



UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation du devenir à deux ans des patients atteints
d'hypothyroïdie congénitale avec glande en place depuis
l'abaissement du seuil de dépistage en 2014, dans la région du
Nord-Pas de Calais.**

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 21 juin à 16h
au pôle formation

Par Myriam DIFFALAH

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Dominique Turck

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Patrick Truffert

Monsieur le Professeur Damien Huglo

Madame le Docteur Karine Mention

Directrice de Thèse :

Madame le Docteur Christine Lefevre

Avertissement

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

Liste des abréviations

HC : Hypothyroïdie congénitale

GEP : Glande en place

NPDC : Nord- Pas de Calais

HDJ : Hôpital de jour

TSH : Thyroid-Stimulating Hormone

T3 : Tri-iodothyronine

T4 : Tétrai-iodothyronine

FT4 : Tétrai-iodothyronine ou thyroxine libre

Tg : Thyroglobuline

PIOD : Trouble partiel de l'organification des iodures

TIOD : Trouble total de l'organification des iodures

SA : Semaine d'aménorrhée

J21 : Bilan de confirmation à 21 jours de vie

H2 : Taux de fixation de l'iode à deux heures

H24 : Taux de fixation de l'iode à 24 heures

NS : Résultat non statistiquement significatif

QI : Quotient intellectuel

> : supérieur (e)

≥ : supérieur (e) ou égal(e)

< : inférieur (e)

≤ : inférieur (e) ou égal(e)

TABLE DES MATIERES

Résumé	8
Introduction.....	10
I. Dépistage et abaissement du seuil	10
A. Généralités.....	10
B. Conséquences de l'abaissement du seuil de dépistage.....	12
II. Etiologies	13
III. Hypothyroïdie congénitale avec glande en place et réévaluation.....	15
A. Problématique	15
B. Formes modérées d'hypothyroïdie et traitement	16
C. Place de l'imagerie dans l'hypothyroïdie congénitale	17
1- La scintigraphie thyroïdienne	17
2- L'échographie thyroïdienne.....	18
3- Combinaison de l'échographie et de la scintigraphie	18
D. Principe de réévaluation.....	19
IV. Objectifs de l'étude	20
Matériels et Méthodes	21
I. Type d'étude	21
II. Population de l'étude	21
A. Critères d'inclusion	21
B. Critères de non-inclusion.....	22
III. Modalités de réévaluation.....	22
IV. Variables recueillies.....	24
V. Critères d'évaluation	25
A. Critère de jugement principal	25
B. Critères de jugement secondaires.....	25
1- Facteurs prédictifs de formes permanentes	25
2- Variations posologiques selon l'évolution	25
VI. Analyses statistiques	26
Résultats.....	27
I. Patients.....	27
A. Effectif	27
B. Caractéristiques de la population générale	29

C.	Impact de l'abaissement du seuil	31
D.	Comparaison groupe transitoire/ groupe permanent au diagnostic.....	31
II.	Facteurs influençant le devenir à deux ans.....	33
A.	Facteurs prédictifs de forme permanente.....	33
1-	Le poids de naissance	33
2-	La TSH au dépistage	33
3-	La TSH au diagnostic.....	33
4-	Le taux de thyroglobuline	34
5-	Le taux de fixation à la scintigraphie	34
B.	Comparaison groupe transitoire/groupe permanent à la réévaluation.....	36
III.	Variations posologiques selon le groupe transitoire/groupe permanent	39
	Discussion	40
	Conclusion.....	51
	Annexes.....	57
	Annexe 1 :Programme de dépistage national de l'hypothyroïdie congénitale.	57
	Annexe 2 : Tableau récapitulatif des étiologies d'hypothyroïdie congénitale.....	58
	Annexe 3 : Arbre décisionnel devant une hypothyroïdie congénitale	59
	Annexe 4 : Tableau récapitulatif des différents aspects échographiques, scintigraphiques et variations du taux de thyroglobuline selon les étiologies d'HC.	60

RESUME

Contexte : L'abaissement du seuil de TSH au dépistage mis en place en 2014 dans le Nord-Pas de Calais (NPDC) a conduit à une augmentation de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale (HC) essentiellement celles avec glande en place (GEP). Ces dernières nécessitent une réévaluation à deux ans, après un mois d'arrêt de traitement, afin de distinguer les formes transitoires des formes permanentes. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer si l'abaissement du seuil était pourvoyeur d'une prépondérance de formes transitoires. Les objectifs secondaires étaient de rechercher de potentiels facteurs prédictifs de forme permanente et de comparer les besoins en traitement substitutif par Lévothyroxine dans ces deux groupes puis de corrélérer la posologie du traitement au caractère permanent ou transitoire de l'HC.

Méthodes : Cette étude rétrospective monocentrique descriptive incluait les patients atteints d'HC avec GEP diagnostiqués à partir d'une TSH au dépistage comprise entre 17 et 40 μ U/ml, nés et suivis dans le NPDC entre janvier 2014 et décembre 2016.

Résultats : Sur 90 nouveau-nés dépistés au seuil entre 17 et 40 μ U/ml ; 35 avaient une HC dont 31 avec GEP. Vingt-sept patients étaient inclus dans l'étude. L'abaissement du seuil de TSH au dépistage n'a pas entraîné d'augmentation de formes transitoires à la réévaluation (48,1% et 51,9% dans les groupes transitoire et permanent respectivement). Cette étude conforte la nécessité de maintenir le seuil abaissé puisque 16% des patients dépistés à partir d'une TSH comprise entre 17 et 40 μ U/ml évoluent vers une forme permanente d'HC. Aucun des paramètres testés à la naissance et au diagnostic en tant que facteurs prédictifs de l'évolution (TSH au dépistage, TSH au diagnostic, taux de thyroglobuline, poids de naissance et taux de fixation à la scintigraphie) n'a montré de différence significative entre les deux groupes. La posologie de Lévothyroxine était significativement inférieure dans le groupe transitoire par rapport au groupe permanent au cours du suivi ($p = 0,02$).

La posologie de Lévothyroxine à la fenêtre thérapeutique était significativement corrélée à l'évolution de l'HC ($p = 0,008$).

Conclusion : L'indication du traitement est très controversée dans le cadre de l'HC de forme modérée potentiellement transitoire. Ce dernier est instauré afin de palier un éventuel déficit cognitif en l'absence de moyens fiables pour distinguer les formes transitoires des formes permanentes. Il serait intéressant de définir un cut-off de dose qui pourrait permettre d'appréhender l'évolution. Ceci permettrait de réévaluer plus précocement les patients ayant une HC avec GEP afin de discriminer le caractère transitoire ou définitif et d'interrompre le traitement plus tôt lorsqu'il n'est pas nécessaire.

INTRODUCTION

I. Dépistage et abaissement du seuil

A. Généralités

L'hypothyroïdie congénitale (HC) est la pathologie endocrinienne la plus fréquente chez l'enfant. On compte 1 cas sur 3500 naissances en France (1,2).

Le dépistage néonatal a été initié en 1978 en France en raison du risque de retentissement sur le pronostic intellectuel en l'absence de traitement. Il s'agit de la première cause de retard mental évitable (2).

Ce dernier est réalisé entre le troisième et le cinquième jour de vie chez le nouveau-né sur papier buvard. En France, nous réalisons ce dépistage à partir du dosage de la TSH permettant ainsi de dépister, uniquement, les hypothyroïdies d'origine périphérique (1,3).

L'HC répond aux critères de dépistage compte-tenu de sa prévalence importante, de la difficulté à la reconnaître cliniquement, de la disponibilité d'un marqueur et d'une méthode acceptable et peu coûteuse pour sa détection ; ainsi que de sa curabilité.

Jusqu'en décembre 2013, le seuil de dépistage était fixé à un taux de TSH à 40 μ U/ml dans le Nord-Pas de Calais (NPDC).

Si le taux était supérieur à 40 μ U/ml, des explorations complémentaires étaient effectuées en hôpital de jour (HDJ) et un traitement était mis en place.

Si le taux de TSH était entre 15 et 40 μ U/ml, une double vérification lors d'un deuxième prélèvement sur le papier buvard initial était réalisée. Si la TSH au deuxième test était supérieure à 20 μ U/ml, un contrôle sur papier buvard était renvoyé au domicile des parents. Cette procédure était à l'origine d'un délai important entre la confirmation de l'hypothyroïdie et la mise en route du traitement, contrastant avec les recommandations.

Un schéma récapitulatif est disponible en **annexe 1(2)**.

Depuis janvier 2014, le protocole régional a été modifié par l'Agence régionale pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (ARDPHE), en abaissant le seuil de dépistage à 20 μ U/ml puis à 17 μ U/ml à partir de mai 2014, suite à un changement de technique d'analyse biologique (passage de l'Autodelfia au GSP).

- Si la TSH au dépistage est supérieure ou égale à 17 μ U/ml (et inférieure ou égale à 40 μ U/ml), un bilan de contrôle (TSH/T3/T4) est réalisé en HDJ à trois semaines de vie (J21). Il s'agit d'un bilan pour affirmer l'existence ou non d'une hypothyroïdie. On parlera dans ce cas du bilan de confirmation.
 - ⇒ Si le bilan thyroïdien reste perturbé (**TSH >5 μ U/ml**) à trois semaines de vie (4–6) des investigations complémentaires comprenant un bilan morphologique (échographie et scintigraphie thyroïdienne) sont réalisées afin de définir l'étiologie de l'HC. On parlera de bilan diagnostique.
Dès confirmation de l'hypothyroïdie, un traitement est instauré.
- Si la TSH au dépistage est supérieure à 40 μ U/ml, les explorations sont réalisées dès réception des résultats et un traitement est rapidement mis en route (7) (**figure 1**).

