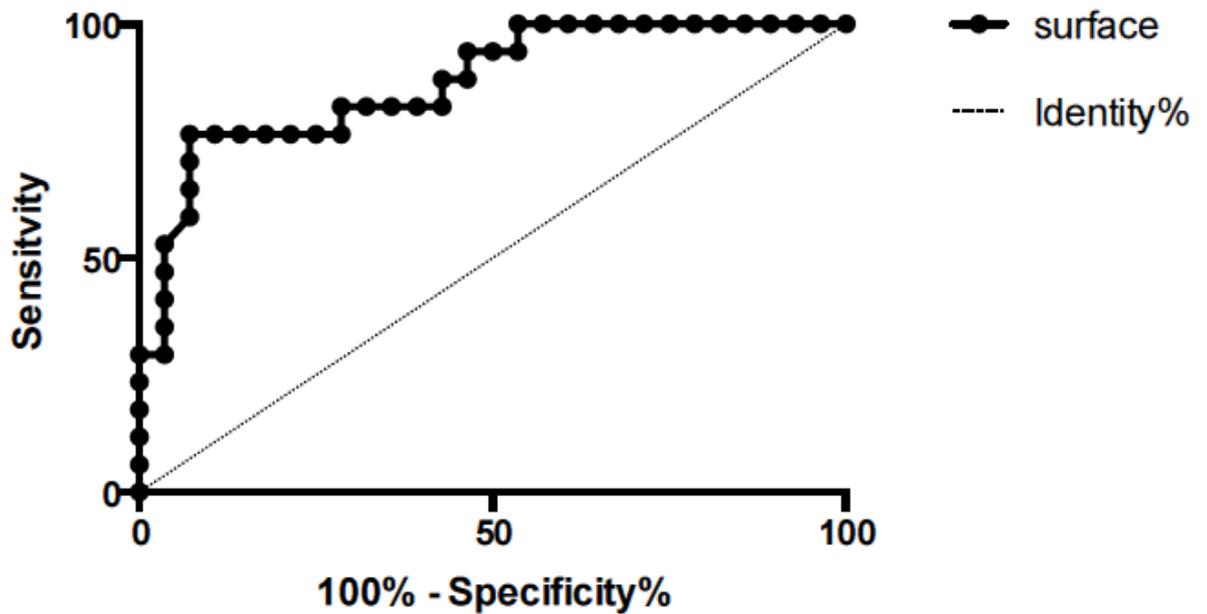
Parmi les tests au perchlorate positifs, 5 patients sur 17 ont une surface estimée supérieure à 960 mm² (surface la plus haute des tests négatifs).

Parmi les tests au perchlorate négatifs, 13 patients sur 28 ont une valeur inférieure à 514 mm² (surface la plus basse des tests positifs).

Ces 2 valeurs seuils permettent de classer correctement 18 patients sur 45 (soit 40%).

Courbe ROC

Performance de la surface thyroïdienne dans la prédiction de la positivité du test au perchlorate



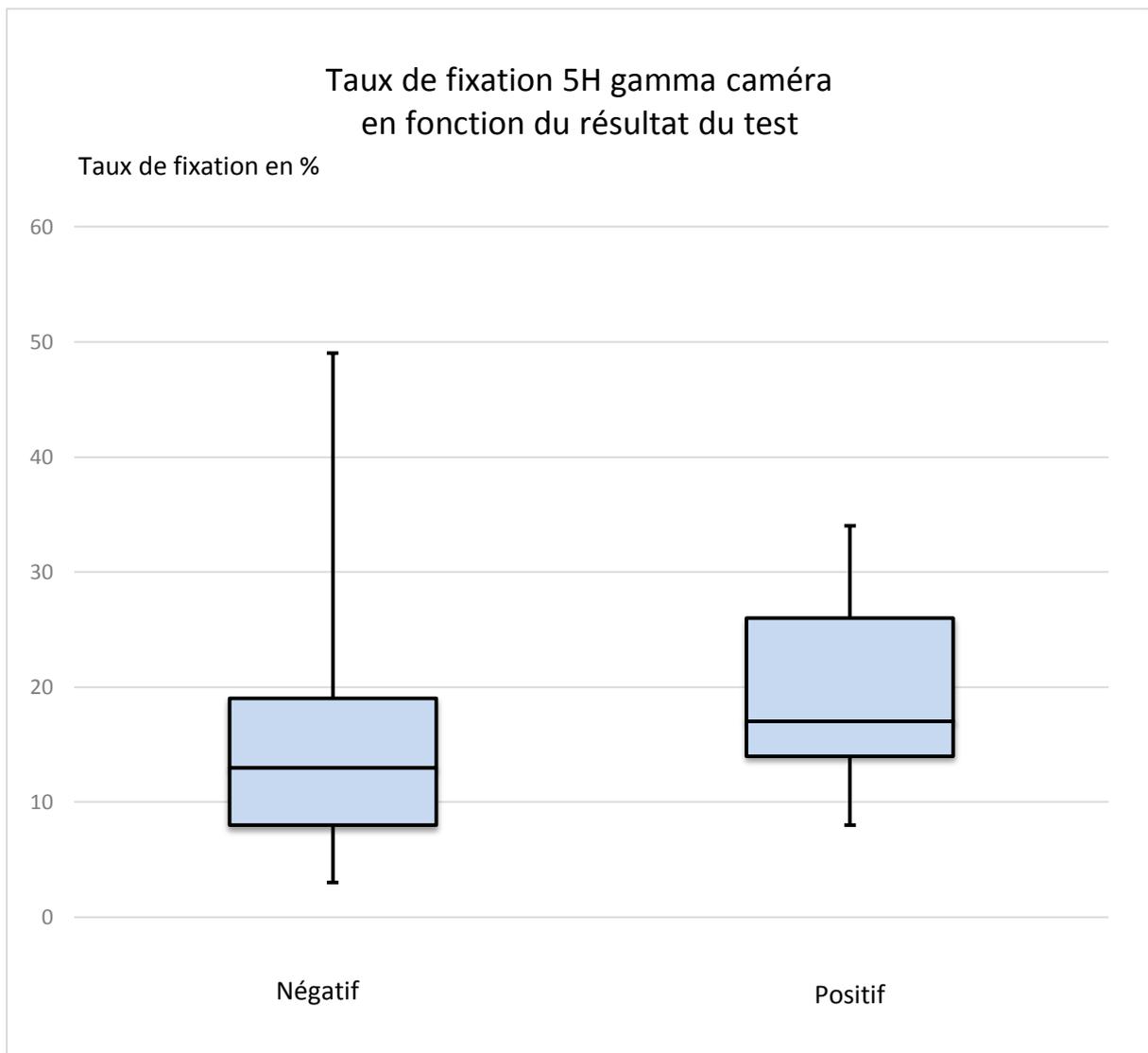
ASC = 0,88 (0,77 - 0,98 IC95%) $p < 0,0001$

Le seuil de 700 mm² pour la prédiction du résultat des tests au perchlorate permet de classer les patients avec le plus d'exactitude, avec une sensibilité du test pour détecter la positivité du test au perchlorate de 70% (44-89 IC 95%) et une spécificité de 93% (77-99 IC 95%). Dans notre échantillon, la valeur prédictive positive (VPP) était alors de 85% et la valeur prédictive négative (VPN) de 84%.

4. Le taux de fixation à 5h en gamma caméra

Analyse variable : Taux de fixation 5h gamma caméra en %								
CCL Test	N	Moy	DS	Min	1 ^{er} Quartile	Médiane	3 ^{ème} Quartile	Max
Négatif	20 (10)	15,84	11,45	3,4	7,55	13	19,3	49
Positif	15 (3)	19,44	7,55	7,5	14,1	17,2	25,8	33,5

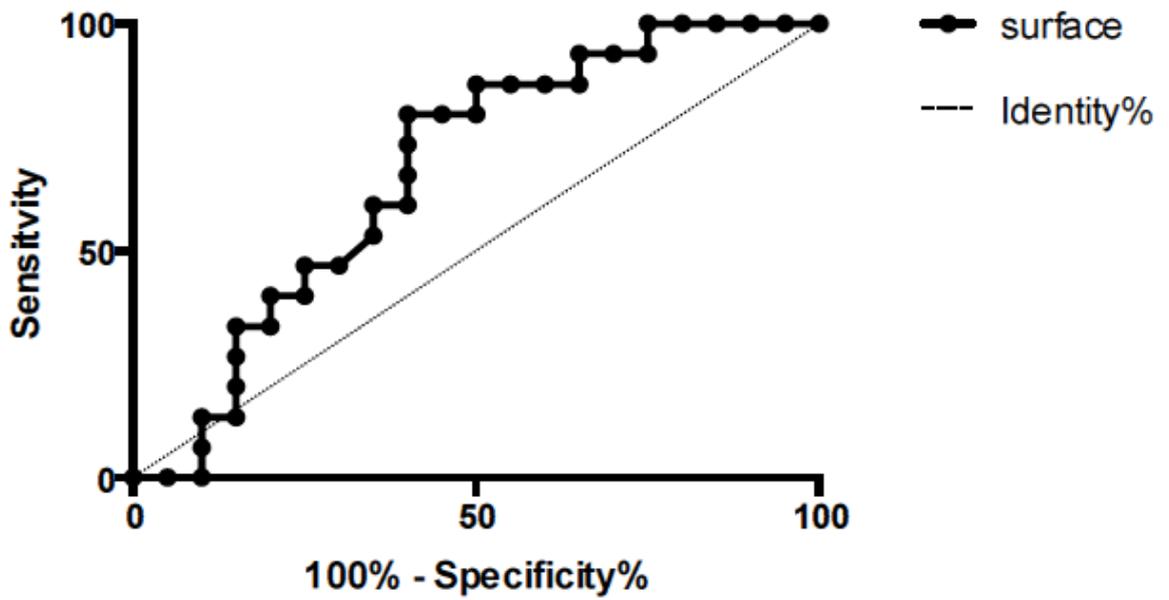
Entre parenthèses le nombre de patients chez qui la donnée est manquante



Le taux de fixation à 5h par gamma caméra n'est pas un facteur prédictif significatif du résultat du test au perchlorate $p=0,08$ (Wilcoxon Two-Sample Test).

Courbe ROC

Performance du taux de fixation à 5h en gamma caméra dans la prédiction de la positivité du test au perchlorate



ASC = 0,68 (0,49 – 0,85 IC95%) p=0,12

Tableau récapitulatif des paramètres testés en fonction du résultat du test au perchlorate

Paramètres	Significatif	P
Sexe	NS	0,06
TSH au Guthrie	NS	0,12
Surface thyroïdienne	S	< 0,0001
Taux de fixation	NS	0,08

B. Etudes des paramètres en fonction de la positivité du test au perchlorate avec 2 sous-groupes de test positif

Le groupe des tests au perchlorate positifs a été divisé en 2 sous-groupes selon le pourcentage de chasse du test au perchlorate :

- Positif entre 15 - 50%
- Positif > 50%

1. Le sexe

Analyse variable : Sexe			
Sexe			
CCL Test	Masculin	Féminin	Total
Négatif	20	10	30
Positif 15-50%	6	3	9
Positif >50%	1	8	9
Total	27	21	48

Comparaison de groupes 2 à 2 :

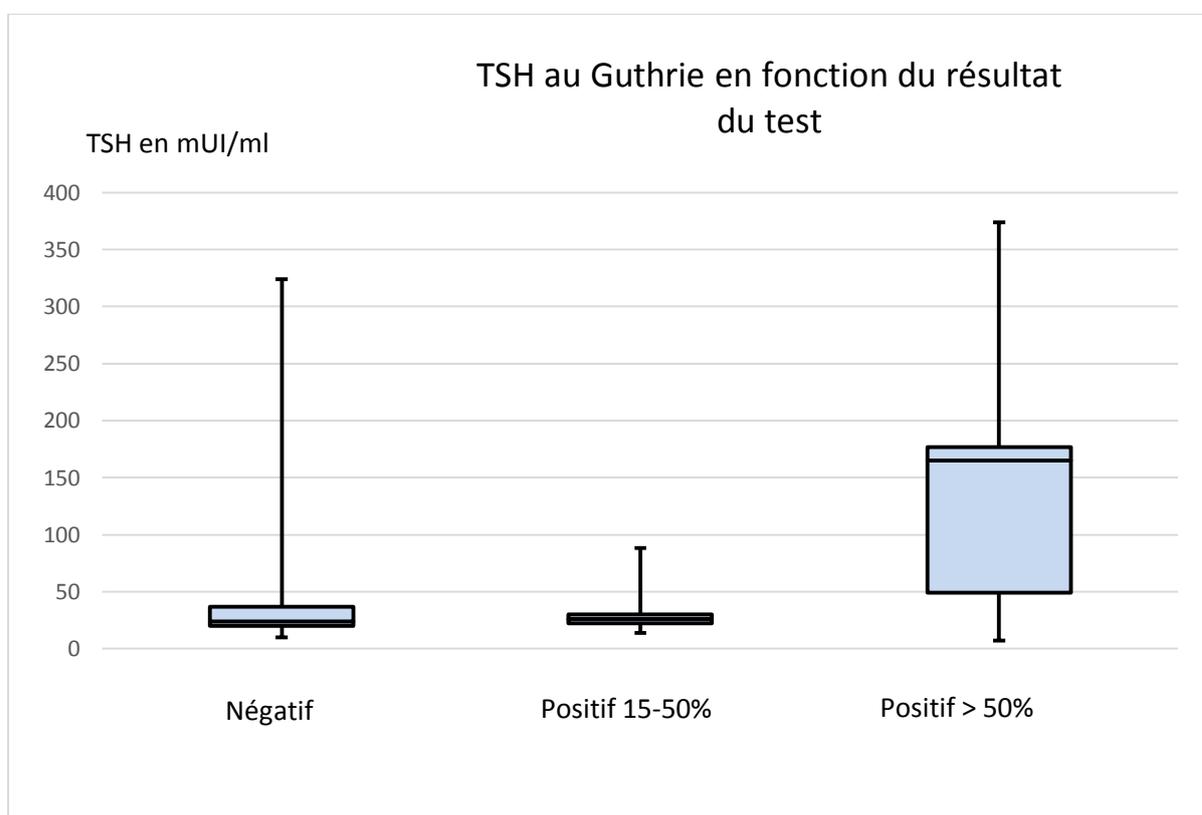
On ne met pas en évidence de différence de sexe entre les groupes négatif et positif 15-50% $p=1,000$

Il existe une différence statistiquement significative de répartition des sexes entre les groupes négatif et positif > 50% $p=0,01$. Il y a proportionnellement plus de filles dans le groupe positif >50% que le groupe négatif.

On ne met pas en évidence de différence de sexe entre les groupes positif 15-50% et positif > 50% $p=0,06$.

2. La TSH au Guthrie

Analyse variable : TSH Guthrie en mUI/ml								
CCL Test	N	Moy	DS	Min	1 ^{er} Quartile	Médiane	3 ^{ème} Quartile	Max
Négatif	30	42,36	59,95	10,3	20	24,15	37,2	324
Positif 15-50%	9	31,36	21,83	14,1	22,4	25,9	29,5	88
Positif > 50%	9	149,42	114,84	7,1	49	165	177	374

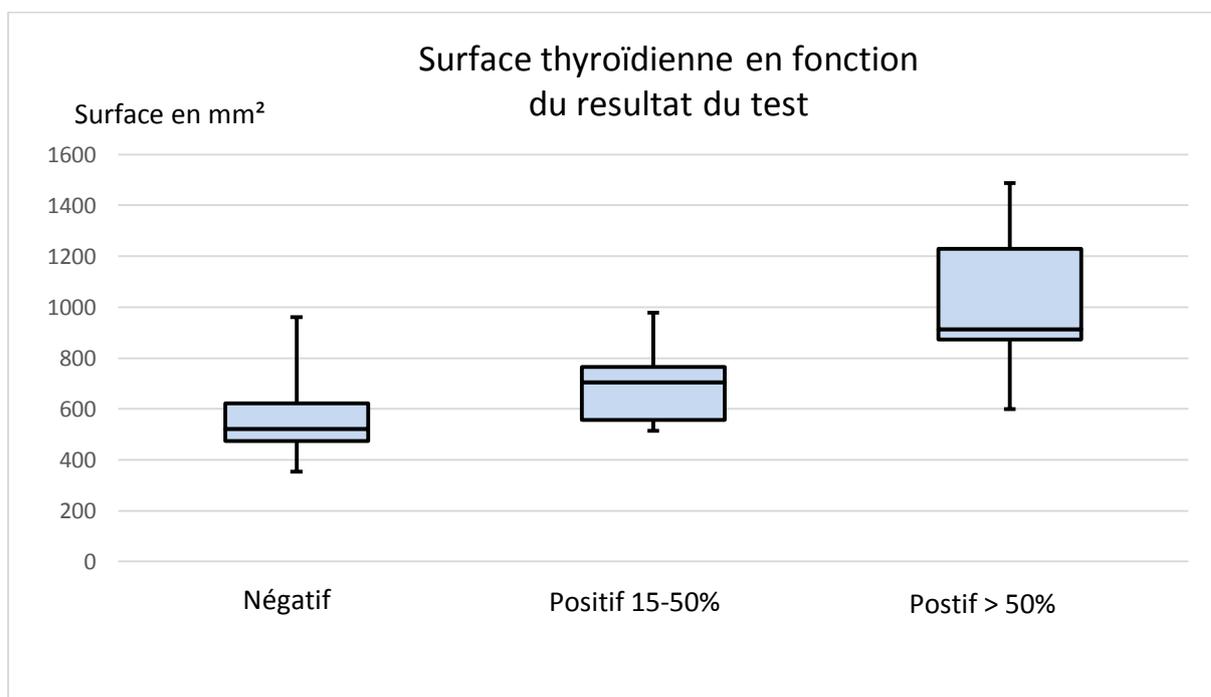


Pas de différence statistiquement significative de TSH au Guthrie entre les 3 groupes $p = 0,0573$. On met toutefois en évidence une tendance à la supériorité des TSH au Guthrie dans le groupe positif > 50% comparativement aux deux autres groupes.