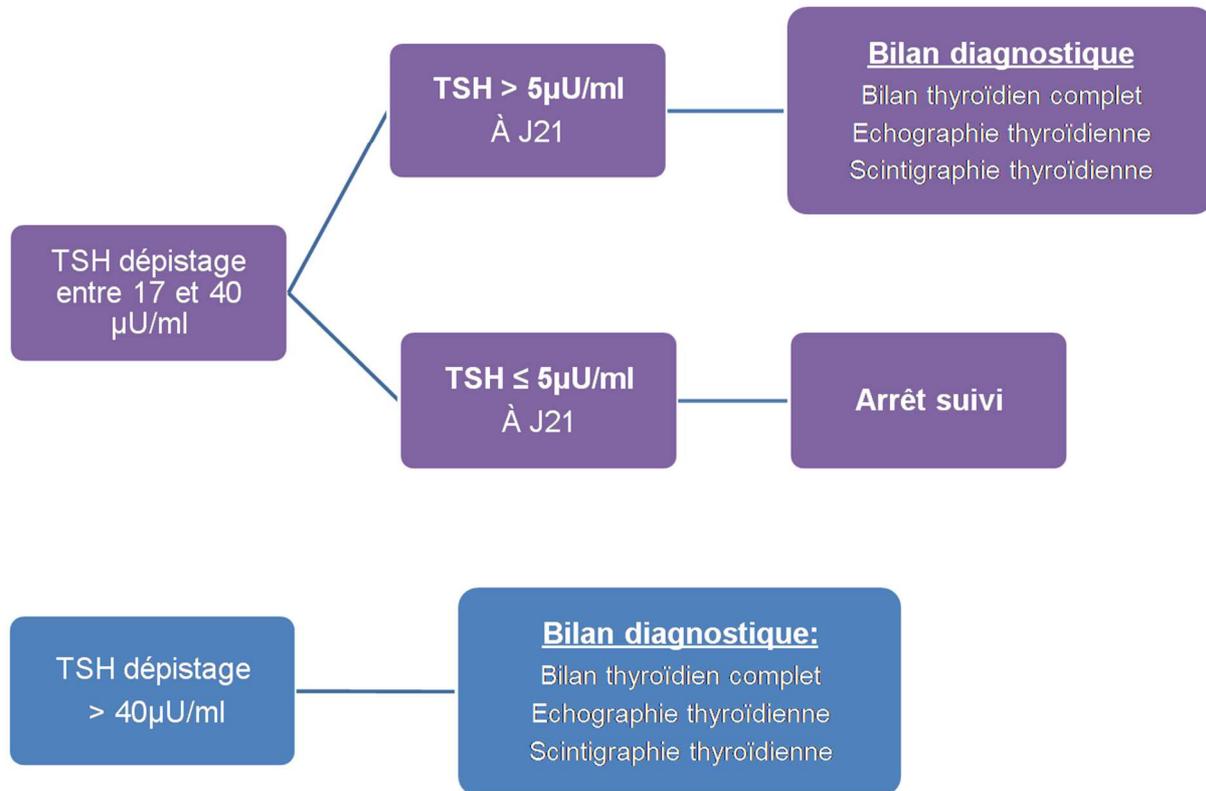


Figure 1 : Conduite à tenir selon le taux de TSH au dépistage

B. Conséquences de l'abaissement du seuil de dépistage

Une étude prospective lilloise réalisée de 2014 à 2016, évaluant l'impact de l'abaissement du seuil de dépistage, avait conclu à une augmentation de l'incidence de l'HC en la multipliant par deux. De plus, l'abaissement du seuil entraînait une modification de la répartition étiologique des HC comptant **76% des patients** ayant une HC avec glande en place (GEP) contre 5% avec le précédent seuil. On retrouvait moins de patients ayant une HC avec dysgénésie pour une TSH comprise entre 17 et 40µU/ml.

Des résultats similaires étaient rapportés dans la littérature (4,8).

Ces constatations étaient observées au niveau national. Barry et al. ont noté une multiplication d'incidence par 4,4 d'HC avec GEP ces trente dernières années notamment dans le NPDC (taux d'incidence de plus de 4,4% par an) ; tandis que l'abaissement du seuil n'a pas eu d'impact notable sur l'incidence des HC avec dysgénésie (1).

L'augmentation de l'incidence d'HC depuis l'abaissement du seuil s'est vérifiée dans différents pays (Grèce, Etats-Unis, Canada, Italie, Nouvelle-Zélande) avec une augmentation de la proportion de GEP de forme légère potentiellement transitoire entraînant un débat sur les conséquences cliniques et économiques de ces nouvelles stratégies de dépistage (1,4,8–12).

II. Etiologies

Dans les pays industrialisés, l'HC permanente correspond dans 85% des cas à une **dysgénésie** (anomalie de développement de la glande thyroïde).

La forme la plus fréquente est l'ectopie (70% des cas) correspondant à une anomalie de migration de la glande durant la période embryonnaire, avec position du tissu thyroïdien en sublinguale dans la majorité des cas.

Dans un tiers des cas, il s'agit d'une athyréose, d'une hypoplasie ou d'une hémiagénésie.

Dans 15% des cas, l'HC est rapporté à un **trouble de l'hormonosynthèse** en lien avec une glande en place de taille normale ou augmentée (goitre) (1,2,5).

Les cas d'HC avec trouble de l'hormonosynthèse sont en partie liés à des mutations génétiques.

Les mutations hétérozygotes du DUOX2 ou DUOXA2 sont associées à des formes transitoires nécessitant une réévaluation si la mutation est documentée (2,5,7).

Pour identifier et orienter les investigations dans ce cadre étiologique, la thyroglobuline (Tg) peut être utile associée aux examens morphologiques notamment la scintigraphie(5).

Si un traitement est mis en place dans l'HC avec GEP, une réévaluation à deux ans est nécessaire pour s'assurer du caractère transitoire ou non de l'hypothyroïdie (7).

Les formes transitoires quant à elles sont classiquement imputées à :

- une carence materno-fœtale en iode
- une surcharge iodée (utilisation de désinfectant iodé en per partum appliqué à la mère ou au nouveau-né)
- un passage transplacentaire d'anticorps bloquant anti-récepteur de la TSH et de traitement antithyroïdien (5)
- à la prématurité (avant 37 semaines d'aménorrhée (SA)) (6,13,14).

Dans la majorité des cas, pour ces patients, le bilan thyroïdien se normalise rapidement au bilan de contrôle, réalisé à trois semaines de vie, sans qu'un traitement ne soit requis. Ils sont considérés comme faux positifs.

Néanmoins, les effets des anticorps maternels ou la surcharge iodée peuvent persister un mois après le bilan de contrôle nécessitant la mise en route d'un traitement (15).

Concernant la prématurité, elle constitue un facteur de risque d'HC. Une analyse multicentrique française portant sur l'augmentation de l'incidence d'HC en France menée par l'équipe de Barry et al. entre 2002 et 2012 avait conclu à un risque relatif de 1.9 par rapport à la population générale. Ils recensaient 8,4% de patients prématurés (< 37SA) de la population globale, atteints d'HC. La proportion d'HC avec GEP étant de 14,2% contre 4,8% de dysgénésie chez ces patients dans cette cohorte(3).

Dans cette population, les formes transitoires sont plus fréquentes (14,15).

De plus, le poids de naissance a également une influence sur l'incidence et sur le type d'HC.

Chez les patients ayant un faible poids de naissance (< 2500g), on notait plus d'HC avec GEP que de dysgénésie. Quant à la macrosomie (poids de naissance > 4000g), elle n'avait pas d'incidence sur la répartition étiologique de l'HC (3).

Les différentes étiologies sont résumées dans l'**annexe 2** (2,16).

III. Hypothyroïdie congénitale avec glande en place et réévaluation

A. Problématique

L'HC avec GEP se caractérise par un groupe étiologique hétérogène: trouble de l'hormonosynthèse avec ou sans goitre ; hypoplasie de la thyroïde par résistance du récepteur de TSH voire étiologie indéterminée ou encore les formes transitoires citées ci-dessus.

Dans ce groupe, il est difficile de distinguer les formes modérées et transitoires des formes réelles et permanentes (15).

Plusieurs études se sont attachées à répondre à cette problématique.

Une étude américaine menée par Daliva et al. avait recensé 14 patients ayant une HC avec GEP modérée (défini par un taux de T4 au dépistage inférieur au 10^{ème} percentile et un taux de TSH < 40µU/ml). Après réévaluation à trois ans, le traitement devait être réinstauré pour 13 patients, soit 93% de la population étudiée (17).

De même, Corbetta et al. avaient réévalué entre trois et cinq ans, les enfants atteints d'HC avec GEP. Pour la majorité d'entre eux (78%), la dysthyroïdie persistait nécessitant le maintien d'un traitement substitutif (8).

Des résultats plus nuancés ont été constatés par l'équipe de Rabbiosi et al. Ils s'étaient rétrospectivement intéressés aux patients ayant une HC avec GEP sans seuil défini. Sur 84 patients analysés, 34,5% avait une forme permanente contre 38,1% ayant une forme transitoire. Les 27,4% restants avaient une hyperthyrotropinémie (TSH élevée avec T4 normale) permanente (12).

B. Formes modérées d'hypothyroïdie et traitement

Le traitement des formes légères d'HC possiblement transitoires est très discuté. Il est difficile de diagnostiquer une HC en période néonatale, l'expression clinique de cette affection étant pauvre. De plus, les nouveau-nés sont sous l'effet des hormones maternelles (thyroxine libre FT4) dont la demi-vie est d'environ six jours. Il faut environ trois à quatre semaines pour que ces hormones soient métabolisées et excrétées dans leur totalité (5).

Se baser sur un seuil de TSH au dépistage comme cible pour juger du bénéfice d'instaurer un traitement reste discutable (18).

L'abaissement du seuil est à l'origine de la mise en évidence de formes légères, précédemment méconnues. L'intérêt de la mise en route d'un traitement substitutif reste à définir.

Une étude suédoise, s'est aperçue que des enfants avaient une TSH élevée (en moyenne 30 $\mu\text{U/ml}$) pendant cinq ans sans que cela ait pu avoir un impact sur leur développement cognitif (QI moyen à 100) (19).

Néanmoins, il reste difficile de prouver que le traitement n'est pas nécessaire, l'indication étant retenue afin d'éviter un quelconque impact sur le développement intellectuel (1,15).

La société européenne d'endocrinologie pédiatrique recommande d'instituer le plus rapidement possible, un traitement substitutif par Lévothyroxine.