3. La surface thyroïdienne

Analyse variable : Surface en mm ²								
CCL Test	N	Moy	DS	Min	1 ^{er} Quartile	Médiane	3 ^{ème} Quartile	Max
Négatif	28 (2)	555,46	119,87	354	474,5	522,5	620,5	960
Positif 15-50%	9	717,89	172,54	514	556	705	765	978
Positif > 50%	8 (1)	1014,13	289,99	600	871,5	911,5	1230	1487

Entre parenthèses le nombre de patients chez qui la donnée est manquante



La surface est statistiquement plus élevée dans le groupe positif 15-50% que le groupe négatif $p = 0,02$ et dans le groupe positif > 50% que dans le groupe négatif $p = 0,0006$.

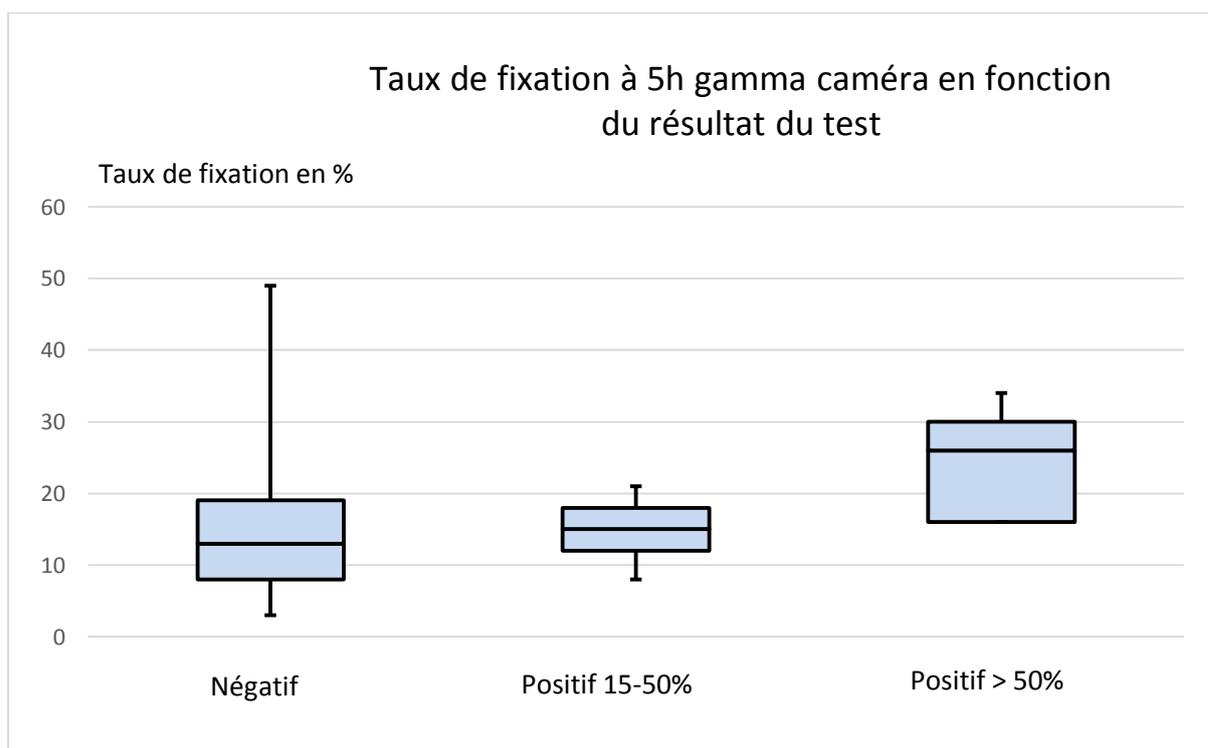
Il n'y a pas de différence significative entre les 2 sous-groupes de test positif $p = 0,11$.

4. Le taux de fixation à 5h en gamma caméra

Analyse uniquement descriptive à cause du manque de données ne permettant pas d'analyse statistique

Analyse variable : taux de fixation 5h gamma caméra en %								
CCL Test	N	Moy	DS	Min	1 ^{er} Quartile	Médiane	3 ^{ème} Quartile	Max
Négatif	20 (10)	15,84	11,45	3,4	7,55	13	19,3	49
Positif 15-50%	8 (1)	14,69	4,46	7,5	11,65	14,8	18,15	20,8
Positif > 50%	7 (2)	24,87	6,73	15,9	16,3	25,8	29,7	33,5

Entre parenthèses le nombre de patients chez qui la donnée est manquante



Le groupe dont le taux de fixation apparaît le plus important est le groupe positif > 50%.

II. Recherche de facteurs prédictifs du caractère définitif de l'HC

A. Analyse globale

1. La population

114 patients ont pu être inclus (73 filles, 41 garçons, Ratio F/H = 1,78).

La moyenne d'âge lors de l'examen de cette population est de 14 jours et la médiane à 13 jours.

Le plus jeune avait 2 jours et le plus âgé 29 jours.

L'activité moyenne injectée est de 2,49 MBq, médiane à 2,45 MBq d'iode 123.

Le délai moyen injection-acquisition est de 3,7 h avec une médiane de 5h.

Sur les 114 patients on retrouvait 14 hypothyroïdies transitoires et 100 hypothyroïdies définitives : soit 12% d'hypothyroïdies transitoires contre 88% d'hypothyroïdies définitives.

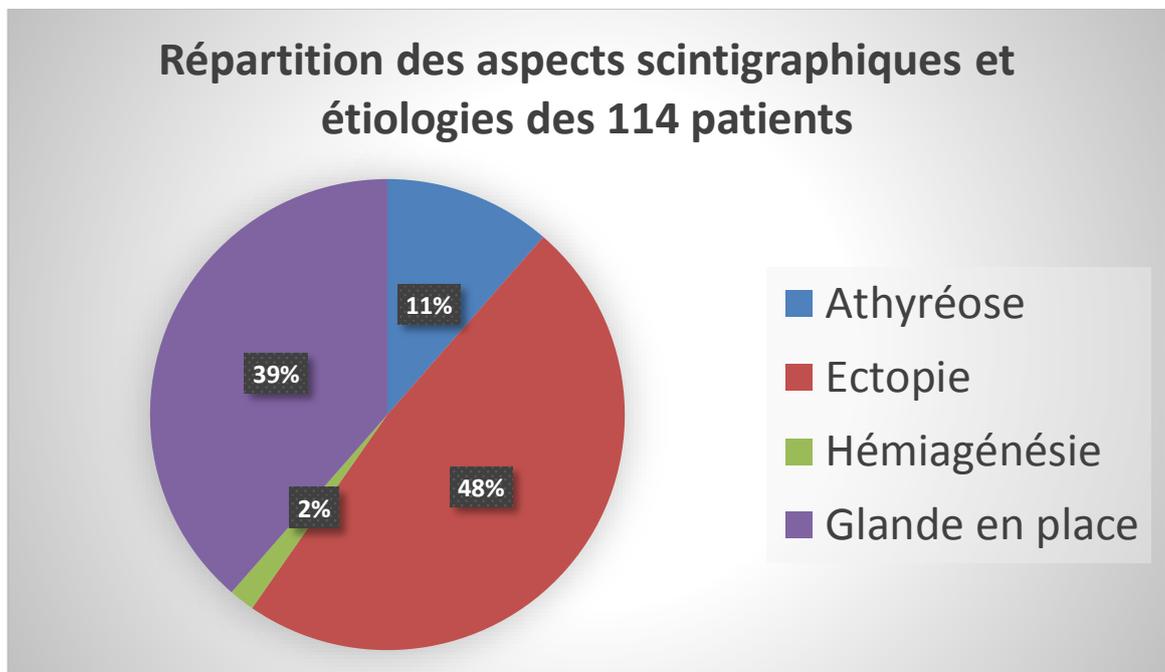
Descriptif des 2 populations

	Groupe définitif (100)	Groupe transitoire (14)
Age Médian (min - max) en jours	13 (2-28)	16,5 (5-29)
Activité injectée Médiane (min - max) en MBq	2,6 (1,1-5,6)	2,25 (1,9-3,4)
Délai injection-acquisition médian (min - max) en heure	5 (2-6)	4,5 (2-5)

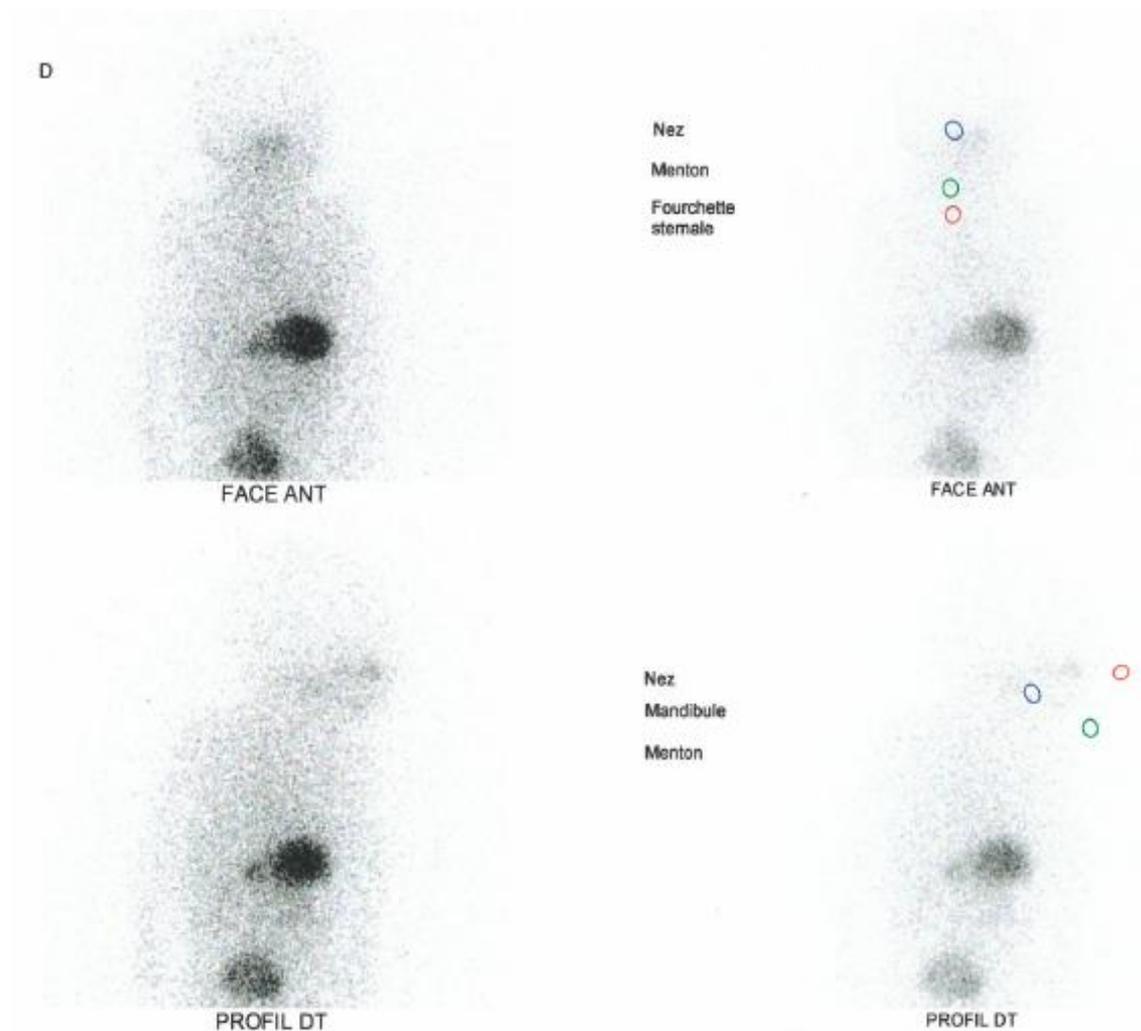
2. Aspect scintigraphique

Leur aspect scintigraphique est le suivant :

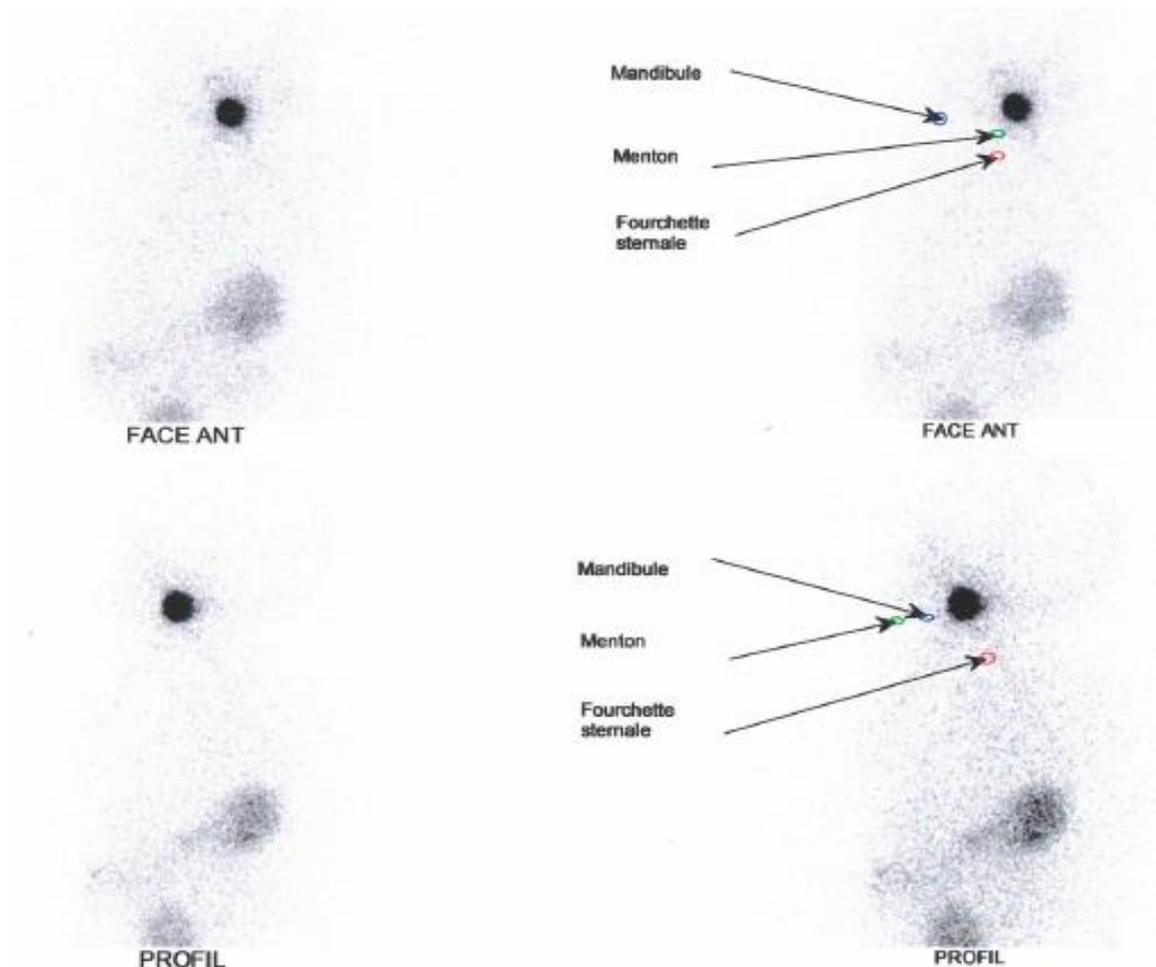
- 13 blanches correspondant toutes à des athyréoses (absence de surcharge iodée)
- 55 ectopies :
 - o 47 sublinguales
 - o 2 cervicales supérieures
 - o 6 bifocales
- 2 hémiagénésies
- 44 glandes en place



Un exemple d'athyréose et d'ectopie sublinguale est fourni respectivement dans les 2 pages suivantes.

Image 2 : Scintigraphie thyroïdienne ^{123}I : Athyréose

Absence de fixation dans la loge thyroïdienne ou sur les sites d'ectopie. La visualisation de l'estomac montre la présence de symporteur (NIS)

Image 3 : Scintigraphie thyroïdienne ^{123}I : Ectopie sublinguale

Fixation focale arrondie, située en base de langue (repères). Absence de fixation dans la loge thyroïdienne.