Il convient de ne pas dépasser deux semaines après la naissance devant une TSH au dépistage > 40 $\mu\text{U/ml}$ ni d'attendre les résultats de la TSH plasmatique.

Il reste néanmoins conseillé d'avoir une confirmation de l'HC lorsque la TSH au dépistage inférieure ou égale (\leq) à 40 $\mu\text{U/ml}$ (7).

Dans ce cas un traitement est indiqué si :

- Le taux de **FT4 est en deçà des normes** pour l'âge.

- Le taux de **TSH plasmatique est > 20 μ U/ml** sans prise en compte du taux de FT4.
- Le taux de **TSH plasmatique n'est pas normalisée(> 5 μ U/ml) après 3-4 semaines de vie** (4,5,7).

La dose initiale indiquée est de 10 à 15 μ g/kg/j.

Dans les formes légères et modérées, une dose moins importante peut être administrée dès l'instauration (7).

C. Place de l'imagerie dans l'hypothyroïdie congénitale

Dans le bilan diagnostique de l'HC, les examens morphologiques ont une place stratégique.

En effet, la scintigraphie et l'échographie jouent un rôle primordial afin de préciser le diagnostic étiologique.

1- La scintigraphie thyroïdienne

La scintigraphie permet d'identifier :

- une athyréose (absence de fixation autrement dit scintigraphie « blanche »)
- une hypoplasie d'une glande en place (avec ou sans héli thyroïde)
- une glande normale ou hypertrophique avec ou sans hyperfixation du traceur
- une ectopie de la thyroïde (anomalie de migration durant la période embryonnaire).

Lorsque la thyroïde est en position eutopique, la scintigraphie à l'iode 123 peut être complétée d'un test au perchlorate à la recherche d'un trouble de l'organification des iodures.

En effet, une glande hypertrophique associée à une hyperfixation est compatible avec un trouble de l'hormonosynthèse en lien avec une anomalie de captation des

iodures. Le test au perchlorate peut aider à identifier ces troubles de l'oxydation et d'organification (5).

Si ce dernier entraîne une chute du taux de fixation supérieure à 10%, on s'oriente vers cette anomalie. On parle de trouble partiel de l'organification des iodures lorsque la chute est entre 10 et 90% (PIOD); et de trouble total si le taux de fixation chute de plus de 90% (TIOD) (4,5).

Parmi les troubles de l'organification des iodures, il existe le syndrome de Pendred associant à l'HC une surdité de perception. Dans ce cas l'élévation de la TSH peut être légère à modérée durant la période néonatale. Une réévaluation semble nécessaire afin de ne pas méconnaître de forme transitoire (7).

2- L'échographie thyroïdienne

L'échographie aide à visualiser la présence ou l'absence de la glande dans la loge thyroïdienne, son échostructure et d'estimer sa taille. Cependant, elle ne permet pas de détecter une ectopie linguale ou sublinguale.

Elle reste un examen opérateur-dépendant pouvant rendre imprécises certaines mesures.

3- Combinaison de l'échographie et de la scintigraphie

L'association de ces examens morphologiques est en pratique souvent réalisée.

Cela permet:

- d'établir le diagnostic avec précision
- d'orienter les investigations nécessaires, comprenant des analyses génétiques, devant une glande eutopique hypoplasique ou hypertrophique
- de prévenir des erreurs diagnostiques devant une scintigraphie « blanche » par confusion avec une athyréose. L'échographie objectivera dans ce cas une glande en place.
- de détecter réellement une ectopie (7).

Un arbre décisionnel résumant la conduite à tenir diagnostique devant une HC est en **annexe 3** (2).

Un tableau récapitulatif des différents aspects échographiques, scintigraphiques et des variations du taux de thyroglobuline est en **annexe 4** (7).

D. Principe de réévaluation

Une réévaluation de la fonction thyroïdienne est indiquée après une fenêtre thérapeutique de quatre à six semaines, à partir de l'âge de deux ou trois ans, dans les cas d'HC suivants (4,6,7,15) :

- sans étiologie définie découverte en période néonatale,
- avec glande en place, avec ou sans goitre,
- avec présence d'auto-anticorps anti-thyroïde,
- chez un enfant n'ayant pas requis d'augmentation de doses de traitement durant le suivi,
- chez les patients ayant un trouble de l'hormonosynthèse pour lesquels il n'a pas été retrouvé de mutation/déficit enzymatique (excepté pour la mutation DUOXA2 ou syndrome de Pendred),
- chez un enfant né prématurément.

Cette réévaluation doit être réalisée après l'âge de deux ans pour ne pas entraîner d'impact lié à l'arrêt du traitement sur le développement psychomoteur de l'enfant.

Cette dernière consiste en un bilan thyroïdien complet et un bilan morphologique comprenant une échographie thyroïdienne et une scintigraphie de la thyroïde.

A l'issue de cette réévaluation :

➔ si la TSH se normalise, la dysthyroïdie est considérée comme transitoire. Une réévaluation à la période pubertaire reste nécessaire afin de ne pas méconnaître de rebond de cette affection (20).

→ si le bilan reste perturbé, le traitement est reconduit. Il s'agit d'une forme permanente.

La réévaluation n'est pas indiquée dans le cadre d' HC liée à une dysgénésie car l'hypothyroïdie est définitive dans ce cas (7).

IV. Objectifs de l'étude

Pour approfondir le travail portant sur les conséquences de l'abaissement du seuil de dépistage sur le plan diagnostique et étiologique, nous souhaitons évaluer le devenir à deux ans des patients atteints d'HC avec GEP dépistés au seuil de TSH entre 17 et 40 µU/ml.

L'**objectif principal** de l'étude était d'évaluer si l'abaissement du seuil de dépistage entraînait une augmentation du nombre de formes transitoires d'HC.

Les **objectifs secondaires** étaient de rechercher des facteurs prédictifs de forme permanente et d'évaluer le besoin en Lévothyroxine (traitement substitutif) dans les formes permanentes par rapport aux formes transitoires.

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle descriptive monocentrique concernant les patients atteints d'HC diagnostiqués au Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Lille. Ces patients étaient suivis au décours dans des Centres Hospitaliers de la région du Nord- Pas-de-Calais (NPDC).

II. Population de l'étude

A. Critères d'inclusion

Tous les patients inclus avaient bénéficié d'une réévaluation après deux ans de traitement afin de répondre à l'objectif principal de l'étude.

Pour être inclus, les critères suivants devaient être réunis :

- nés entre janvier 2014 et décembre 2016,
- avoir un taux de TSH au dépistage compris en 20 et 40 μ U/ml puis 17 et 40 μ U/ml à partir de mai 2014 (suite au changement de technique d'analyse),
- nés et suivis dans le NPDC,
- diagnostiqués pour HC avec GEP,
- nés à terme (après 37 SA),
- eutrophes et extrêmes de poids (retard de croissance et macrosomie avec poids de naissance < 2500g et >4000g respectivement).

B. Critères de non-inclusion

N'étaient pas inclus les patients :

- Atteints d'HC avec dysgénésie thyroïdienne (ectopie/hémiagénésie et athyréose).

III. Modalités de réévaluation

Dès confirmation de l'hypothyroïdie, un traitement est instauré. Les patients sont suivis en moyenne tous les trois mois.

Tous les patients ayant une HC avec GEP sont réévalués, après deux ans de traitement et une fenêtre thérapeutique sans Lévothyroxine d'un mois précédent le bilan (6). L'objectif est de distinguer les formes transitoires des formes permanentes et par extension, de juger de l'intérêt de la poursuite ou non du traitement substitutif.

Pour ce faire, après un mois d'arrêt de traitement, un bilan est organisé en HDJ à l'Hôpital Jeanne de Flandres comprenant :

- un bilan thyroïdien complet (TSH, FT3, FT4, thyroglobuline, anticorps anti-thyroperoxydase (TPO), anticorps anti-thyroglobuline, iode sérique, iodurie),
- une échographie de la thyroïde,
- une scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123.

⇒ Lors de cette réévaluation, les patients ayant un bilan perturbé évoquant un hypofonctionnement de la thyroïde sont considérés comme ayant une forme permanente. Le critère étant une **TSH élevée (> 5µU/ml)**, et a fortiori si la thyroglobuline est basse, qu'une hypotrophie de la thyroïde est constatée à l'échographie, ou qu'une hypofixation de l'iode est objectivée à la scintigraphie ; la persistance de la dysthyroïdie est confirmée (4).

Le traitement est donc reconduit à l'issue de cette réévaluation.

Dans certains centres hospitaliers, une fenêtre thérapeutique d'un mois est réalisée avec un bilan thyroïdien (TSH, FT3, FT4) uniquement, afin de juger du caractère transitoire ou permanent de l'hypothyroïdie.

⇒ Ceux ayant un bilan satisfaisant, notamment une **TSH inférieure ou égale (\leq) à 5 μ U/ml** à l'issue de la suspension du traitement, sont caractérisés comme atteints d'une forme transitoire (**Figure 2**)(12).

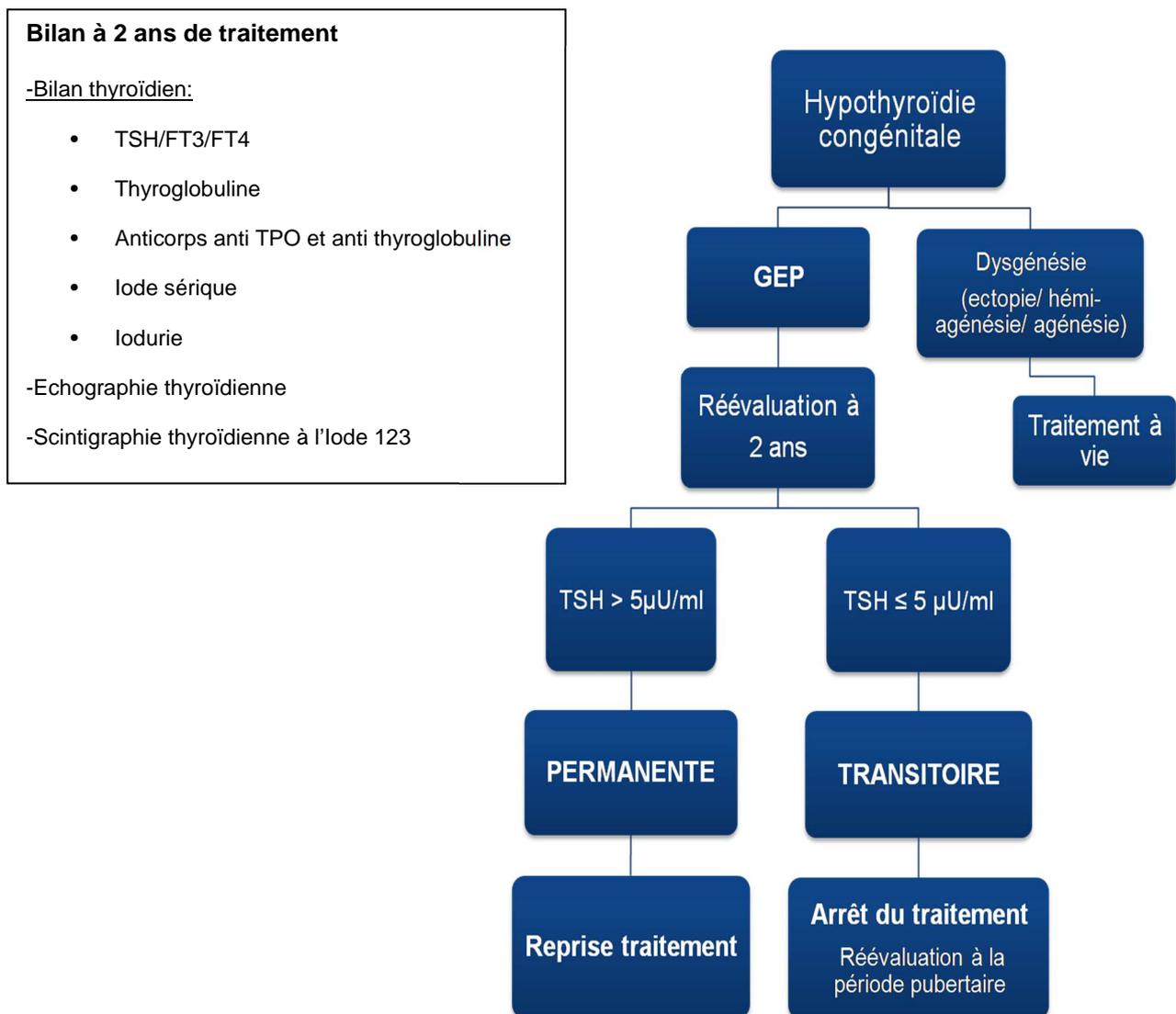


Figure 2 : Stratégie thérapeutique devant HC avec GEP

IV. Variables recueillies

Les données étaient recueillies à partir des dossiers médicaux via le logiciel SILLAGE ® et les comptes-rendus de consultation, au cours du suivi dans les centres hospitaliers de la région du NPDC.

Un patient était considéré comme perdu-de-vue s'il n'avait pas eu de réévaluation après fenêtre thérapeutique ou s'il avait interrompu son suivi dans la région.

Les variables recueillies pour répondre aux objectifs de l'étude étaient :

- les paramètres de naissance : terme de naissance, poids de naissance,
- les facteurs de risque de surcharge en iode (badigeonnage par antiseptique iodé en per-partum),
- les antécédents familiaux de dysthyroïdie,
- le bilan thyroïdien initial :
 - TSH au dépistage
 - bilan de confirmation (TSH/FT4) à J21
 - bilan diagnostique : bilan thyroïdien complet, échographie thyroïdienne (volume de la glande) et scintigraphie thyroïdienne à l'Iode 123 (taux de fixation et test au perchlorate),
- le traitement :
 - délai de mise en route du traitement (bilan de confirmation ou diagnostique)
 - posologie initiale, au cours du suivi et lors de la fenêtre thérapeutique
- le suivi du bilan thyroïdien,
- le bilan à la réévaluation : bilan thyroïdien, échographie thyroïdienne (volume de la glande), scintigraphie thyroïdienne à l'Iode 123 (taux de fixation et test au perchlorate),
- la croissance staturo-pondérale,
- la présence éventuelle d'une malformation entrant ou non dans le cadre d'un syndrome.

V. Critères d'évaluation

A. Critère de jugement principal

Il s'agit du nombre de patients ayant un bilan perturbé (TSH > 5 μ U/ml) après au moins deux ans de traitement (forme permanente d'HC).

B. Critères de jugement secondaires

1- Facteurs prédictifs de formes permanentes

Les potentiels facteurs prédictifs étudiés étaient :

- la TSH au dépistage,
- la TSH au diagnostic (bilan de confirmation J21),
- le poids de naissance,
- le taux de thyroglobuline au diagnostic,
- le taux de fixation à la scintigraphie au diagnostic.

On a comparé ces paramètres recueillis lors du diagnostic entre les patients atteints d'une forme permanente et ceux ayant une forme transitoire.

Les patients étaient ainsi répartis en deux groupes : **permanent** et **transitoire**.

2- Variations posologiques selon l'évolution

On a évalué les besoins en traitement substitutif (Lévothyroxine) dans le groupe permanent et transitoire puis on procédait à une comparaison entre les deux groupes.

Un test de corrélation a été effectué entre la posologie lors de la fenêtre thérapeutique et le caractère permanent ou transitoire.

VI. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées par l'Unité de Méthodologie - Biostatistique du CHU de Lille, à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

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

La recherche des facteurs prédictifs de la forme réévaluée a été réalisée à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney.

Pour étudier l'évolution de la Lévothyroxine selon les formes permanentes ou transitoires, un modèle linéaire mixte a été utilisé avec comme effets fixes le temps, le groupe et l'interaction groupe-temps, et un effet aléatoire « patient » pour tenir compte des mesures répétées. L'adéquation du modèle a été vérifiée en regardant la normalité des résidus.

Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%.

RESULTATS

I. Patients

A. Effectif

Entre 2014 et 2016, 90 nouveau-nés étaient dépistés avec une TSH comprise entre 17 et 40 μ U/ml contre 36 avec une TSH > 40 μ U/ml.

Consécutivement à l'étude lilloise réalisée en 2016, on dénombrait 35 patients atteints d'une HC avec un seuil de TSH au dépistage défini entre 17 et 40 μ U/ml tous patients confondus (GEP, dysgénésie, extrêmes de poids ; ces derniers étant exclus dans l'étude précédente).

Notre étude portait sur les patients ayant une HC avec GEP soit 31 patients. On comptait quatre cas de dysgénésie à ce seuil de dépistage.

Quatre patients étaient perdus-de-vue au cours du suivi ne permettant pas de répondre à l'objectif principal. Le suivi était assuré dans une autre région pour deux d'entre eux. Pour les deux patients restants, aucun renseignement sur leur devenir n'était disponible suite à une rupture de suivi.

Sur les **27 patients** restants, on recensait 14 patients atteints d'une forme permanente et 13 patients ayant une forme transitoire définissant deux groupes homogènes (**Figure 3**).

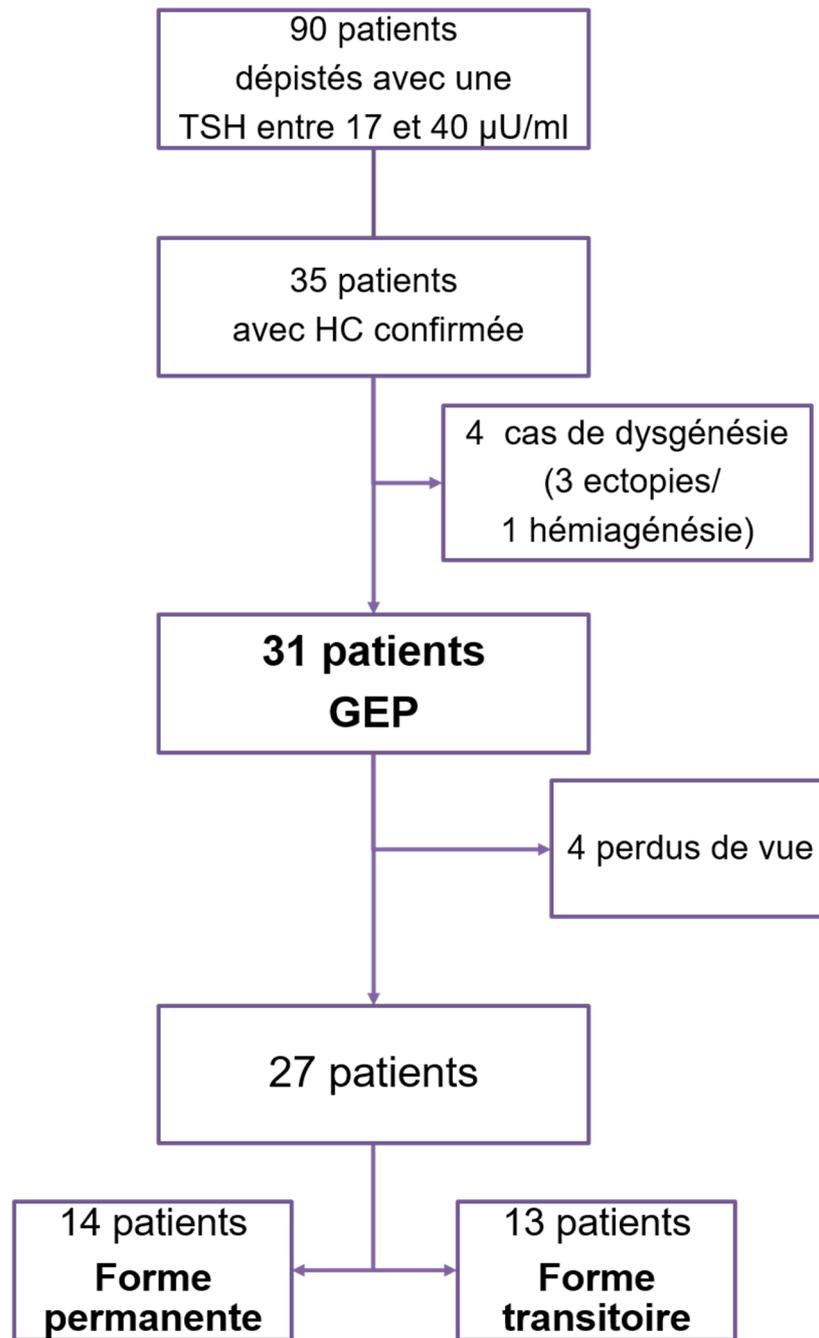


Figure 3 : Diagramme de flux

B. Caractéristiques de la population générale

La majorité des patients atteints d'HC dans notre étude était des garçons représentant 63% de notre effectif.