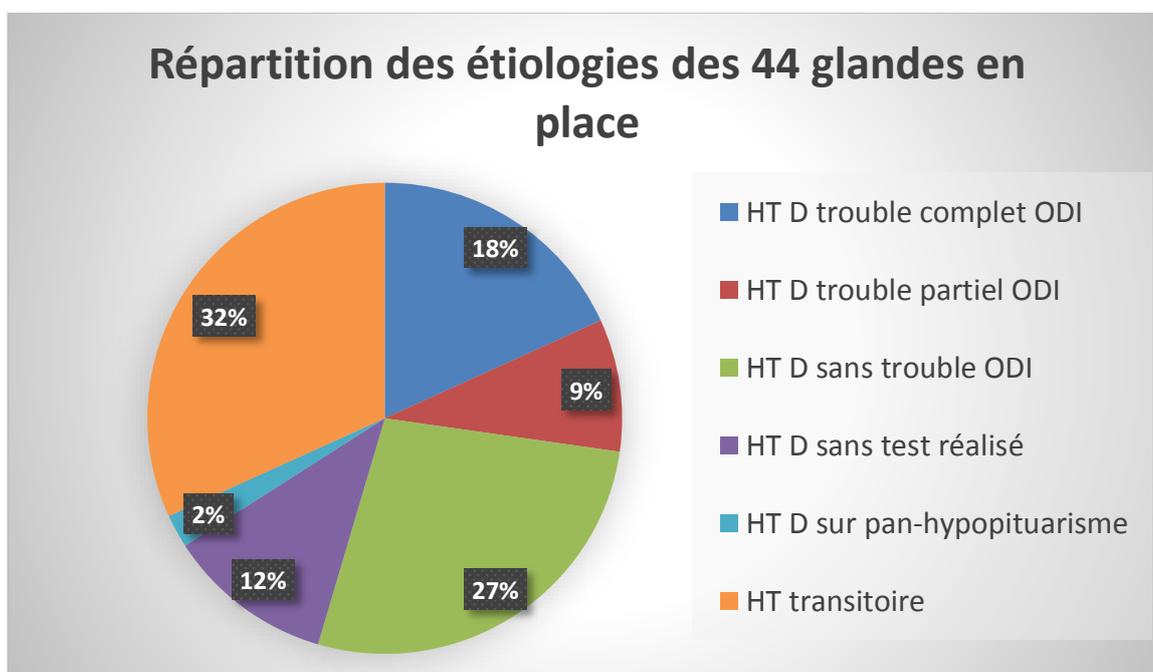
B. Caractère définitif ou transitoire de l'HC

Les 70 patients porteurs de dysgénésies présentent tous une hypothyroïdie définitive.

Parmi les 44 patients ayant une glande en place, 30 patients ont une hypothyroïdie définitive et 14 une hypothyroïdie transitoire (soit : 32% d'hypothyroïdies transitoires et 68% de définitives).

Les diagnostics retenus au cours du suivi chez les enfants avec une glande en place sont les suivantes :

- 30 hypothyroïdies définitives
 - o 8 troubles complets de l'organification des iodures dont 1 fortement suspect de Syndrome de Pendred
 - o 4 troubles partiels de l'organification des iodures
 - o 12 sans trouble de l'organification des iodures
 - o 5 sans test au perchlorate réalisé
 - o 1 pan-hypopituitarisme
- 14 hypothyroïdies transitoires



HT D = Hypothyroïdie définitive, ODI = de l'organification des iodures

La TSH au Guthrie est connue pour les 114 patients et les TSH d'hôpital de jour accessibles chez 87 patients (76,3%).

Les paramètres de surface, taux de fixation et résultat du test au perchlorate n'ont été étudiés que chez les patients avec une glande en place soit 44 patients.

Certaines données sont manquantes :

- La surface a été estimée chez 26 patients sur 44 (16/30 hypothyroïdies définitives, 10/14 HT transitoires), les images numériques n'ayant pas pu être récupérées chez 18 patients.
- Le taux de fixation à 5h en gamma caméra récupéré chez 18 patients (11/30 hypothyroïdie définitive, 7/14 hypothyroïdie transitoire) le taux n'a pas été mesuré chez 20 patients, mesuré uniquement à la monosonde chez 2, pris à 2h chez 3 patients et pris chez un patient sous levothyrox.

23 patients ont bénéficié d'un test au perchlorate avant 30 jours de vie dont les résultats sont les suivants :

- 13 négatifs
- 10 positifs
 - o 1 positif entre 15 et 30%
 - o 3 positifs entre 30 et 90%
 - o 6 positifs > 90%

Le diagnostic de trouble complet de l'organification des iodures a été porté chez un patient à l'âge de 2 ans après la chute spontanée du taux de fixation entre l'acquisition à 2h et 24h, passant de 11% à 2h à 3 % à 24h. Ce patient a eu une scintigraphie thyroïdienne dans les 30 premiers jours mais n'a pas bénéficié de test au perchlorate à ce moment.

De même, le diagnostic de trouble partiel d'organification des iodures a été fait à l'âge de 2 ans chez 1 patient.

1. Le sexe

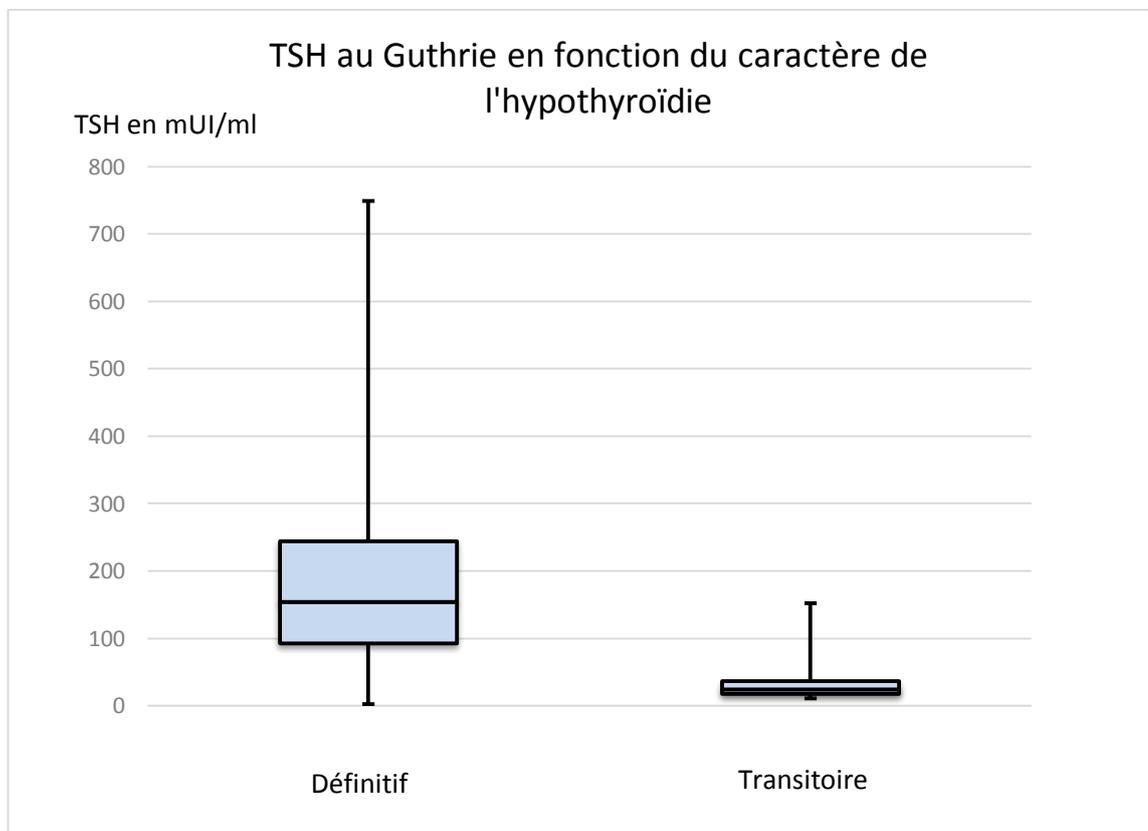
Analyse variable : Sexe			
Sexe			
Caractère HT	Masculin	Féminin	Total
Définitif	34	66	100
Transitoire	7	7	14
Total	41	73	114

Le sexe n'est pas un facteur prédictif du caractère définitif ou non de l' HT
 $p=0,24$ (Chi-square).

2. La TSH au Guthrie

Analyse TSH Guthrie chez tous les patients

Analyse variable : TSH au Guthrie en mUI/ml								
Caractère hypothyroïdie	N	Moy	DS	Min	1 ^{er} Quartile	Médiane	3 ^{ème} Quartile	Max
Définitif	100	182,6	138,7	2,36	92	154,5	244	749
Transitoire	14	36,27	35,95	11	18,7	24,35	37,2	152

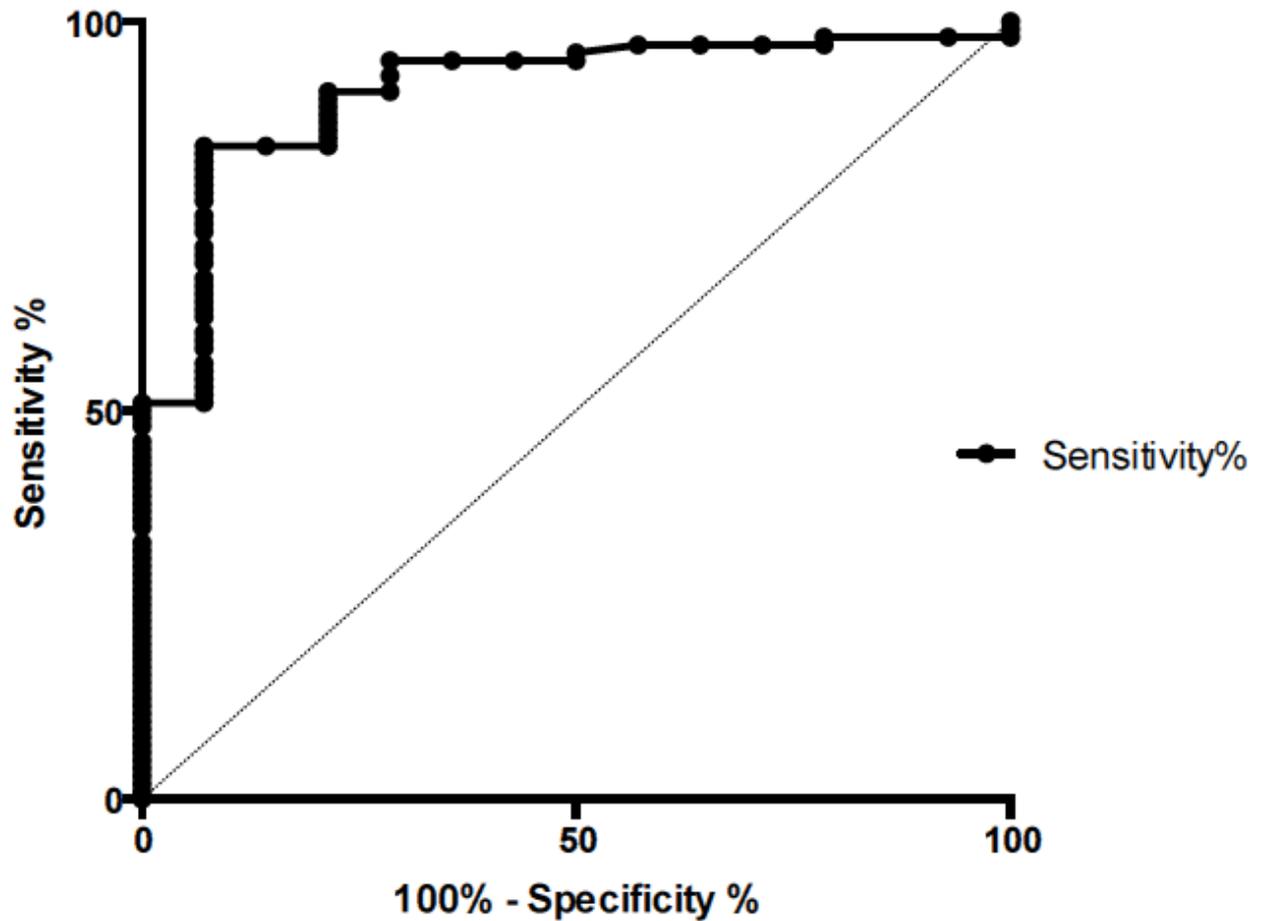


La TSH au Guthrie est un facteur significatif prédictif du caractère définitif de l'hypothyroïdie $p < 0,0001$ (Wilcoxon Two-Sample Test).

51 patients sur 100 avec une hypothyroïdie définitive ont une TSH supérieure à 152 mU/ml (valeur maximum des hypothyroïdies transitoires).

Courbe ROC

Performance de la TSH au Guthrie dans la prédiction du caractère définitif de l'HC

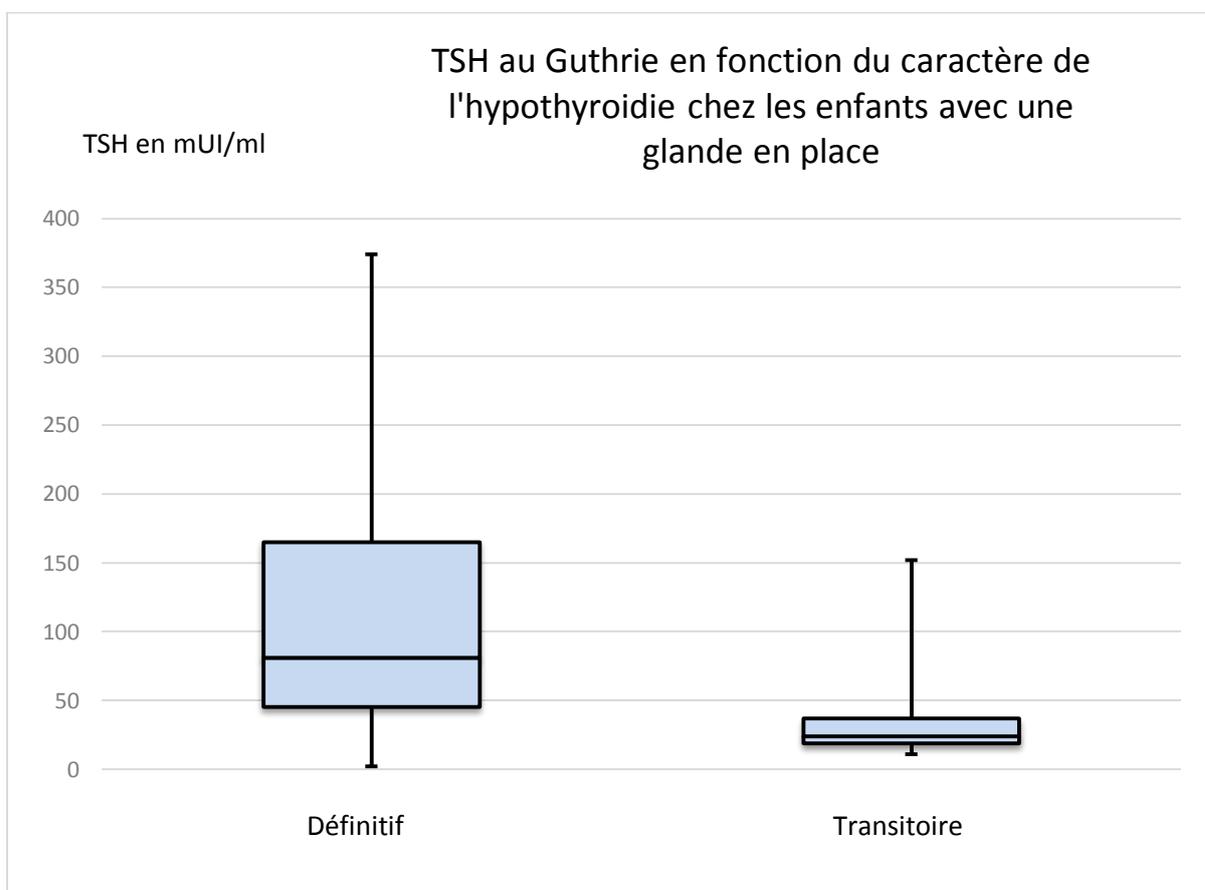


ASC = 0,91 (0,84-0,98 IC95%) $p < 0,0001$

Un seuil de TSH au Guthrie $> 58 \text{ mUI/ml}$ permet de classer les patients avec le plus d'exactitude, avec une sensibilité du test pour détecter le caractère définitif de l'hypothyroïdie de 84% (75-90 IC 95%) et une spécificité de 92% (66-99 IC 95%). Dans notre échantillon, la VPP était alors de 99% et la VPN de 45%.