Aucun de nos patients n'avait de syndrome prédisposant à l'HC tel qu'un syndrome de Down. Un patient avait une malformation orthopédique ne l'inscrivant pas dans un syndrome défini.

On constatait que plus d'un tiers des patients avait un antécédent familial de dysthyroïdie.

Concernant les facteurs de risque d'HC transitoire, notamment la surcharge iodée par badigeonnage d'antiseptique iodé en per-partum, deux patients étaient concernés (une forme permanente et une forme transitoire).

Mais pour la majorité des patients (>70% des cas), nous n'avions pas de renseignements sur une potentielle surcharge iodée par utilisation d'antiseptique.

L'âge médian au bilan de confirmation était de 21 jours avec un taux médian de TSH plasmatique à 11,3 μ U/ml.

Un traitement substitutif était instauré, au décours de ce bilan, chez six patients soit 22% de notre population avec une posologie avoisinant 5 μ g/kg/j.

La mise en route du traitement s'effectuait à la même posologie, pour les 78% patients restants au décours du bilan diagnostique soit à partir de J26.

Les résultats sont recensés dans le **tableau 1**.

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population à l'évaluation initiale en HDJ (bilan de confirmation et diagnostique).

Caractéristiques	HC GEP (n=27)
Sexe (F/M)	10/17
Terme de naissance (SA)	40 (38 – 40)
Poids de naissance (en grammes)	3398 (2890 – 3650)
Badigeonnage à l'iode	2/8 (25%)
Antécédents familiaux	9/21 (42.9%)
Malformation congénitale	1/26 (3.8%)
TSH au dépistage sur Buvard (µU/ml)	20 (17,8 – 24,3)
Age 1ère évaluation (en jours)	21 (13 – 21)
(bilan de confirmation)	
TSH plasmatique (µU/ml) (N= 0,4 – 3,6)	11,3 (8,1 – 36)
FT4 plasmatique (pmol/l) (N= 8,6 – 16,6)	12,6 (9,6 – 14,6)
Age 2ème évaluation (en jours)	26 (21 – 28)
(bilan diagnostique)	
TSH plasmatique (µU/ml) (N= 0,4 – 3,6)	6,9 (5,5 – 9,6)
FT4 plasmatique (pmol/l) (N= 8,6 – 16,6)	13,3 (11,8 – 15)
Thyroglobuline (ng/ml) (N= 1,5 - 43)	58,2 (35,7 – 290)
Examen morphologique	
Echographie (nombre de patients)	27
• Taille normale	24 (88,9%)
• Goitre	3 (11,1%)
• Hypotrophie	0
Scintigraphie à l'iode 123 (nombre de patients)	24
• Taux de fixation H2 (%) (n= 24)	8,6 (6,9 – 15,3)
• Taux de fixation H24 (%) (n= 9)	12 (9,9 – 12,9)
• Trouble de l'organification des iodures (test au perchlorate)	
- Partiel	2/23 (8,7%)
- Total	0
Croissance régulière	
- Staturale	19/26 (73,1%)
- Pondérale	17/26 (65,4%)

Tableau 1 : nx/ny= nombre de patients concernés/ nombre de données disponibles.

Les résultats sont présentés sous forme de médiane avec intervalle interquartiles entre parenthèses.

C. Impact de l'abaissement du seuil

A la réévaluation, on comptait un nombre équivalent de patients atteints d'une forme transitoire et permanente (48,1% et 51,9% respectivement).

Au total, 16% des patients atteints d'HC avec GEP (14/86) dépistés à partir d'une TSH comprise entre 17 et 40 μ U/ml avaient une forme permanente.

D. Comparaison groupe transitoire/ groupe permanent au diagnostic

Dans le groupe transitoire, un tiers des patients avaient un antécédent familial de dysthyroïdie. On constatait une proportion plus importante de cas avec antécédents familiaux dans le groupe permanent. Toutefois, dans ce dernier, cette information était manquante chez 35% des patients.

Le bilan thyroïdien de confirmation n'objectivait pas de différence significative entre les deux groupes.

Sur le plan morphologique, la quasi-totalité des patients que ce soit dans le groupe permanent ou transitoire, avait une glande thyroïde de taille et de morphologie normale. Une faible proportion avait un goitre sans nodules individualisés.

On notait un PIOD chez deux patients du groupe transitoire. Aucun patient du groupe permanent n'avait de trouble de l'organification des iodures.

Les résultats sont résumés dans le **tableau 2**.

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques, biologiques et morphologiques au **diagnostic** : comparaison entre les patients atteints d'HC avec forme permanente et transitoire.

Caractéristiques	HC transitoire (n = 13 ; 48,1%)	HC permanente (n = 14 ; 51,9%)	p
Sexe (F/M)	3/10	7/7	
Terme de naissance (SA)	39 (38 – 39)	40 (40 – 41)	0,012*
Poids de naissance (en grammes)	3545 (3245 - 3715)	3335 (2740 - 3610)	NS
Badigeonnage iodé	1/5 (20%)	1/3 (33,3%)	
Antécédents familiaux	4/12 (33,3%)	5/9 (55,5%)	
Malformation congénitale	1/13 (7,7%)	0	
TSH au dépistage sur Buvarde (µU/ml)	19,6 (17,4 – 21)	21,1 (18,9 - 24,3)	NS
TSH plasmatique (µU/ml) (N= 0,4 – 3,6)	11,5 (8,8 – 21,3)	11,2 (6,5 – 36)	NS
FT4 plasmatique (pmol/l) (N=8,6 – 16,6)	14,2 (8,6 – 15,4)	14,3 (10,6 – 12,9)	NS
Thyroglobuline (ng/ml) (N= 1,5 - 43)	76,5 (38,1 - 292)	44 (24,4 – 288)	NS
Examen morphologique			
Echographie (nombre de patients)	13	14	
• Taille normale	12 (92 ,3%)	12 (86%)	
• Goitre	1 (7,7%)	2 (14%)	
• Hypotrophie	0	0	
Scintigraphie à l'iode 123 (nombre de patients)	13	11	
• Taux de fixation H2 (%)	13,5 (7,4 - 15,5)	7,3 (4,9 – 14,1)	NS
• Taux de fixation H24 (%)	14,1 (9,9 – 15,5)	12,9 (7,3 – 14,1)	NS
• Trouble de l'organisation des iodures (test au perchlorate)	n = 12 (92,3%)	n = 11 (78,5%)	
- Partiel	2/13 (15,4%)	0	
- Total	0	0	

Tableau 2 : nx/ny= nombre de patients concernés/ nombre de données disponibles

Les résultats sont présentés sous forme de médiane avec intervalle interquartiles entre parenthèses.

*Résultat statistiquement significatif

II. Facteurs influençant le devenir à deux ans

A. Facteurs prédictifs de forme permanente

1- Le poids de naissance

Le poids de naissance médian de notre échantillon global de patients était d'environ 3400g.

Dans le groupe permanent, le poids de naissance médian était de 3335g soit sensiblement identique. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes. Cette variable ne pouvait être discriminante.

2- La TSH au dépistage

Le taux de TSH médian au dépistage était de 21,1 μ U/ml dans le groupe permanent contre 19,6 μ U/ml dans le groupe transitoire sans montrer de différence significative. Cette dernière ne constitue pas un facteur prédictif de forme permanente.

3- La TSH au diagnostic

Concernant la TSH au bilan de confirmation (J21), le taux médian était de 11,2 μ U/ml dans le groupe permanent contre 11,5 μ U/ml dans le groupe transitoire. On ne mettait pas évidence de différence significative entre les groupes, ce qui ne peut la définir comme un facteur prédictif de forme permanente. Il n'était donc pas possible de définir un cut-off pour prédire l'évolution vers une forme transitoire ou définitive.

4- Le taux de thyroglobuline

Le taux de TG, reflétant le fonctionnement de la thyroïde, était plus élevé dans le groupe transitoire par rapport au groupe permanent (76,5ng/ml contre 44ng/ml). Néanmoins ce résultat n'est pas significatif.

5- Le taux de fixation à la scintigraphie

Le taux de fixation était renseigné à deux heures (H2) puis à 24 heures(H24) dans le cas où le taux initial était insuffisant. Le taux médian à H2 était plus élevé dans le groupe transitoire par rapport au groupe permanent (13,5% contre 7,3%) puis se rééquilibre à H24 dans les deux groupes ne témoignant pas de différence entre les deux groupes.

Le taux de fixation au diagnostic n'a pas démontré de différence statistique notable.

L'étude des paramètres potentiellement prédictifs de forme permanente est résumée dans le **tableau 3**.

Tableau 3 : Récapitulatif des paramètres testés en tant que facteurs prédictifs de forme permanente.

Paramètres	Forme transitoire (48,1%)	Forme permanente (51,9%)	Significativité	p
TSH au dépistage (μ U/ml)	19,6 (17,4 – 21)	21,1 (18,9 - 24,3)	NS	0,25
TSH au diagnostic (μ U/ml)	11,5 (8,8 – 21,3)	11,2 (6,5 – 36)	NS	0,64
Poids de naissance (grammes)	3545 (3245 - 3715)	3335 (2740 - 3610)	NS	0,33
Thyroglobuline au diagnostic (ng/ml)	76,5 (38,1 - 292)	44 (24,4 – 288)	NS	0,45
Taux de fixation à la scintigraphie H2 (%)	13,5 (7,4 - 15,5)	7,3 (4,9 – 14,1)	NS	0,18
Taux de fixation à la scintigraphie H24 (%)	14,1 (9,9 – 15,5)	12,9 (7,3 – 14,1)	NS	0,45

NS = non significatif

Les résultats sont présentés sous forme de médiane avec intervalle interquartiles entre parenthèses.