Analyse TSH Guthrie uniquement sur les 44 glandes en place

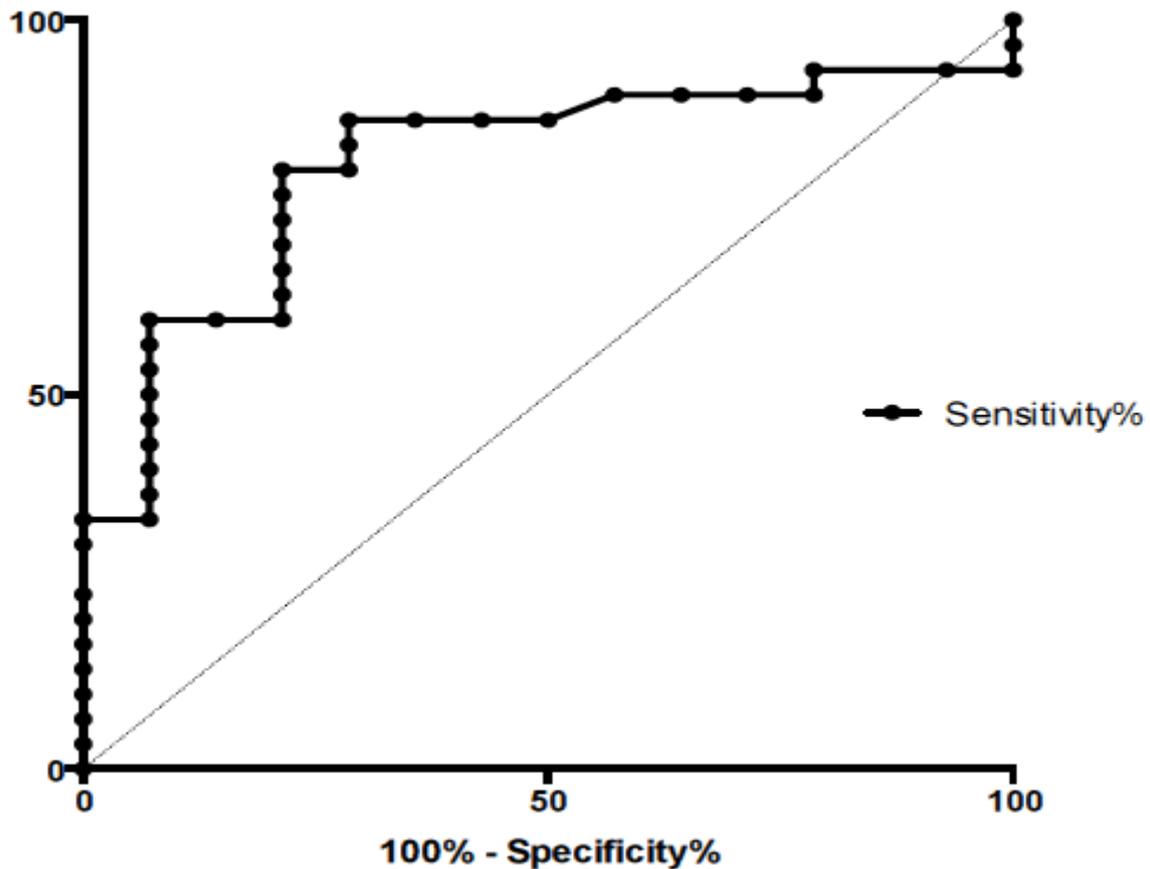
Analyse variable : TSH au Guthrie en mUI/ml								
Caractère hypothyroïdie	N	Moy	DS	Min	1 ^{er} Quartile	Médiane	3 ^{ème} Quartile	Max
Définitive	30	116,56	100,2	2,36	45	81	165	374
transitoire	14	36,27	35,65	11	18,7	24,35	37,2	152



Le taux de TSH au Guthrie est significativement plus élevé dans le groupe hypothyroïdien définitif quand dans le groupe hypothyroïdien transitoire $p=0,001$, chez les patients avec une glande en place.

Courbe ROC

Performance de la TSH au Guthrie dans la prédiction du caractère définitif de l'HC chez les patients avec GEP



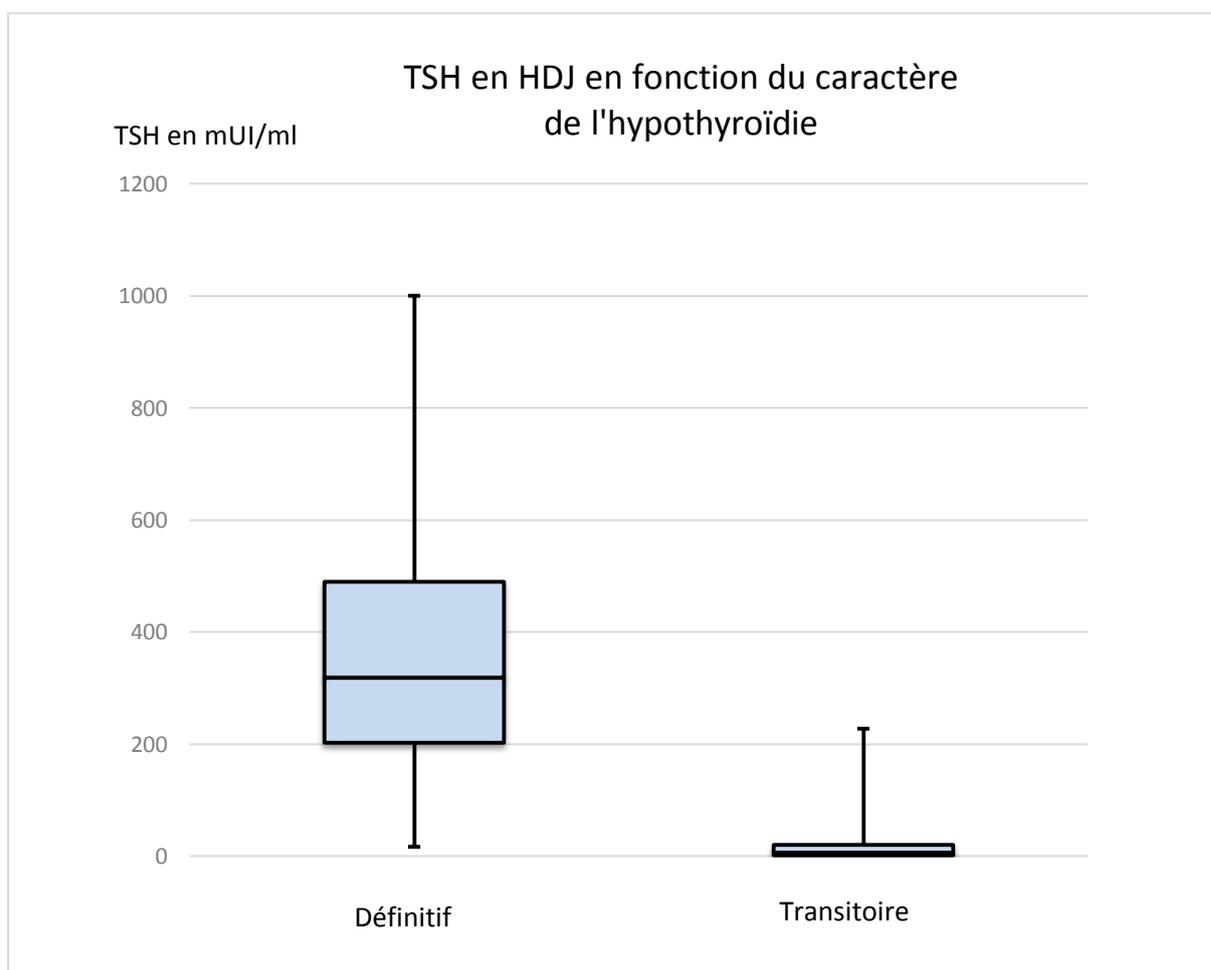
ASC = 0,8 (0,67-0,94) $p = 0,001$

Un seuil de TSH au Guthrie > 60mUI/ml permet de classer les patients avec le plus d'exactitude, avec une sensibilité du test pour détecter le caractère définitif de l'hypothyroïdie de 60% (40-77%) et une spécificité de 93% (66-100). Dans notre échantillon, la VPP était alors de 95% et la VPN de 52%.

3. La TSH en Hôpital de jour

Analyse variable : TSH HDJ en mUI/ml								
Caractère hypothyroïdie	N	Moy	DS	Min	1 ^{er} Quartile	Médiane	3 ^{ème} Quartile	Max
Définitif	76 (24)	365,8	239,16	17,1	202,5	319	490,4	1000
Transitoire	11 (3)	33,12	68,02	1,59	2,24	6,3	20,2	228

Entre parenthèses le nombre de patients chez qui la donnée est manquante

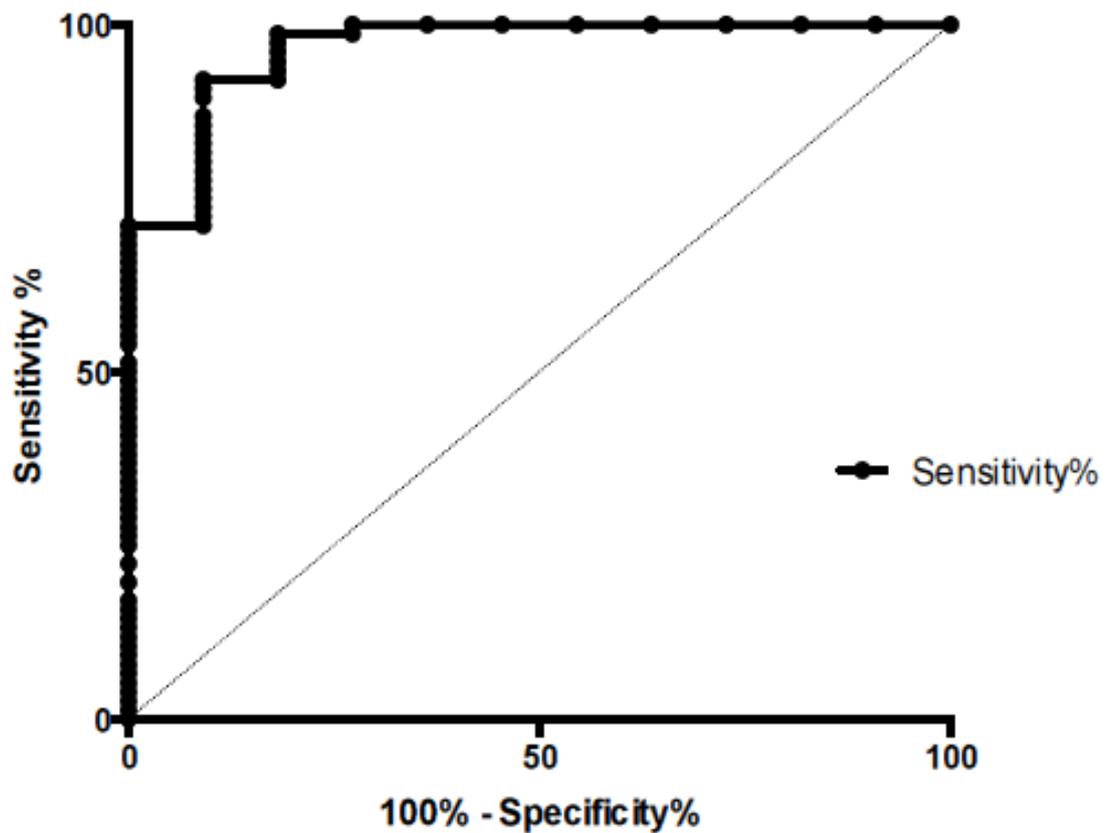


La TSH en HDJ est un facteur significatif prédictif du caractère définitif de l'hypothyroïdie $p < 0,0001$ (Wilcoxon Two-Sample Test).

54 patients sur les 76 ayant une hypothyroïdie définitive ont une TSH supérieure à 228 mUI/ml (qui est la valeur maximale dans le groupe hypothyroïdie transitoire).

Courbe ROC

Performance de la TSH en Hôpital de jour en prédiction du caractère définitif de l' HC



ASC = 0,96 (0,91-100) $p < 0,0001$

Un seuil de TSH en HDJ $> 76,5$ mUI/ml permet de classer les patients avec le plus d'exactitude, avec une sensibilité du test pour détecter le caractère définitif de l'hypothyroïdie de 92% (83-97 IC 95%) et une spécificité de 91% (59-99 IC 95%). Dans notre échantillon, la VPP était alors de 99% et la VPN de 63%.

4. Aspect Scintigraphique

Analyse variable : Aspect scintigraphique					
Aspect Scintigraphique					
Caractère hypothyroïdie	Blanche	Ectopie	Hémiagénésie	En place	Total
Définitif	13	55	2	30	100
Transitoire	0	0	0	14	14
Total	13	55	2	44	114

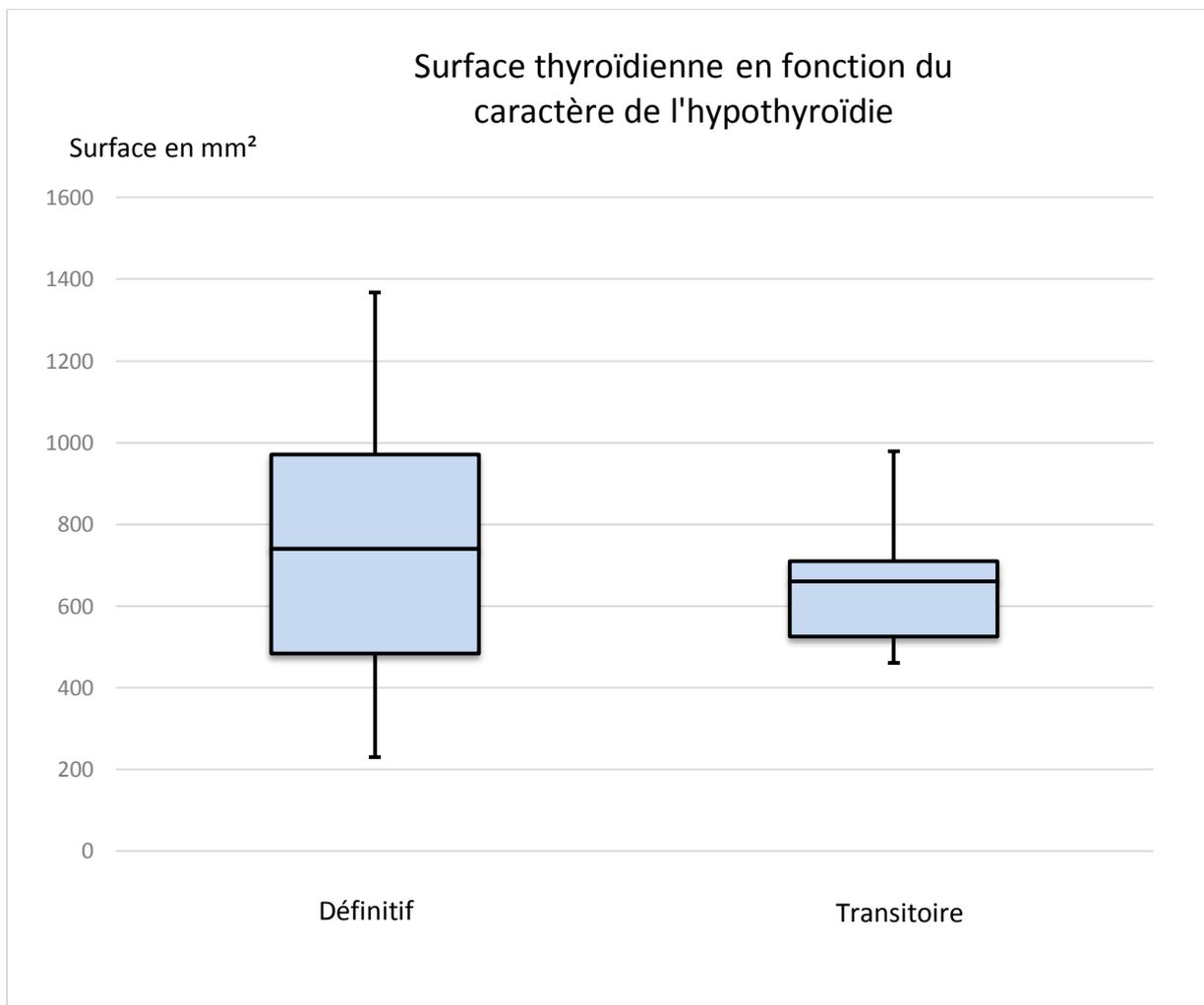
Descriptif : Toutes les dysgénésies ont une hypothyroïdie définitive.

Statistique : Pour cette analyse nous avons regroupé les hémiagénésies avec les ectopies. Il y a plus d'hypothyroïdies définitives dans le groupe athyréose, ectopie et hémiagénésie que dans le groupe avec une glande en place $p < 0,0001$.

5. La surface thyroïdienne

Analyse variable : Surface thyroïdienne en mm ²								
Caractère	N	Moy	DS	Min	1 ^{er} Quartile	Médiane	3 ^{ème} Quartile	Max
Hypothyroïdie								
Définitif	16 (14)	750,44	313,04	230	484	740	971	1368
Transitoire	10 (4)	651	155	461	525	659,5	709	978

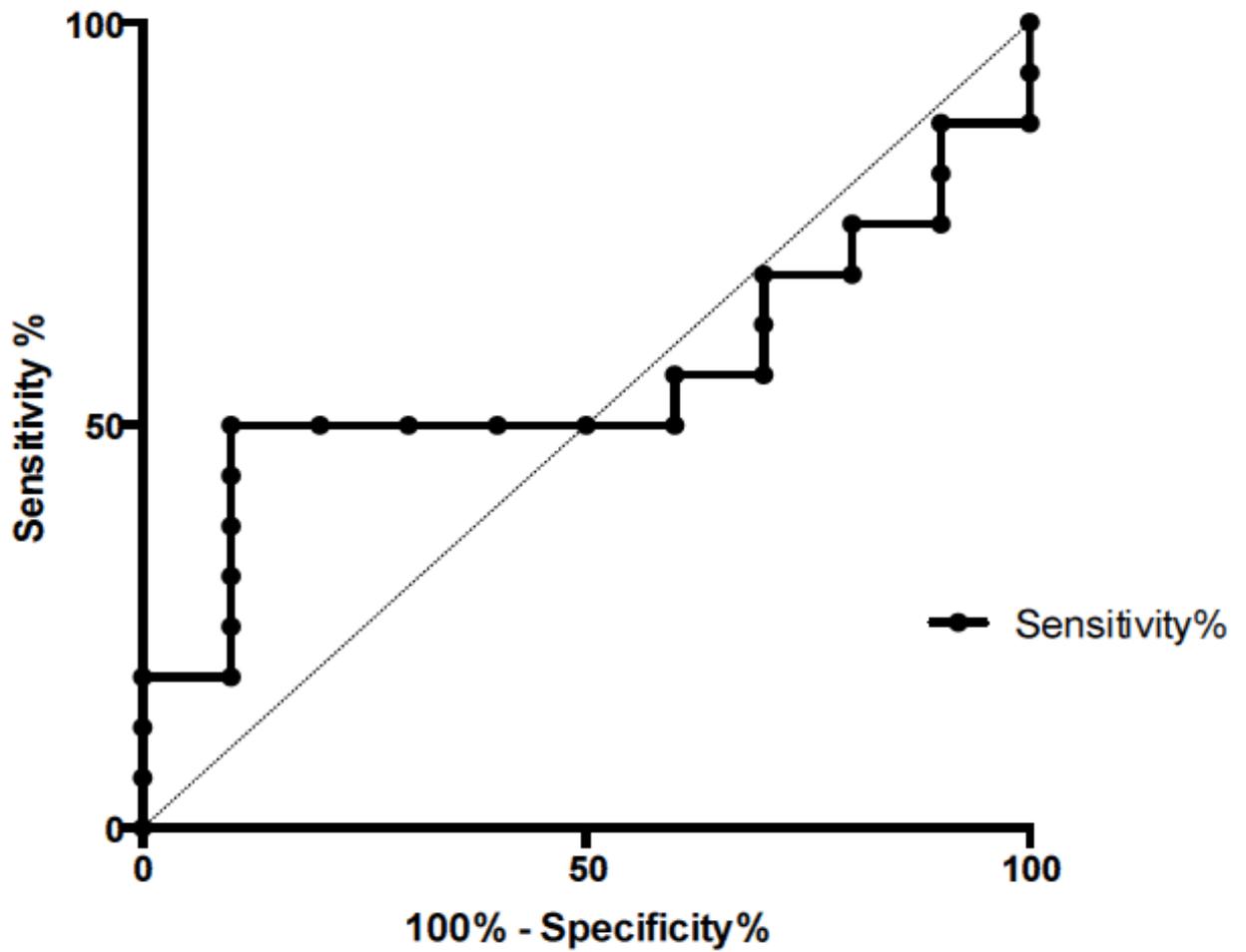
Entre parenthèses le nombre de patients chez qui la donnée est manquante



Il n'existe pas de différence significative de surface entre les groupes hypothyroïdies définitives et transitoire $p=0,29$ (test de Student).

Courbe ROC

Performance de la surface thyroïdienne en prédiction du caractère définitif de l'HC



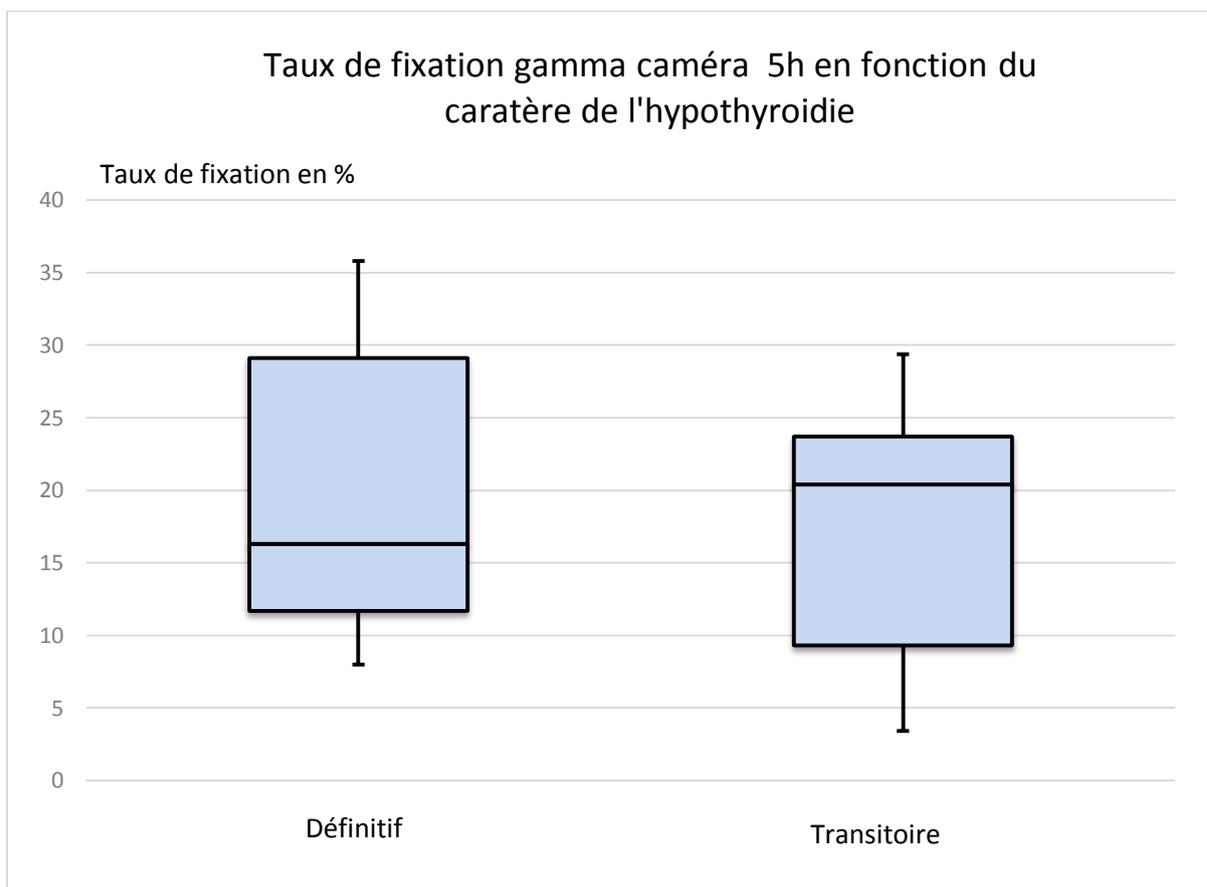
ASC = 0,55 (0,33-0,78) p=0,63

6. Le taux de fixation à 5h en gamma caméra

Analyse uniquement descriptive due au manque de données ne permettant pas une analyse statistique.

Analyse variable : Taux de fixation gamma caméra 5h en %								
Caractère hypothyroïdie	N	Moy	DS	Min	1 ^{er} Quartile	Médiane	3 ^{ème} Quartile	Max
Définitif	15 (15)	20,25	9,8	8	11,7	16,3	29,1	35,8
Transitoire	7 (7)	17,89	8,8	3,4	9,3	20,4	23,7	29,4

Entre parenthèses le nombre de patients chez qui la donnée est manquante



Descriptif : On n'observe pas de différence du taux de fixation entre les 2 groupes.

7. Résultat du test au perchlorate

Analyse variable : Résultat test perchlorate			
Résultat test perchlorate			
Caractère Hypothyroïdie	Négatif	Positif	Total
Définitif	6	9	15
Transitoire	7	1	8
Total	13	10	23

Le résultat du test au perchlorate n'est pas un critère statistiquement significatif $p=0,07$ d'hypothyroïdie définitive ou transitoire.

On remarque cependant que sur les 10 patients ayant un test au perchlorate positif, 9 étaient hypothyroïdiens définitifs.

Analyse descriptive des 10 tests au perchlorate positifs

Analyse variable : Positivité du test au perchlorate			
Positivité du test au perchlorate			
Caractère hypothyroïdie	Positif 15-50%	Positif >50%	Total
Définitif	1	8	9
Transitoire	1	0	1
Total	2	8	10

8 patients sur 9 (88,9%) présentant une hypothyroïdie définitive avaient une chute du taux de fixation supérieure à 50%.

- 6 > 90%
- 2 entre 50 et 90 % (-74% et -71,4%)

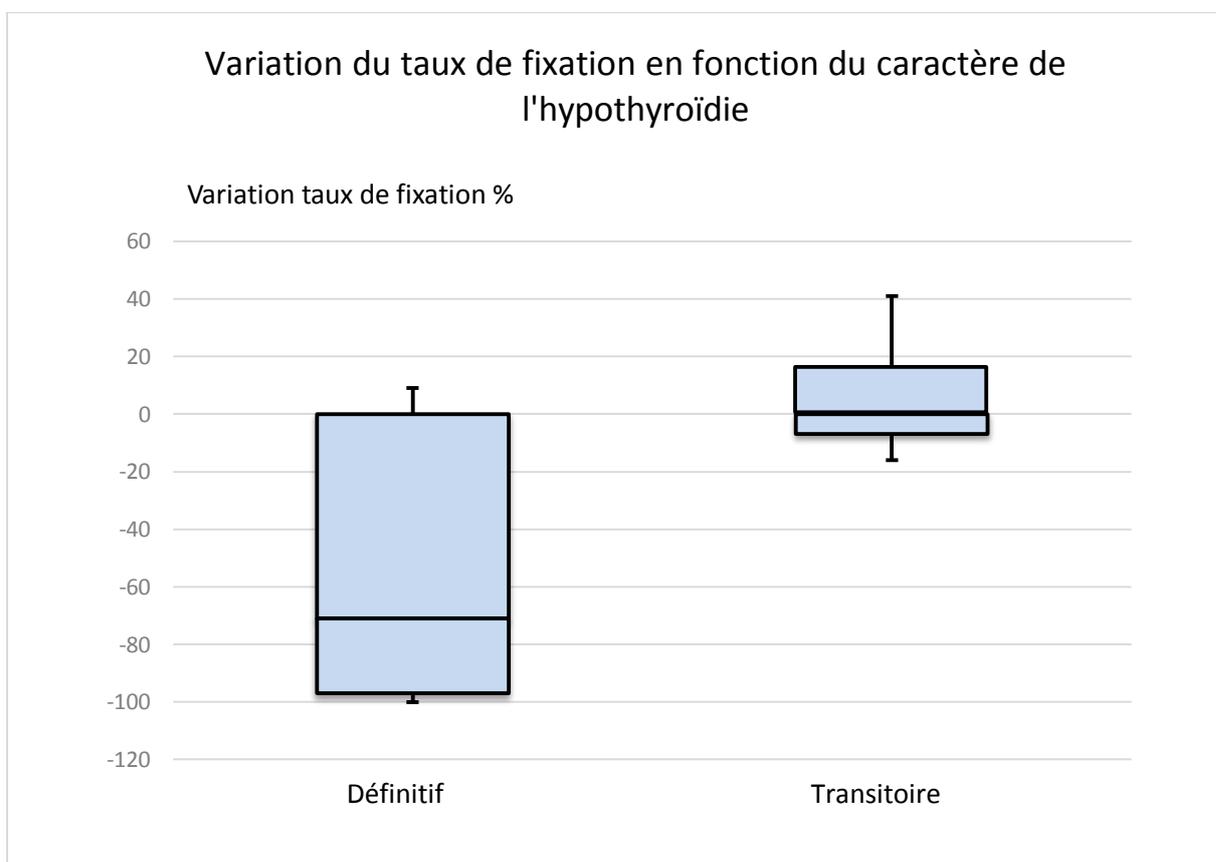
Le 9^{ème} patient hypothyroïdien définitif présentait une chute de -42,4%.

Le patient présentant une hypothyroïdie transitoire et un test au perchlorate positif avait une chute de 16%, soit juste au-dessus de la valeur seuil de positivité.

8. Variation du taux de fixation après le test au perchlorate

Analyse variable : Variation taux de fixation perchlorate								
Caractère hypothyroïdie	N	Moy	DS	Min	1 ^{er} Quartile	Médiane	3 ^{ème} Quartile	Max
Définitif	15 (15)	-51,23	46,62	-100	-97,5	-71,4	0,6	9,1
Transitoire	8 (6)	5,65	19,52	-16	-7,4	-0,35	17,8	41,4

Entre parenthèses le nombre de patients chez qui la donnée est manquante

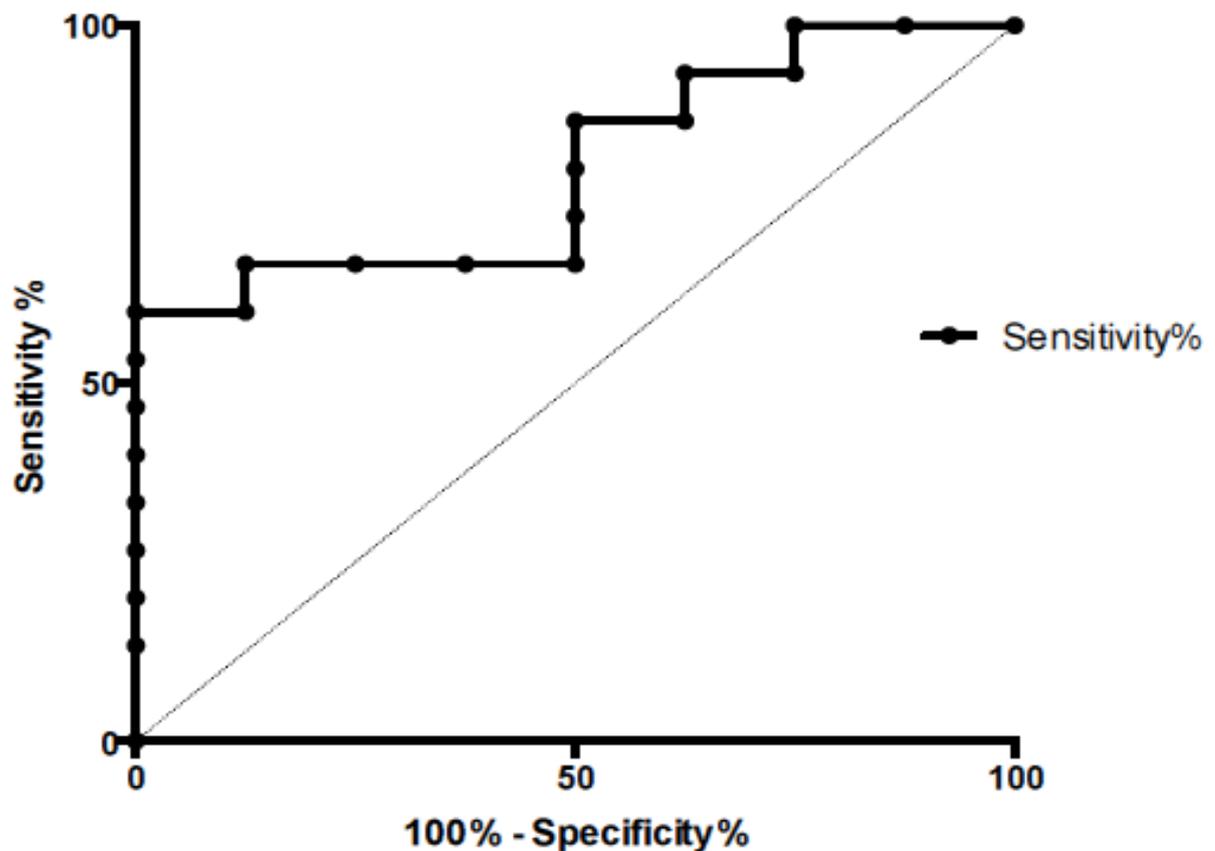


La diminution du taux de fixation est un facteur prédictif significatif d'hypothyroïdie définitive $p=0,02$ (Wilcoxon Two-Sample Test).

Les diminutions du test au perchlorate sont plus importantes dans le groupe hypothyroïdie définitive que dans le groupe hypothyroïdie transitoire.

Courbe ROC

Performance de la variation du taux de fixation du test au perchlorate en prédiction du caractère définitif de l' HC



ASC = 0,8 (0,62-0,98) p =0,02

Un seuil de diminution de -10% permet de classer les patients avec le plus d'exactitude, avec une sensibilité du test pour détecter le caractère définitif de l'hypothyroïdie de 67% (38-88 IC 95%) et une spécificité de 87,5% (47-100 IC 95%). Dans notre échantillon, la VPP était alors de 91% et la VPN de 58%.