B. Comparaison groupe transitoire/groupe permanent à la réévaluation

Au cours du suivi, la TSH était plus basse dans le groupe transitoire que dans le groupe permanent tandis que le taux de FT4 était nettement plus élevé dans le groupe transitoire (**figure 4 et 5**).

A la réévaluation, la TSH était significativement plus basse dans le groupe transitoire que dans le groupe permanent (3,3 μ U/ml contre 6,2 μ U/ml respectivement ; $p= 0,001$).

Le taux de T4 était sensiblement identique dans les deux groupes (NS).

Le taux de Tg était légèrement inférieur dans le groupe transitoire sans que cela soit significatif. Ce dernier restait dans les limites normales fixées par le laboratoire.

Par ailleurs, on constatait dans le groupe permanent que la moitié de l'effectif ayant réalisé une échographie thyroïdienne avait une glande hypoplasique.

Ces mêmes patients avaient un taux de fixation significativement plus faible à H24 (11% contre 14,9% dans le groupe transitoire ; $p= 0,027$).

Dans le groupe transitoire, les patients avaient tous une glande de taille et de morphologie normale. Néanmoins le taux de fixation était dans la limite inférieure de la normale (**tableau 4**).

Les résultats sont répertoriés dans le **tableau 4**.

L'évolution du bilan thyroïdien au cours du suivi est représentée par des graphiques (**figures 4 et 5**).

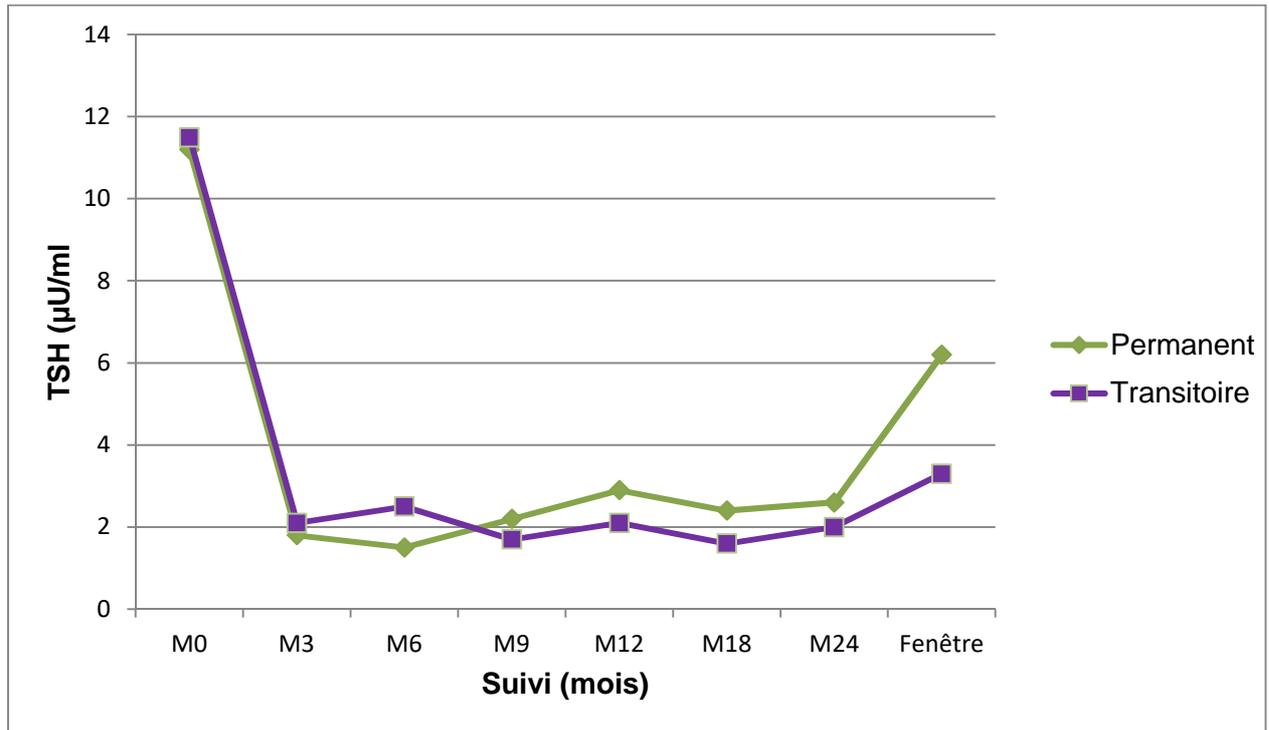


Figure 4 : Evolution de la TSH en fonction du temps selon les deux groupes.

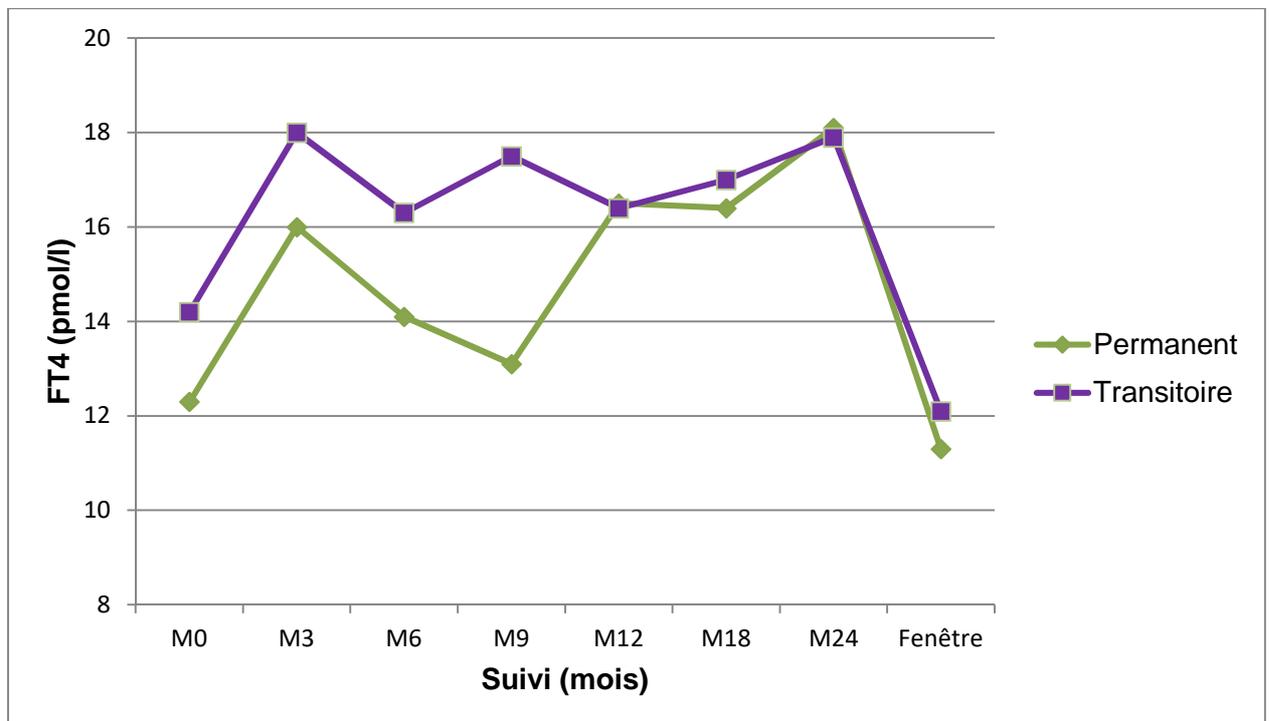


Figure 5 : Evolution de la FT4 en fonction du temps selon les deux groupes.

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques, biologiques et morphologiques à la **réévaluation** : comparaison entre les patients atteints d'HC avec forme permanente et transitoire.

Caractéristiques	HC transitoire (n = 13 ; 48,1%)	HC permanente (n = 14 ; 51,9%)	P
TSH dans le sérum (μU/ml) (N= 0,4 – 3,6)	3,3 (3 – 3,9)	6,2 (4,8 – 7,8)	0,001*
FT4 dans le sérum (pmol/l) (N= 8,6 – 16,6)	12,1 (11,4 – 13,4)	11,3 (10,1 – 15,3)	NS
Thyroglobuline (ng/ml) (N= 1,5 – 43)	27 (21,3 – 36,5)	32,9 (13,5 – 56,7)	NS
Posologie L-thyroxine (μg/kg/j)	1,6 (1,3 – 1,7)	2,1 (1,8 – 2,3)	0.02*
Examen morphologique			
Echographie (nombre de patients)	9	12	
• Taille normale	9/13 (100%)	6/12 (50%)	
• Goitre	0	0	
• Hypotrophie	0	6/12 (50%)	
Scintigraphie à l'iode 123 (nombre de patients)	10 (76,9%)	12 (85,7%)	
• Taux de fixation H2 (%)	10,4 (5,1 – 18)	5,6 (4 – 11)	NS
• Taux de fixation H24 (%)	14,9 (11,9 – 18)	11 (8,6 – 12 ,8)	0,027*
• Trouble de l'organification des iodures (test au perchlorate)			
- Partiel	0	0	
- Total	0	0	

Tableau 4 : nx/ny= nombre de patients concernés/ nombre de données disponibles

Les résultats sont présentés sous forme de médiane avec intervalle interquartiles entre parenthèses.

*Résultats statistiquement significatif

III. Variations posologiques selon le groupe transitoire/groupe permanent

La posologie en L-Thyroxine était significativement inférieure dans le groupe transitoire par rapport au groupe permanent ($p=0,02$). Ceci était notable dès le troisième mois de prise en charge. Cependant, au cours du suivi, il était constaté des données manquantes à M9 et M24 principalement.

Cette différence entre les groupes ne se majorait pas avec le temps (**figure 6**).

La posologie médiane à la fenêtre thérapeutique était de $1,6 \mu\text{g/kg/j}$ dans le groupe transitoire contre $2,1 \mu\text{g/kg/j}$ dans le groupe permanent. Cette dernière était significativement corrélée à l'évolution à deux ans vers une forme transitoire ou permanente ($p = 0,008$).