Tableau récapitulatif des paramètres testés en fonction du caractère définitif ou transitoire de l'hypothyroïdie

Paramètres	Significatif	P
Sexe	NS	0,24
TSH au Guthrie	S	< 0,0001
TSH en HDJ	S	< 0,0001
Catégorie scintigraphique	S	< 0,0001
Surface thyroïdienne	NS	0,29
Taux de fixation 5h GC	NR	NR
Résultat du test au perchlorate	NS	0,07
Variation du taux de fixation du test au perchlorate	S	0,02

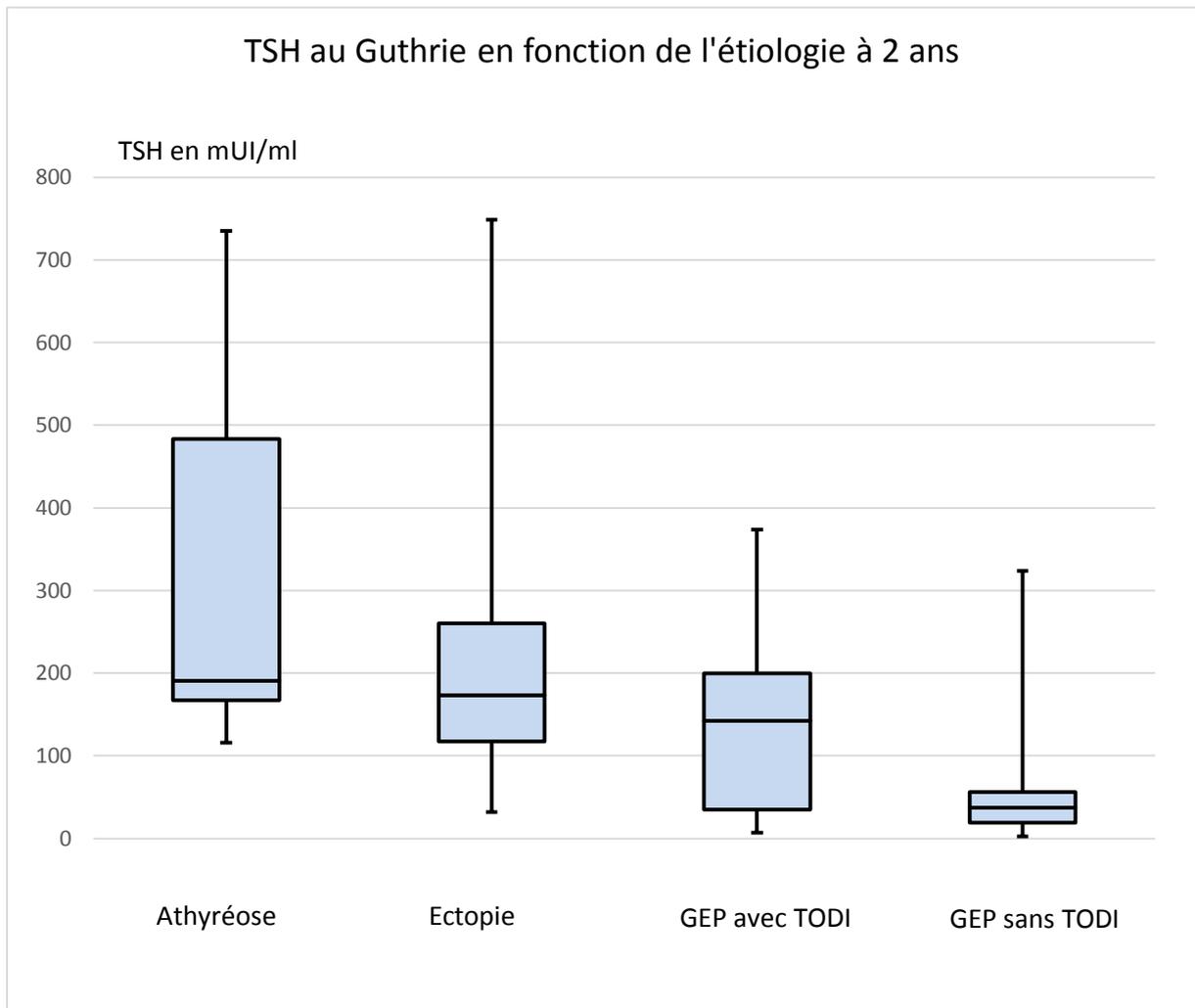
III. Comparaison du taux de TSH entre les différentes étiologies à 2 ans

Comparaison du taux de TSH entre les différentes étiologies à 2 ans réunies en 4 groupes :

- Athyréose
- Ectopie
- Glандe en place (GEP) sans trouble de l'organification des iodures
- Glандe en place avec trouble de l'organification des iodures (8 troubles complets et 4 troubles partiels)

Analyse variable : TSH au Guthrie en mUI/ml								
Etiologie à 2 ans	N	Moy	DS	Min	1 ^{er} Quartile	Médiane	3 ^{ème} Quartile	Max
Athyréose	13	308,03	203,84	116	167	191,4	483	735
Ectopie	55	194,03	116,03	32	117	173	260	749
GEP sans TODI	27	63,43	74,60	2,36	19,1	37,2	56	324
GEP avec TODI	12	139,23	116,05	7,1	35	142	200,5	374

GEP = glande en place, TODI = trouble d'organification des iodures



TODI = trouble de l'organification des iodures

Les taux de TSH au Guthrie sont statistiquement plus élevés dans les groupes athyréose ($p < 0,0001$) et ectopie ($p < 0,0001$) que dans celui GEP sans TODI.

Il n'existe pas de différence significative du taux de TSH au Guthrie entre les groupes athyréose et ectopie $p = 0,42$

Il n'y a pas de différence significative du taux de TSH au Guthrie entre les groupes athyréose ($p = 0,14$) et ectopie ($p = 0,81$) versus GEP avec TODI.

Il n'y a pas non plus de différence significative du taux de TSH au Guthrie entre les groupes GEP sans TODI et GEP avec TODI $p = 0,29$.

DISCUSSION

La scintigraphie thyroïdienne est un examen utile dans la démarche diagnostique du bilan étiologique de l'hypothyroïdie congénitale. Elle apporte des informations complémentaires au bilan biologique et à l'échographie. En plus d'être un examen de référence pour le diagnostic étiologique, c'est le seul capable d'objectiver un trouble de l'organification des iodures quand la glande est en place, grâce au test au perchlorate. La scintigraphie thyroïdienne associée au test au perchlorate permet en outre d'apporter des réponses aux parents des enfants sur l'étiologie et la durée du traitement. Elle permet d'identifier les enfants qui ont une hypothyroïdie profonde (dysgénésies et trouble complet de l'organification des iodures) qui feront l'objet d'un suivi plus étroit. Léger et al (57) ont démontré que la qualité de vie et l'état de santé à long terme de ces patients étaient corrélés à la profondeur initial de l'hypothyroïdie.

Depuis 2012, pour réaliser un test au perchlorate le médecin nucléaire doit faire une demande d'ATU. Si un jour l'ATU de l'IRENAT* n'était pas renouvelée, la scintigraphie thyroïdienne continuerait d'être pratiquée pour son apport étiologique dans les dysgénésies mais ne permettrait plus de distinguer le trouble de l'organification des iodures pour les glandes en place.

Facteurs prédictifs du résultat du test au perchlorate

Parmi les paramètres accessibles avant la réalisation d'un test au perchlorate, seule la surface de la glande en mm² est un facteur prédictif significatif du résultat du test. La surface est plus importante chez les enfants ayant un test positif que chez ceux ayant un test négatif ($p < 0,0001$). Cela pourrait s'expliquer par une hyperstimulation par les taux de TSH plus élevés chez les patients ayant un trouble de l'organification des iodures que chez ceux sans trouble. Dans notre étude tous les patients ayant une surface thyroïdienne inférieure à 514 mm² ont un test au perchlorate négatif (13 patients soit 29% des patients). De même si la surface est supérieure à 960 mm², le test au perchlorate est toujours positif (5 patients soit 11% des patients)

Ainsi en utilisant comme valeurs seuils la surface la plus faible des enfants ayant un test au perchlorate positif (514mm²) et la surface la plus haute des enfants ayant un test au perchlorate négatif (960 mm²), on pouvait classer convenablement 18 patients sur 45 (soit 40% des enfants).

Pour des surfaces entre 514 et 960 mm² on ne peut se passer du test au perchlorate.

Le seuil de 700 mm² pour la prédiction du résultat des tests au perchlorate permet de classer les patients avec le plus d'exactitude, avec une sensibilité du test pour détecter la positivité du test au perchlorate de 70% (44-89 IC 95%) et une spécificité de 93% (77-99 IC 95%). Dans notre échantillon, la valeur prédictive positive (VPP) était alors de 85% et la valeur prédictive négative (VPN) de 84%.

Les paramètres tels que le sexe, la TSH au Guthrie et le taux de fixation à 5h à la gamma caméra ne sont pas significatifs pour la prédiction du résultat du test.

Concernant la TSH au Guthrie une étude française (50) avec des effectifs plus importants (69 patients) mettait en évidence une corrélation entre la TSH au Guthrie et le pourcentage de diminution de la fixation iodée ($p < 0,0002$). Les taux moyens de TSH sont plus élevés dans le groupe qui a une diminution de 70 à 100% que dans le groupe qui a une diminution de 10 à 70%, et ce dernier groupe par rapport au groupe avec un résultat négatif. C'est ce que l'on observe également dans notre étude entre les groupes négatif et positif 15-50% comparativement au groupe positif >50% mais sans que ce soit significatif $p = 0,0519$. La TSH au Guthrie dans le groupe qui a une baisse de son taux de fixation après perchlorate >50% était plus importante avec une médiane à 165 mUI/ml [49-177 mUI/ml] alors qu'elle n'est que de 26 [22-30 mUI/ml]

dans le groupe 15-50% et le groupe négatif a une médiane à 24 mUI/ml [20-37 mUI/ml]. Cette absence de différence significative de TSH entre 2 sous-groupes de test positif (10-90% et > 90%) a également été observée dans une étude parisienne (20).

La surface en mm² apparaît donc comme un outil intéressant pour prédire le résultat du test au perchlorate dans 40% des cas. Il existe cependant une zone de recouvrement importante (514-960mm²) entre les 2 groupes, ne nous permettant pas de retenir une seule valeur seuil de surface acceptable pour différencier les tests positifs des tests négatifs.

On préconise la réalisation du test au perchlorate quels que soient les paramètres antérieurs dès que la glande est en place avec un taux de fixation satisfaisant d'autant plus que la surface est > 514 mm².

Facteurs prédictifs du caractère définitif ou transitoire de l'hypothyroïdie

Les proportions des différentes étiologies dans la population de l'objectif 2 sont du même ordre que celle de l'étude parisienne de Cavazere et al (20), qui comportait 183 patients, avec une prédominance de dysgénésies dont une majorité d'ectopies (48% dans notre étude vs 42%), un taux un peu plus bas d'athyréoses (11% vs 17%) mais une proportion de thyroïdes en place similaire à 39%. On retrouve le même ordre d'idée avec une étude récente également parisienne (50) qui, sur 181 patients, retrouvait 44% de patient avec une glande en place.

Il existe dans notre étude une prédominance féminine de l'hypothyroïdie congénitale avec un ratio fille/garçon de 1,78, également décrit dans l'étude parisienne précédente (ratio F/H = 1,7).

Ce pourcentage de glande en place est très différent d'autres sources plus anciennes (7,43), dans lesquelles ce taux est beaucoup plus faible ne dépassant pas les 20 %.

Cette observation s'explique en grande partie par la diminution des seuils de détection en dessous de 20 mUI/ml, notamment dans la plupart des pays d'Europe en 2004 (59). L'équipe de Corbetta et al (60) a étudié l'impact de la diminution de son seuil de TSH au Guthrie respectivement à 12 mUI/ml entre 1999 et 2002 et à 10 mUI/ml entre 2003-2005 en le comparant au seuil de 20 mUI/ml. Elle a constaté que le seuil à 20 mUI/ml n'identifiait pas 45% des hypothyroïdiens (55% entre 10 et 20 mUI/ml) dont la plupart avaient une thyroïde en place même s'il existait quelques glandes ectopiques et hémiagénésies. Ceci modifiait grandement la répartition des différentes étiologies en majorant le pourcentage de patients avec une glande en place de 24%, passant de 44% à 68% dans leur étude. Sur les 36 patients suivis entre 1999 et 2003 avec une TSH entre 10 et 19,9 mUI/ml, 27 (75%) avaient une hypothyroïdie définitive. Dans notre étude les observations sont différentes, sur les 9 patients dont la TSH au Guthrie est inférieure à 20 mUI/ml, seulement 3 étaient hypothyroïdiens définitifs (33%), répartis de la façon suivante : 1 cause centrale sur un pan-hypopituitarisme et 2 avec un trouble partiel de l'organification des iodures.

Le pourcentage d'hypothyroïdies transitoires dans notre étude est de 12,3% si on inclut les 114 patients. Il est plus faible que dans d'autres études européennes notamment une étude serbe où il existait 35% d'hypothyroïdies transitoires (61) mais

de l'ordre de 10-20% dans une étude américaine (62). Les auteurs expliquent cette fréquence plus élevée en Europe par la présence de zones de carence en iode.

Parmi les 14 patients hypothyroïdiens transitoires, une exposition au produit iodé a été retrouvée chez 4 patients (29%) et 1 patient (7%) avait une mère hyperthyroïdienne traitée par propylthiouracile pendant la grossesse. Chez les 9 patients restants, on ne retrouvait pas d'étiologie mais chez 2 d'entre eux, la mère était hypothyroïdienne.

Pour expliquer ce faible taux on peut aussi citer un biais méthodologique lié au fait que tous les patients n'ont pas eu de scintigraphie dans l'évaluation de leur hypothyroïdie congénitale.

Nous avons observé une association significative entre le taux de TSH au Guthrie et le caractère définitif ou transitoire de l'hypothyroïdie toutes étiologies confondues. La TSH au Guthrie étant plus élevée dans le groupe hypothyroïdie définitive avec une médiane à 154 mUI/ml [92-244 mUI/ml] versus 24 mUI/ml [19-3 mUI/ml] pour le groupe transitoire ($p < 0,0001$). Cette observation confirme des résultats antérieurs (63). La même observation a été faite avec la TSH d'Hôpital de Jour.

Nous avons également observé une association entre le taux de TSH au Guthrie et le caractère définitif ou transitoire de l'hypothyroïdie dans la population des enfants avec une glande en place où la TSH au Guthrie est plus élevée dans le groupe hypothyroïdie définitive que dans le groupe hypothyroïdie transitoire $p = 0,001$. Cette observation avait été faite par Gaudino et al (51) sur une population de 79 enfants avec une glande en place (30 transitoires et 49 définitives), contre 44 dans notre étude, avec une moyenne pour le groupe définitif de 163 mUI/ml (+/- 200) contre 102 mUI/ml (+/- 108) sans de différence statistiquement significative dans leur étude où le degré de significativité était placé à 0,0001. Cette même étude mettait en évidence un taux de prématurés plus important dans le groupe hypothyroïdie transitoire $p < 0,0001$.

De même le pourcentage de diminution du taux de fixation au test au perchlorate était plus important dans le groupe hypothyroïdie définitive que dans le groupe hypothyroïdie transitoire $p = 0,02$. Ceci venait en partie du fait que les patients avec des troubles complets de l'organification (>90% de chute) étaient tous hypothyroïdiens définitifs dans notre étude. Seul 1 cas de trouble complet d'organification des iodures, décrit par Cavazere et al (20), s'est révélé être une

hypothyroïdie transitoire sur une très probable surcharge iodée . Dans cette même étude, 90% (9/10) des patients avec un test au perchlorate positif > 90% étaient hypothyroïdiens définitifs contre 100% dans notre étude (6/6). Concernant les tests au perchlorate qui mettaient en évidence un trouble partiel de l'organification des iodures, les résultats sont difficilement comparables car le critère de positivité était de 10% de chute dans leur étude contre 15 % dans notre étude. Dans notre étude on retrouve 75% (3/4) d'hypothyroïdies définitives pour un test au perchlorate positif entre 15 et 90%. Le seul test positif avec une hypothyroïdie transitoire a une chute de 16%, soit juste au-dessus du critère de positivité devant faire discuter la réelle positivité du test. Si le trouble de l'organification existait vraiment chez ce patient, l'étiologie la plus probable serait une surcharge iodée, ce patient est né par césarienne et a potentiellement été au contact de désinfectant iodé.

Tous les patients avec une dysgénésie ont une hypothyroïdie définitive.

Les autres paramètres testés n'étaient pas prédictifs du caractère de l'hypothyroïdie.

Chez les 55 patients avec une thyroïde ectopique, 6 ont une double localisation (11%) ce qui supérieur au 5 % décrit dans la littérature par J. Clerc et al (31).

Sur les 2 hémigénésies , c'est le lobe gauche qui manque comme c'est le cas dans environ 80% des cas (31,32).

Nous avons enfin observé de manière significative une corrélation du taux de TSH au Guthrie avec les différentes étiologies ($p < 0,0001$). Les groupes athyréose et ectopie présentent des taux de TSH au Guthrie les plus élevés, viennent ensuite les patients avec GEP et un trouble de l'organification des iodures et enfin les patients avec GEP sans trouble de l'organification des iodures qui présentent les taux les plus bas. On notera cependant un recouvrement important du taux de TSH au Guthrie entre les différents groupes. Ceci est confirmé par les études antérieures de Schoen et al.(4) , N. Ismaili Alaoui et al (50) et Carlo Corbetta et al. (60).

Cas particuliers

Dans notre cohorte 2 patients dont le diagnostic de trouble de l'organification des iodures a été posé sans test au perchlorate ont retenu notre attention.