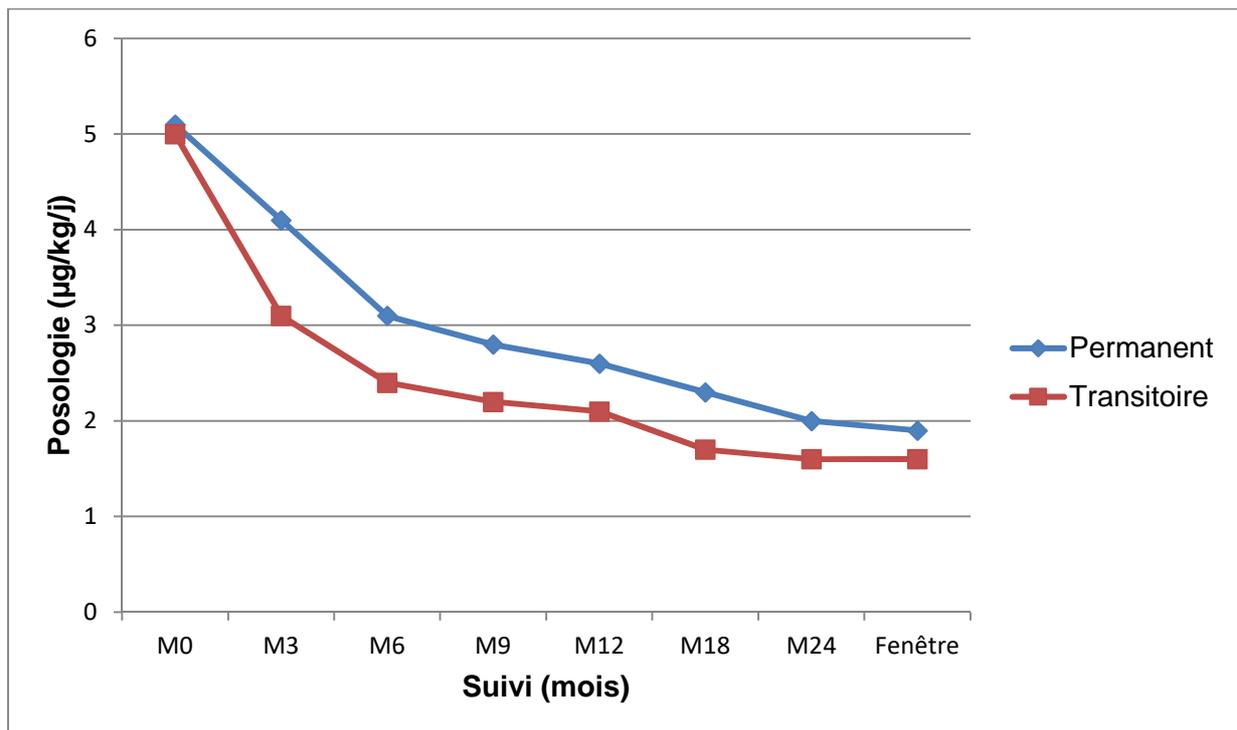


Figure 6 : Evolution de la posologie au cours du temps dans les deux groupes.

DISCUSSION

Résultats principaux

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer si l'abaissement du seuil de TSH au dépistage entraînait une augmentation du nombre de forme transitoire d'HC. Ceci n'a pas été observé dans notre cohorte. En revanche, cette étude conforte la nécessité de maintenir le seuil de dépistage abaissé puisque la moitié des patients ayant une HC avec GEP confirmée, dépistés à partir d'une TSH entre 17 et 40 μ U/ml évoluent vers une forme permanente.

Nos résultats montrent qu'aucun des paramètres étudiés à la naissance n'a été prédictif de l'évolution vers une forme transitoire ou définitive à deux ans. Ceci ne nous permet pas de mettre en place des stratégies (en termes de réévaluation précoce des formes supposées évoluer vers une forme transitoire) pour adapter notre prise en charge à l'avenir.

Le terme de naissance n'a pas été une variable étudiée en tant que facteur prédictif, mais nous pouvons constater que les patients du groupe transitoire étaient nés à un terme inférieur 39 SA (38-39SA) contre 40 (40-41SA) dans le groupe permanent. Cette différence est significative ($p=0.012$) et conforte la tendance à évoluer vers une forme transitoire lorsque le terme de naissance est plus faible.

Dans notre cohorte, l'âge médian à l'initiation du traitement était de 26 jours avec une posologie aux alentours de 5 μ g/kg/j (**figure 6**). On constatait des besoins en Lévothyroxine inférieurs dans le groupe transitoire par rapport au groupe permanent très tôt dans le suivi sans que cette différence ne s'amplifie au cours du temps ($p=0.02$).

Les doses de Lévothyroxine chez nos patients ayant une forme transitoire étaient superposables à celles retrouvées dans la littérature notamment la posologie avant la réévaluation (1,6 μ g/kg/j) (12,21).

La posologie de Lévothyroxine à la fenêtre thérapeutique est significativement corrélée à l'évolution de l'HC ($p=0,008$). Autrement dit, une dose élevée de Lévothyroxine avant réévaluation présage de la persistance de la dysthyroïdie.

Dans la littérature, il a été décrit qu'une posologie $> 4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ à 12 et 24 mois était corrélée à l'évolution vers une forme permanente de l'HC (21,22).

Comparaison aux données de la littérature

Impact de l'abaissement du seuil

L'étude de Mengreli et al. aboutissait aux mêmes conclusions que notre étude précédente avec une augmentation du taux de HC avec GEP en abaissant le seuil de dépistage de 20 à $10\mu\text{U}/\text{ml}$.

Au seuil fixé entre 10 et $20\mu\text{U}/\text{ml}$, ils comptaient 80% de cas d'hypothyroïdie en rapport avec une dyshormonogénèse (GEP) contre 34% dans le groupe dépisté au seuil supérieur à $20\mu\text{U}/\text{ml}$. Plus le seuil de dépistage est élevé, plus les cas d'HC sont rapportés à une dysgénésie.

Lors de la réévaluation à trois ans, 85% des enfants concernés par l'abaissement du seuil de TSH au dépistage (entre 10 et $20\mu\text{U}/\text{ml}$) avaient une forme permanente. Ces résultats contrastaient nettement avec ceux retrouvés dans notre étude et corroboraient l'idée qu'une élévation légère de la TSH au dépistage ne puisse présager de l'évolution vers une forme transitoire (4).

Corbetta et al. concluaient à des résultats similaires dans leur étude (8).

Le **tableau 5** récapitule les résultats retrouvés dans la littérature, après réévaluation entre deux et trois ans de vie des patients atteints d'HC.

Tableau 5 : Analyses bibliographiques des HC après réévaluation à deux-trois ans.

Référence	Pays	Comparatif seuil dépistage	Nombre HC réévaluées/ nombre total d'HC	Forme transitoire n (%)	Forme permanente n (%)
<i>Daliva et al.</i> 2000 (17)	USA	T4 < 10 ^{ème} Pc et TSH < 40µU/ml	14	1/14 (7%)	13/14 (93%)
<i>Gaudino et al.</i> 2005 (15)	France	–	79/85	30/79 (38%)	49/79 (62%)
<i>Corbetta et al.</i> 2009 (8)	Italie	20µU/ml à 12 puis 10µU/ml	59/75	13/59 (22%)	46/59 (78%)
<i>Mengreli et al.</i> 2010 (4)	Grèce	20 à 10µU/ml	151	-Seuil > 20µU/ml 10/104 (10%) -Seuil entre 10 et 20 µU/ml 7/47 (15%)	-Seuil >20µU/ml 94/104 (90%) -Seuil entre 10 et 20 µU/ml 40/47 (85%)
<i>Rabbiosi et al.</i> 2013 (12)	Italie	20µU/ml à 12 puis 10µU/ml	84/289	29/84 (34,5%)	32/84 (38,1%)
<i>Korzeniewski et al.</i> 2013 (23)	USA	–	72/152	18/72 (25%)	54/72 (75%)
<i>Messina et al.</i> 2015 (21)	Italie	>10µU/ml	125	46/125 (36,8%)	79/125 (63,2%)
<i>Ford et al.</i> 2016 (24)	USA	Dépistage avec double vérification à 2 jours de vie puis entre 2 et 4 semaines de vie	129 105 (1 ^{er} dépistage) 24 (2 ^{ème} dépistage)	1 ^{er} dépistage : 15/105 (14%) 2 ^{ème} dépistage : 17/24 (71%)	1 ^{er} dépistage : 72/105 (69%) 2 ^{ème} dépistage : 5/24 (21%)
<i>Min-Jae Kang et al.</i> 2017 (22)	Corée	≥10 µU/ml	79/105	37/79 (47%)	42/79 (53%)

Absence de facteurs prédictifs de forme permanente

Dans notre étude, le bilan se rapprochait de celui rapporté par Rabbiosi et al. avec une répartition équivalente de formes transitoires et permanentes (38,1 et 34,5% respectivement). De même, ils répertoriaient une proportion plus importante de cas de dysthyroïdie familiale dans le groupe permanent. Ceci suggère une prédisposition familiale aux formes permanentes. Néanmoins, ils comptaient moins de cas avec antécédents familiaux dans le groupe transitoire (18,7% contre 33%) que dans notre étude.

Ils s'étaient également attachés à retrouver des facteurs prédictifs de forme permanente.

A l'instar de notre travail, il n'était pas objectivé de différences significatives entre le groupe permanent et transitoire concernant le bilan hormonal au diagnostic (TSH au dépistage et TSH plasmatique) hormis le taux de thyroglobuline.

En effet, il était constaté un taux de thyroglobuline (reflet du fonctionnement de la thyroïde) plus élevé dans le groupe transitoire. Ce résultat laisse penser qu'un meilleur fonctionnement de la glande au diagnostic évoluerait vers une forme transitoire (12).

Ces résultats allaient dans le même sens que notre étude. Toutefois, nous n'avons pas démontré de différence statistiquement significative entre les groupes concernant la thyroglobuline probablement à cause de notre faible effectif.