Chez le premier le diagnostic de trouble complet de l'organification des iodures a été posé sans réalisation de test au perchlorate. En effet, lors de son contrôle à deux ans après sevrage en levothyrox, on a observé une chute spontanée du taux de fixation thyroïdien entre l'acquisition à 2h et celle à 24h passant respectivement de 11% à 3% avec une TSH à 589 mUI/ml sous sevrage (sans wash out de l'activité gastrique).

Le second patient a présenté le même aspect également lors du bilan de réévaluation à 2 ans. Son taux de fixation thyroïdien est passé de 7,2% à 2h, à 2% à 24h en regard d'une TSH à 39 mUI/ml. Or ce patient avait eu une scintigraphie avec un test au perchlorate fortement positif à l'âge de 12 jours (chute de 97,5%) apportant un argument de poids pour évoquer ce diagnostic devant cette présentation de chute spontanée du taux de fixation. La fixation gastrique n'était pas modifiée à 24h ce qui confirmait le wash out uniquement thyroïdien. A notre connaissance, cette présentation n'a pas été décrite dans la littérature.

Un autre patient présentait une cause d'hypothyroïdie d'origine centrale. La TSH au Guthrie était logiquement la plus faible de notre étude à 2,36 mUI/ml et le diagnostic a été suspecté devant des hypoglycémies néonatales (le taux d'ACTH à J6 était mesuré à 7 pg/ml (limite inférieure à 170 pg/mL)) ainsi qu'une cryptorchidie comme cela est classiquement décrit (7,8) .

Nous avons également un autre patient chez qui un syndrome de Pendred était fortement suspecté mais non confirmé génétiquement. Ce patient présentait un trouble complet de l'organification des iodures (chute de 98%) associé à un goitre hypervasculaire et à une malformation bilatérale de l'oreille interne sous la forme d'une dilatation des vestibules, un aspect large des canaux semi circulaires ainsi qu'une dysmorphie cochléaire. L'analyse génétique n'a pas permis le diagnostic sous réserve des mutations connues au moment du diagnostic. On dénombre au moins 180 mutations du gène SLC26A4 (58). Dans ce cas de probable syndrome de Pendred le trouble de l'organification était complet alors que ce sont plutôt les troubles (lorsqu'ils

existent) partiels qui prédominent , comme le décrit Liuska Pesce et al (1) et Bizhanova A et al (64) dans cette étiologie.

Le trouble est partiel car il existe probablement d'autres moyens que la pendrine pour faire transiter l'iode du thyrocyte vers la colloïde notamment l'AIT (Apical Iodide Transporter) (2) .

Limites de l'étude

L'estimation de la surface par un opérateur revêt une certaine part de subjectivité même si les données ont toutes été recueillies par la même personne et que le rapport signal sur bruit est excellent avec l'iode 123. Un seuillage à l'aide d'un isocontour par pourcentage du maximum aurait pu être utilisé. Néanmoins le degré de significativité est clair ($p < 0,0001$) et il est peu probable que cela ait changé le caractère significatif du test, mais les valeurs seuils peuvent être différentes.

Dans notre étude, seuls les patients hypothyroïdiens avec une scintigraphie thyroïdienne ont été inclus. Les autres patients bien qu'hypothyroïdiens ne font pas partie de notre répartition épidémiologique. On peut notamment penser aux prématurés, qui à la naissance ont souvent d'autres pathologies à prendre en compte en plus de leur hypothyroïdie qui n'est le plus souvent que transitoire. Ceci peut expliquer la faible part d'hypothyroïdies transitoires observées dans la population des 114 patients comparativement à d'autres études.

Concernant la population des 48 patients de l'objectif 1, on observait 18 tests au perchlorate positifs. La répartition des résultats ne nous a pas permis de faire des analyses statistiques avec un seuil à 90% de chute entre un groupe de trouble complet d'organification des iodures (>90%) et un trouble partiel (15-90%). L'effectif de patients >90% n'étaient pas suffisant d'où les 2 groupes de 15-50% et > 50%. L'étude aurait été plus pertinente en différenciant les troubles complets des troubles partiels comme cela a été fait dans l'étude de Cavarzere (20) et nous aurions éventuellement pu mettre en évidence une différence statistiquement significative entre ces 2 sous-groupes car on observe une corrélation entre la TSH au Guthrie, la surface et le taux de fixation et les troubles complets de l'organification des iodures. Toutefois certains considèrent les troubles complets comme une chute > 50% (31,46) mais le taux de 90% est plus répandu et semble plus logique physiologiquement.

Le seuil de positivité du test au perchlorate peut également être discuté, on a vu qu'il pouvait varier entre ces études allant de 10% à 30% pour certains. Nous avons choisi 15% car c'est la norme historique utilisé dans le service mais aussi pour s'affranchir des variabilités que l'on pouvait avoir avec les mesures prises au monosonde.

Nous aurions pu étudier le taux de LT4 dans les premiers jours de vie comme facteur prédictif du caractère définitif ou transitoire de l'HT, qui est statistiquement plus

faible chez les patients hypothyroïdiens définitifs dans l'étude de Carlo Corbetta et al. (60)

Le faible effectif de test au perchlorate réalisé chez les patients avec une glande en place (23/44) dans la population des 114 patients, dont le caractère définitif ou transitoire de l'hypothyroïdie était connu, vient du fait qu'avant 2011 le test n'était pas réalisé à la naissance mais à 2 ans lors du bilan de réévaluation.

Propositions

Nous proposons d'utiliser les valeurs seuils de surface thyroïdienne suivante : la valeur minimale des tests au perchlorate positifs (514 mm²) et la valeur de surface maximale des tests au perchlorate négatifs (960 mm²). Nous observerons sur les prochains tests à venir, dans le service de Médecine Nucléaire de l'hôpital Roger Salengro, si ces valeurs permettent de prédire le résultat négatif du test pour les patients présentant une surface thyroïdienne inférieure à 514 mm² ou positif si elle est supérieure à 960 mm².

En poursuivant notre étude quelques années de plus afin d'avoir plus de patients pour obtenir une analyse statistique plus fiable. Nous pourrions essayer de réaliser un score diagnostic en combinant les 3 variables : la TSH au Guthrie, la surface thyroïdienne et le taux de fixation en gamma caméra à 5h pour détecter au mieux les tests négatifs et positifs afin de déterminer les patients nécessitant un test au perchlorate. Sur les 48 patients ayant eu un test au perchlorate moins de 30 jours après la naissance, nous avons établis un algorithme qui permet de diagnostiquer correctement 46 des 48 en ne réalisant que 22 tests au perchlorate contre les 48 qui ont été réalisés dans l'étude. Les 2 patients mal diagnostiqués ont des tests au perchlorate positifs avec des chutes du taux de fixation respectivement de 21% et 27%. Ces 2 patients présentent une hypothyroïdie transitoire pour laquelle le bilan thyroïdien s'est normalisé dans les jours suivants la naissance, sans traitement substitutif. Ils ont probablement présenté une surcharge iodée expliquant la chasse partielle de l'iode après test au perchlorate et le taux de fixation initial peu élevé (7,5% et 10,1%) et seraient des faux positifs du test au perchlorate pour le diagnostic de trouble congénital de l'organification des iodures.

L'algorithme est le suivant (**schéma 1**) :

- Si la surface thyroïdienne est inférieure à 500 mm² on ne réalise pas le test car celui-ci est négatif
- Si la surface thyroïdienne est supérieure à 970 mm² on ne réalise pas le test car celui-ci est positif
- Si la surface thyroïdienne est comprise entre 500 et 970 mm², on s'intéresse au dosage de la TSH au Guthrie.
 - o Si la TSH au Guthrie est supérieure à 25 mUI/mL on réalise le test

- Si la TSH au Guthrie est inférieure à 25 mUI/mL on s'intéresse au taux de fixation 5h gamma caméra
 - Si le taux de fixation à 5h en gamma caméra est supérieur à 20% on réalise le test
 - Si le taux de fixation à 5h en gamma caméra est inférieur à 20%, on ne réalise pas le test (c'est dans cette population qu'on a les 2 tests au perchlorate positifs qui seraient non diagnostiqués)

Cet algorithme mérite d'être étudié sur une plus grande population et de façon prospective. On étudiera plus particulièrement la population des patients présentant une surface entre 500 et 970 mm², une TSH au Guthrie < à 25mUI/ml et un taux de fixation inférieur à 20% chez qui on pourrait potentiellement se passer du test au perchlorate. Dans cette population tous les tests au perchlorate sont négatifs hormis pour 2 patients chez qui l'hypothyroïdie était transitoire donc non en faveur d'un trouble congénital de l'organification des iodures.

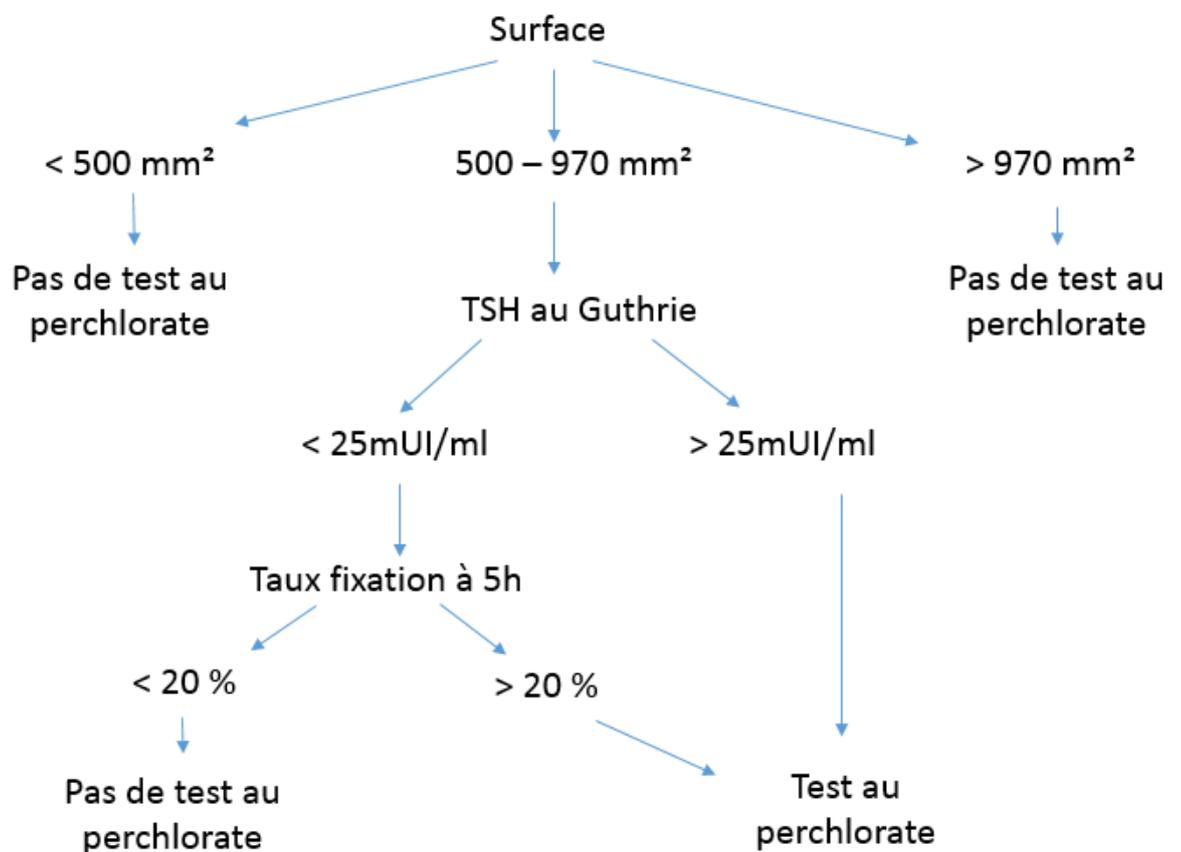


Schéma 1 : Algorithme décisionnel de la réalisation ou non du test au perchlorate

Nous pourrions également étudier de manière prospective l'impact de la scintigraphie et du test au perchlorate chez les enfants ayant une TSH au Guthrie entre 12 et 20 mUI/ml.

CONCLUSION

Parmi les paramètres accessibles avant la réalisation d'un test au perchlorate, seule la surface de la glande thyroïdienne en mm² apparait comme un facteur prédictif significatif du résultat du test. Néanmoins il existe une zone de recouvrement importante entre les patients avec un test positif et ceux avec un test négatif, ne nous permettant pas de retenir une valeur seuil de surface acceptable pour les différencier. Ainsi, si l'ATU du perchlorate n'était pas renouvelée, les paramètres pré-tests ne permettraient pas de classer de façon satisfaisante les groupes test négatif et test positif. Ceci pourrait poser plusieurs problèmes au clinicien s'il a besoin de cette information pour orienter les examens complémentaires notamment génétiques, mieux classer les enfants dès le départ pour optimiser leur prise en charge et assurer au mieux le suivi des patients avec un trouble de l'organification des iodures chez qui l'hypothyroïdie est en général profonde. On préconise donc la réalisation du test au perchlorate quels que soient les paramètres pré-tests dès que la glande est en place avec un taux de fixation satisfaisant.

La diminution du taux de fixation du test au perchlorate, comme une TSH élevée au Guthrie, sont des facteurs prédictifs significatifs du caractère définitif de l'hypothyroïdie.

La scintigraphie thyroïdienne est un examen clé du bilan étiologique de l'hypothyroïdie congénitale permettant de classer les patients en différents groupes pronostiques, d'informer les parents sur le caractère définitif de l'hypothyroïdie entraînant un traitement à vie (athyréose, ectopie, trouble complet de l'organification) et d'assurer un suivi adéquat chez ces patients dont la sévérité est la plus importante. De même, les parents dont l'enfant a avec une thyroïde en place sans trouble de l'organification des iodures pourront être rassurés sur le caractère moins profond de ces hypothyroïdies et parfois de leur réversibilité.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pesce L, Kopp P. Iodide transport: implications for health and disease. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2014;2014(1):8.
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. Dahan A, Duhamel C, Bonnet H, Sarrut B et la participation du Comité de rédaction. *Perchlorate de potassium et pathologies thyroïdiennes*. 2001.
4. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The Key Role of Newborn Thyroid Scintigraphy With Isotopic Iodide (¹²³I) in Defining and Managing Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics*. 2004 Dec 1;114(6):e683–8.
5. Vliet GV. Development of the thyroid gland: lessons from congenitally hypothyroid mice and men. *Clin Genet*. 2003 Jun 1;63(6):445–55.
6. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Jun 10;5:17.
7. D.Carranza , G Van Vliet , M Polak. *Hypothyroïdie congénitale*. 2006.
8. Weill J. *Pathologies thyroïdiennes du fœtus et de l'enfant* In: Wemeau JL. *Les maladies de la thyroïde*. Paris: Elsevier Masson; 2010.
9. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJE, van Trotsenburg ASP, Baas F, de Vijlder JJM, et al. Inactivating Mutations in the Gene for Thyroid Oxidase 2 (THOX2) and Congenital Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2002 Jul 11;347(2):95–102.
10. Léger J. Le devenir à long terme des patients avec hypothyroïdie congénitale. *Arch Pédiatrie*. 2008 Jun;15(5):763–5.
11. Morreale de Escobar G, Jesús Obregón M, Escobar del Rey F. Is Neuropsychological Development Related to Maternal Hypothyroidism or to Maternal Hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Nov 1;85(11):3975–87.
12. Hauri-Hohl A, Dusoczky N, Dimitropoulos A, Leuchter RH-V, Molinari L, Caflisch J, et al. Impaired Neuromotor Outcome in School-Age Children With Congenital Hypothyroidism Receiving Early High-Dose Substitution Treatment. *Pediatr Res*. 2011 Dec;70(6):614–8.
13. Boileau P, Bain P, Rives S, Toublanc J-E. Earlier Onset of Treatment or Increment in LT4 Dose in Screened Congenital Hypothyroidism: Which Was the More Important Factor for IQ at 7 Years? *Horm Res*. 2004;61(5):228–33.

14. Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. 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.
15. Léger J, Larroque B, Norton J, Afdphe. Influence of severity of congenital hypothyroidism and adequacy of treatment on school achievement in young adolescents: a population-based cohort study. *Acta Pædiatrica*. 2001 Nov 1;90(11):1249–56.
16. 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 Pædiatrics*. 2010;74(2):114–20.
17. Lavado-Autric R, Ausó E, García-Velasco JV, Arufe M del C, Escobar del Rey F, Berbel P, et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest*. 2003 Apr;111(7):1073–82.
18. Berbel P, Navarro D, Ausó E, Varea E, Rodríguez AE, Ballesta JJ, et al. Role of Late Maternal Thyroid Hormones in Cerebral Cortex Development: An Experimental Model for Human Prematurity. *Cereb Cortex N Y NY*. 2010 Jun;20(6):1462–75.
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 Oct 1;21(4):861–71.
20. Cavarzere P, Castanet M, Polak M, Raux-Demay M-C, Cabrol S, Carel JC, et al. Clinical description of infants with congenital hypothyroidism and iodide organification defects. *Horm Res*. 2008;70(4):240–8.
21. Pediatrics AA of, Rose SR, Association AT, Brown RS, Society LWPE. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006 Jun 1;117(6):2290–303.
22. King K, O’Gorman C, Gallagher S. Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. *Ir J Med Sci*. 2014 Mar;183(1):1–6.
23. LaFranchi SH. Approach to the Diagnosis and Treatment of Neonatal Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Oct 1;96(10):2959–67.
24. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr*. 1975 May;86(5):670–4.
25. Dussault JH, Parlow A, Letarte J, Guyda H, Laberge C. TSH measurements from blood spots on filter paper: a confirmatory screening test for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr*. 1976 Oct;89(4):550–2.
26. Dhondt J-L, Farriaux J-P. J.-L. Dhondt, J.-P. Farriaux. La fabuleuse histoire du dépistage néonatal. *Annales de Biologie Clinique*. 2000;58(3):267-76. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2000 Jun 9;58(3):267–76.

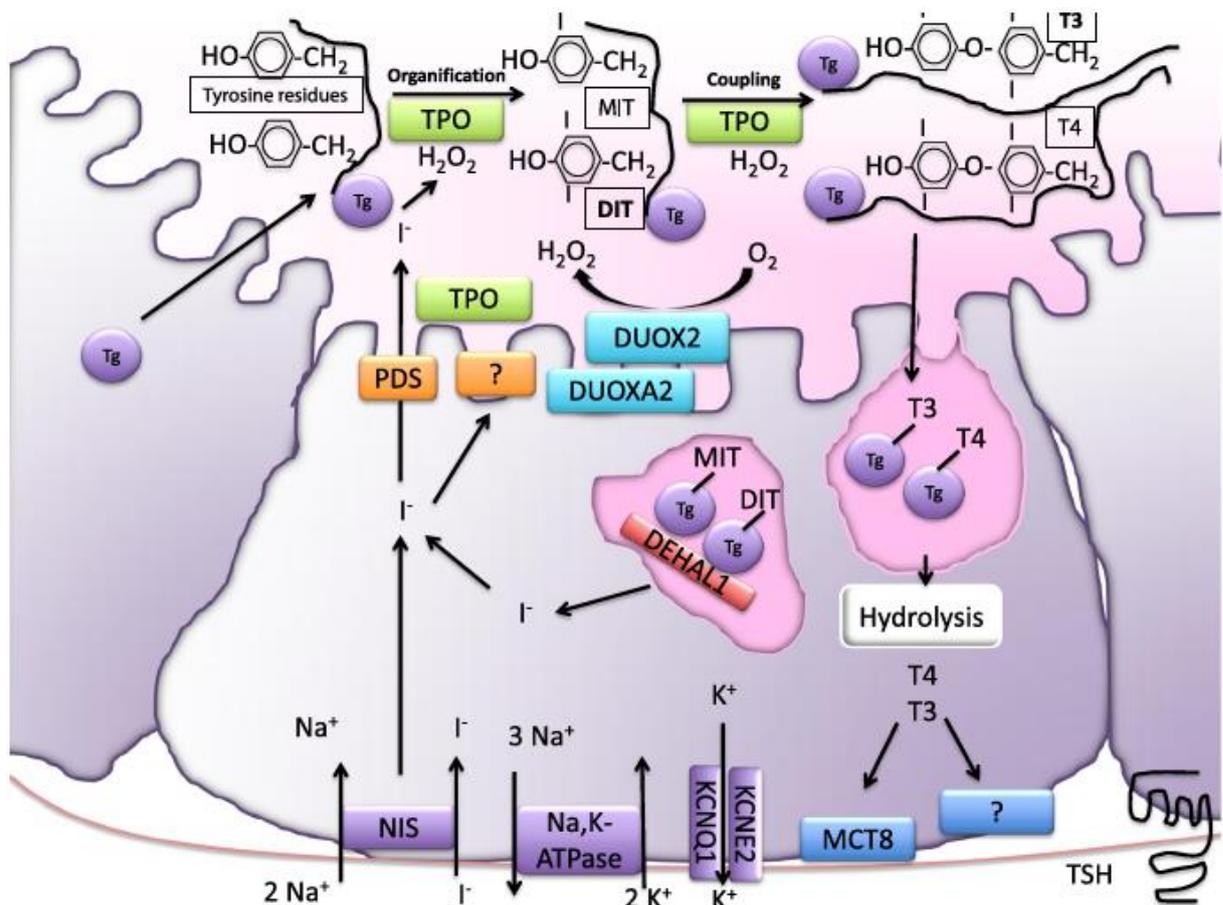
27. Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology. *Horm Res.* 1999;52(1):49–52.
28. Pierre Carayon, Bernard Conte-Devolx, Pierre-Jean Lejeune, Jean-Louis Wémeau. L'exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance des maladies de la glande thyroïde.
29. Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Magiakou M-A, Christakopoulou I, Giannoulia-Karantana A, et al. Screening for Congenital Hypothyroidism: The Significance of Threshold Limit in False-Negative Results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Sep 1;95(9):4283–90.
30. De Silva A, Jong I, McLean G, Bergman P, Rodda C, Brown J, et al. The role of scintigraphy and ultrasound in the imaging of neonatal hypothyroidism: 5-year retrospective review of single-centre experience. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2014 Aug;58(4):422–30.
31. Clerc J, Monpeyssen H, Chevalier A, Amegassi F, Rodrigue D, Leger FA, et al. Scintigraphic Imaging of Paediatric Thyroid Dysfunction. *Horm Res.* 2008;70(1):1–13.
32. Ruchała M, Szczepanek E, Sowiński J. Diagnostic value of radionuclide scanning and ultrasonography in thyroid developmental anomaly imaging. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2011;14(1):21–8.
33. Ladsous M, Vlaeminck-Guillem V, Dumur V, Vincent C, Dubrulle F, Dhaenens C-M, et al. Analysis of the thyroid phenotype in 42 patients with Pendred syndrome and nonsyndromic enlargement of the vestibular aqueduct. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2014 Apr;24(4):639–48.
34. Blons H, Feldmann D, Duval V, Messaz O, Denoyelle F, Loundon N, et al. Screening of SLC26A4 (PDS) gene in Pendred's syndrome: a large spectrum of mutations in France and phenotypic heterogeneity. *Clin Genet.* 2004 Oct 1;66(4):333–40.
35. Wasniewska M, Luca FD, Cassio A, Oggiano N, Gianino P, Delvecchio M, et al. In congenital hypothyroidism bone maturation at birth may be a predictive factor of psychomotor development during the first Year of life irrespective of other variables related to treatment. *Eur J Endocrinol.* 2003 Jul 1;149(1):1–6.
36. J.Clerc. Protocole pour la rédaction de protocole pour la scintigraphie thyroïdienne diagnostique.
37. Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale. www.gbu.radiologie.fr.
38. Kreisner E, Camargo-Neto E, Maia CR, Gross JL. Accuracy of ultrasonography to establish the diagnosis and aetiology of permanent primary congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Sep 1;59(3):361–5.
39. Perry RJ, Maroo S, MacLennan AC, Jones JH, Donaldson MDC. Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning. *Arch Dis Child.* 2006 Dec;91(12):972–6.

40. Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler Ultrasonography: Diagnosis of Ectopic Thyroid Gland in Patients with Congenital Hypothyroidism Caused by Thyroid Dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Nov 1;88(11):5145–9.
41. Chang Y-W, Lee DH, Hong YH, Hong HS, Choi DL, Seo DY. Congenital hypothyroidism: analysis of discordant US and scintigraphic findings. *Radiology.* 2011 Mar;258(3):872–9.
42. Dias VMA, Campos APCB, Chagas AJ, Silva RM. Congenital hypothyroidism: etiology. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2010 Aug;23(8):815–26.
43. Panoutsopoulos G, Mengreli C, Ilias I, Batsakis C, Christakopoulou I. Scintigraphic evaluation of primary congenital hypothyroidism: results of the Greek screening program. *Eur J Nucl Med.* 2001 Apr;28(4):529–33.
44. Volkan-Salancı B, Özgen Kıratlı P. Nuclear Medicine in Thyroid Diseases in Pediatric and Adolescent Patients. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2015 Jun;24(2):47–59.
45. Beekhuis H, Piers DA. Radiation risk of thyroid scintigraphy in newborns. *Eur J Nucl Med.* 1983;8(8):348–50.
46. Leslie WD. Thyroid scintigraphy and perchlorate discharge test in the diagnosis of congenital hypothyroidism. *Eur J Nucl Med.* 1996 Feb;23(2):230.
47. Evaluation scintigraphique X.Machandise, A. Beron-Nghi. *Les maladies de la thyroïde.* Paris: Elsevier Masson; 2010.
48. Lassmann M, Biassoni L, Monsieurs M, Franzius C, Jacobs F, EANM Dosimetry and Paediatrics Committees. The new EANM paediatric dosage card. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007 May;34(5):796–8.
49. Wolff J. Perchlorate and the Thyroid Gland. *Pharmacol Rev.* 1998 Mar 1;50(1):89–106.
50. Ismaili Alaoui N, Hindie E, Sergent Alaoui A, Fakir S, Mouzoune S, De Labriolle Vaylet C. La scintigraphie thyroïdienne dans l’hypothyroïdie congénitale : à propos de 181 examens chez des enfants de moins de trois mois. *Médecine Nucl.* 2012 Sep;36(9):479–85.
51. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Léger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Apr 1;62(4):444–8.
52. Ris-Stalpers C, Bikker H. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to TPO mutations. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 Jun 30;322(1–2):38–43.
53. Pryor SP, Madeo AC, Reynolds JC, Sarlis NJ, Arnos KS, Nance WE, et al. SLC26A4/PDS genotype-phenotype correlation in hearing loss with enlargement of the vestibular aqueduct (EVA): evidence that Pendred syndrome and non-syndromic EVA are distinct clinical and genetic entities. *J Med Genet.* 2005 Feb 1;42(2):159–65.
54. Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002 Aug;29(2):S425–38.

55. Targovnik HM, Esperante SA, Rivolta CM. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to thyroglobulin mutations. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Jun 30;322(1–2):44–55.
56. Courteille F. Perchlorate de potassium-Lettre aux pharmaciens des établissements de santé diffusée par l'Ageps. 2012.
57. 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.
58. Soh LM, Druce M, Grossman AB, Differ A-M, Rajput L, Bitner-Glindzicz M, et al. Evaluation of genotype–phenotype relationships in patients referred for endocrine assessment in suspected Pendred syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015 Feb 1;172(2):217–26.
59. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis*. 2007 Jul 6;30(4):430–8.
60. Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, Calebiro D, Passoni A, Vigone MC, et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Nov 1;71(5):739–45.
61. Mitrovic K, Vukovic R, Milenkovic T, Todorovic S, Radivojcevic J, Zdravkovic D. Changes in the incidence and etiology of congenital hypothyroidism detected during 30 years of a screening program in central Serbia. *Eur J Pediatr*. 2016 Feb;175(2):253–9.
62. LaFranchi SH, Austin J. How Should We Be Treating Children with Congenital Hypothyroidism? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;20(5):559–78.
63. Nair PS, Sobhakumar S, Kailas L. Diagnostic re-evaluation of children with congenital hypothyroidism. *Indian Pediatr*. 2010 Sep;47(9):757–60.
64. Bizhanova A, Kopp P. Genetics and phenomics of Pendred syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Jun 30;322(1–2):83–90.

ANNEXES

Annexe 1 : Représentation schématique des étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes.



Pesce L, Kopp P. Iodide transport: implications for health and disease. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2014;2014(1):8.

Annexe 2 : Etiologies de l'hypothyroïdie congénitale

HYPOTHYROIDIE DEFINITIVE
Causes primaires
<ul style="list-style-type: none"> - Dysgénésies (ectopie, agénésie, hypoplasie , hémiagénésie) - Troubles de l'hormonosynthèse (mutations NIS, TG, Pendrine, TPO, DUOX2, DEHAL1) - Résistance à la TSH
Causes centrales
<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome d'interruption de la tige hypophysaire - Mutations inactivatrices du récepteur de TRH, de facteurs de transcriptions impliqués dans le développement et la fonction de l'antehypophyse (HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1) et sous-unité bêta de la TSH
Causes Périphériques
<ul style="list-style-type: none"> - Résistance aux hormones thyroïdiennes (mutation TR beta) - Anomalie du transport des hormones thyroïdiennes (mutation MCT8)
HYPOTHYROIDIE TRANSITOIRE
<ul style="list-style-type: none"> - Carence en iode ou surcharge iodée - Traitement maternel par antithyroïdiens - Passage transplacentaire d'anticorps contre le récepteur de la TSH - Mutations hétérozygotes inactivatrices de DUOX2

D.Carranza, G Van Vliet, M Polak. Hypothyroïdie congénitale. 2006.

Annexe 3 : Tableau des principales étiologies de l'hypothyroïdie en fonction de leur aspect scintigraphique et échographique

ETIOLOGIE	Scintigraphie			Echographie
	Aspect	Fixation	TP	
Dysgénésie				
Athyroïse	Absence	Abs	NR	Absence de tissu
Ectopie	Focale	N ou ↓	NR	Focal
Hémiagénésie	Lobe unique	N	NR	Lobe unique
Dyshormogénèse				
Mutations récepteur TSH	Faible ou Absence	↓	NR	Volume diminué
Défaut NIS	Faible ou absence	Abs, ↓	NR	Goitre
Mutation TPO	Goitre diffus	↑	Positif	Goitre
Mutation DUOX2/DUOXA 2	Goitre diffus	↑	Positif	Goitre
Mutation Pendrine	Goitre diffus	↑	Positif	Goitre
Mutation Tg	Goitre diffus	↑	Négatif	Goitre
Défaut Iodotyrosine (DEHAL)	Goitre diffus	↑	Négatif	Goitre
Autres				
Anticorps anti récepteurs de la TSH	Faible ou absence	Abs, ↓	NR	Normal
Surcharge iodée	Goitre diffus	Variable	Positif	Goitre
Carence iodée	Goitre diffus	↑	Négatif	Goitre

N = Normale, Abs = Absence, NR = non réalisé, ↓ = diminuée, ↑ = augmentée,
TP = Test au perchlorate

Clerc J, Monpeyssen H, Chevalier A, Amegassi F, Rodrigue D, Leger FA, et al. Scintigraphic Imaging of Paediatric Thyroid Dysfunction. Horm Res. 2008;70(1):1–13.

Annexe 4 : Exemples de contourages thyroïdiens



A gauche surface estimée = 590mm²

Au centre surface estimée = 705mm²

A droite surface estimée = 979mm²

AUTEUR : LEGENDRE Alexandre

Date de Soutenance : 24 mai 2016

Titre de la Thèse : Le test au perchlorate est-il incontournable dans le bilan étiologique de l'hypothyroïdie congénitale? Recherche de facteurs prédictifs de positivité du test.

Thèse – Médecine – Lille 2016

Cadre de classement : Médecine Nucléaire

DES + spécialité : DES de Médecine Nucléaire

Mots-clés : Hypothyroïdie congénitale ; scintigraphie thyroïdienne ; test au perchlorate ; définitif ; transitoire ; TSH au Guthrie.

Résumé :

Contexte : L'hypothyroïdie congénitale (HC) est la principale cause évitable de retard mental. La scintigraphie thyroïdienne est un examen de référence dans la classification étiologique des HC, complétée par le test au perchlorate quand la glande est en place. Le perchlorate de sodium (IRENAT*) fait l'objet d'une ATU depuis 2012. Notre étude a recherché des facteurs prédictifs du résultat du test au perchlorate ainsi que ses apports pronostiques sur le caractère définitif ou transitoire de l'HC.

Méthodes : 201 enfants ont eu une scintigraphie thyroïdienne à l'hôpital Roger Salengro de Lille entre janvier 2004 et mars 2015 pour l'exploration d'une hypothyroïdie congénitale. Parmi eux 48 ont eu un test au perchlorate dans leurs 30 premiers jours. Les facteurs pré-tests étudiés étaient les suivants : le sexe, la TSH au Guthrie, la surface thyroïdienne et le taux de fixation à la gamma caméra à 5h (TF5H). Le caractère définitif ou transitoire de l'hypothyroïdie étaient connus chez 114 patients de notre cohorte qui ont eu une scintigraphie dans les 30 premiers jours.

Résultats : Sur les 48 tests au perchlorate réalisés, 30 étaient négatifs (62%) et 18 positifs (38%). La surface estimée en mm² sur l'image scintigraphique était statistiquement plus élevée dans le groupe avec un test positif ($p < 0,0001$) que dans le groupe négatif. Cette variable pré-test permettait de classer correctement 40% des patients. Le sexe, la TSH au Guthrie et le TF5H n'étaient pas prédictifs du résultat du test au perchlorate. Sur les 114 patients avec un recul de 2 ans, 100 avaient une hypothyroïdie définitive (88%) et 14 une hypothyroïdie transitoire (12%). La TSH au Guthrie ainsi que le pourcentage de diminution du taux de fixation pour les patients avec une glande en place ayant eu un test au perchlorate était significativement plus élevé dans le groupe des hypothyroïdiens définitifs respectivement $p < 0,0001$ et $p = 0,02$.

Conclusion : La surface thyroïdienne en mm² est un facteur corrélé au résultat du test au perchlorate, néanmoins la zone de recouvrement des valeurs est importante. On ne peut se passer du test au perchlorate dès que la glande est en place et avec un taux de fixation suffisant.

Composition du Jury :

Président : Mr le Pr HUGLO Damien

Assesseurs Mme le Pr VANTYGHEM Marie Christine

Mme le Dr D'HERBOMEZ Michèle

Mme le Dr CARTIGNY Maryse

Directrice de thèse : Mme le Dr LAHOUSSE Hélène