En ce qui concerne la scintigraphie, le taux de fixation témoignant de l'avidité de la thyroïde pour l'iode était plus élevé à H2 dans le groupe transitoire par rapport au groupe permanent puis sensiblement identique à H24 dans les deux groupes. Il ne permet donc pas de distinguer les deux groupes au diagnostic.

Réévaluation

Le taux de fixation de l'iode était significativement plus élevé dans le groupe transitoire à la réévaluation corroborant l'idée d'un meilleur fonctionnement de la thyroïde. En revanche le taux de fixation dans le groupe permanent reste dans les limites de la normale. Bien que la moitié des patients ayant une forme permanente ait une thyroïde hypotrophique à l'échographie, le taux de fixation n'est pas systématiquement corrélé au volume de la glande. L'étude de Perry et al. conforte la notion qu'avec une HC liée à un trouble de l'hormonosynthèse évoluant vers une forme définitive, le taux de fixation reste normal (25).

Dans notre cohorte, les deux patients ayant un trouble partiel de l'organification des iodures au diagnostic évoluaient vers une forme transitoire. Ce PIOD n'était pas retrouvé au bilan de réévaluation.

L'étude menée par Rabbiosi comptait 24 patients ayant un PIOD. Parmi ces derniers, cinq avaient une HC transitoire. Une mutation du système DUOX/DUOXA2 était recherchée chez 20 de ces patients. Cette mutation était avérée pour six d'entre eux. Un des six patients concerné normalisait totalement sa fonction thyroïdienne après réévaluation à trois ans (12).

Il est d'ailleurs décrit dans une étude hollandaise qu'une mutation de ces gènes à l'état hétérozygote se manifestait par une forme légère et transitoire d'HC. Le travail portait sur la recherche de mutations génétiques des gènes DUOX1 et DUOX2 chez les patients ayant une HC avec trouble de l'organification des iodures (26).

Chez nos deux patients, ces mutations génétiques n'avaient pas été recherchées. Ceci aurait éventuellement pu expliquer les anomalies à la scintigraphie et l'évolution de l'HC. Cette supposition reste spéculative.

L'insuffisance partielle de cette protéine DUOX se manifeste essentiellement durant les premières semaines voire premiers mois de vie, période où le besoin en hormones thyroïdiennes est le plus important et peut être à l'origine d'une altération du développement neurologique chez l'enfant.

Partant de ce postulat, que ce soit dans le cas d'une HC transitoire ou d'une hyperthyrotropinémie (TSH élevée et T4 normale), ces deux formes étant associées à une détérioration possible du développement intellectuel, un traitement est donc recommandé afin de prévenir ce potentiel retentissement (26).

Il est délicat du point de vue du clinicien de s'abstenir d'introduire un traitement substitutif compte-tenu des répercussions possibles sur le développement neurocognitif ultérieur de l'enfant ; et ce même devant des formes légères potentiellement transitoires. En revanche, cette attitude thérapeutique est au prix d'un stress parental considérable.

Malgré un traitement bien conduit, plusieurs études ont noté un léger déficit cognitif (perte de QI avoisinant en moyenne 6 à 7 points) pouvant persister à l'adolescence voire à l'âge adulte chez les patients atteints d'HC. Ceci dépend en grande partie de l'étiologie de l'hypothyroïdie et du dosage à l'initiation du traitement substitutif (27).

Développement cognitif et devenir à long terme

Dans l'étude de Selva et al. les performances intellectuelles étaient comparées chez des patients atteints d'HC de forme sévère et modérée et chez des patients sains.

Les patients ayant une forme sévère (définie par un taux de T4 au diagnostic $< 1,6\mu\text{g/dl}$) avaient un score global de QI (indicateur des capacités intellectuelles) inférieur à ceux atteints d'HC modérée ($T4 \geq 1,6\mu\text{g/dl}$).

De même, plus le délai de normalisation de la fonction thyroïdienne était tardif ($>$ deux semaines), moins bons étaient les scores de performances intellectuelles (perte de 10 points de QI) (28).

Afin de potentialiser le devenir intellectuel des enfants atteints d'HC, il est suggéré d'initier le traitement à des doses importantes en Lévothyroxine notamment chez ceux atteints d'HC sévère afin de normaliser la fonction thyroïdienne le plus rapidement possible (27–30).

Plus important encore, l'adhésion au traitement durant le suivi est le principal facteur jouant un rôle dans le devenir notamment scolaire des enfants, en dépit de la sévérité de la maladie. En effet, les performances scolaires peuvent être altérées, lorsque la compliance au traitement est insuffisante et/ou lorsque le dosage du traitement est inadéquat (30).

De plus, le niveau socio-économique des parents a une forte influence sur le développement intellectuel de l'enfant atteint d'HC, au-delà de la dysfonction thyroïdienne (29,30).

Plusieurs études se sont intéressées au devenir intellectuel des enfants ayant une HC. Les résultats restent divergents. Nombre d'entre elles ne retrouvent pas de différence entre les enfants atteints d'HC et les enfants sains, tandis que d'autres s'accordent pour conclure à un léger déficit cognitif (30).

Selon les études, une distinction est réalisée entre les patients ayant une hypothyroïdie (TSH élevée et T4 basse) et l'hyperthyrotropinémie (TSH élevée et T4 normale). Cette dernière est également appelée hypothyroïdie subclinique.

Selva et al. n'ont pas mis en évidence de différences significatives entre les patients sains et les patients atteints d'HC concernant les performances intellectuelles. Néanmoins, les résultats marquaient une tendance à des performances supérieures chez les patients sains (score de 100,2 contre 91,6 respectivement) (28).

A l'inverse, une étude canadienne a noté une différence significative entre les patients atteints d'HC et des patients sains. Cette différence était notable chez les patients ayant une dysgénésie (athyréose et ectopie) mais n'était pas retrouvé chez les patients ayant une glande en place (27).

Compte tenu du fait que le dépistage permette une détection précoce de cette affection, il va de pair d'initier et de normaliser rapidement la fonction thyroïdienne afin de minimiser l'exposition des structures nerveuses en période néonatale au déficit en hormones thyroïdiennes ; à fortiori chez les enfants atteints ayant une forme sévère (12).

Il existe une relation inversement proportionnelle entre l'âge à l'initiation du traitement et le quotient intellectuel. Ceci est d'autant plus vrai que le traitement est instauré après l'âge de trois mois (5,31).

L'efficacité de prise en charge précoce conditionne également l'état de santé des patients au moment de l'adolescence. Des études réalisées après la période de l'adolescence chez de jeunes adultes à l'âge de 21ans mettent en évidence des perturbations discrètes de l'attention et de la mémoire. Ces anomalies restent corrélées à la sévérité initiale de l'hypothyroïdie (32).

Calaciura et al. se sont aperçus que les enfants ayant une HC transitoire ou une hyperthyrotropinémie transitoire (TSH élevée et T4 basse ou normale au prélèvement de cordon ; respectivement), normalisées spontanément entre 1 et 3 mois de vie ; avaient des performances intellectuelles plus faibles que des enfants sains.

La réévaluation avait lieu chez des enfants âgés en moyenne de huit ans. Tous ces enfants vivaient dans une région pauvre en iode. Néanmoins, ceux ayant une anomalie du bilan thyroïdien à la naissance gardaient des séquelles de ce déficit transitoire en hormones thyroïdiennes.

Ces résultats suggère que des anomalies de la fonction thyroïdienne détectées en période néonatale, même transitoires peuvent avoir une influence à long terme sur le pronostic intellectuel (33).

A l'inverse, Oken et al. n'ont pas trouvé de corrélation entre le taux de T4 à la naissance et le développement neurologique à l'âge de cinq ans. Les enfants ayant un taux plus bas de T4 n'ont pas plus de déficit cognitif que ceux avec un taux plus élevés dans cette étude (18,34).

Stricto sensu dans notre étude, les patients avaient également une hypothyroïdie subclinique car le taux de T4 au diagnostic comme à la réévaluation était normal. Lors de la réévaluation, la TSH médiane était faiblement élevée dans le groupe permanent (6,2 μ U/ml), juste au-dessus du seuil retenu. Cette valeur était sensiblement identique à celle retrouvée dans le groupe atteint d'hyperthyrotropinémie persistante de l'étude de Rabbiosi et al (12).

Une étude italienne s'est également intéressée au devenir intellectuel de ces patients. Les enfants étaient évalués en moyenne à l'âge de 10 ans. Leur QI était normal et comparable à leurs semblables n'ayant pas d'anomalie du bilan thyroïdien, et ce après persistance de la dysfonction thyroïdienne durant plusieurs années (29).

Chez les patients atteints d'hypothyroïdie subclinique, l'indication du traitement reste controversée. Plusieurs études vouées à répondre à cette question, le bénéfice du traitement n'a pas été démontré notamment à l'âge adulte(29,35).

Dans notre étude, nous n'avions pas estimé le potentiel impact neurologique de la dysthyroïdie. Ainsi, l'attitude thérapeutique privilégiée reste prudente en l'absence de moyens fiables de distinguer les formes transitoires des formes permanentes(36). Il est préconisé de mettre en place un traitement pour une durée de deux ans, possiblement par excès dans certains cas, afin de palier un éventuel déficit cognitif.

Dans les formes légères et transitoires, les doses de traitement sont moins importantes que dans les formes permanentes.

Dans l'étude de Moreno et al. les trois patients ayant une HC transitoire concernés par un PIOD avec mutation hétérozygotes du gène DUOX, nécessitaient de faibles doses de L-Thyroxine (avoisinant 1.3µg/kg/j). Ce traitement a pu être interrompu à partir de l'âge de trois ans (26).

De la même manière dans notre étude, nous avons noté des besoins moins importants en L-Thyroxine dans le groupe transitoire (1.6µg/kg/j). Le groupe permanent requérait une dose supérieure à 2µg/kg/j. Cette conclusion était également rapportée par l'équipe de Rabbiosi et al. qui a retenu ce critère comme étant un facteur de risque d'évolution vers une forme permanente à une dose supérieure à 2µg/kg/j (12).

Certains auteurs préconisent de réévaluer les patients requérant de faibles doses de traitement plus tôt vers l'âge d'un an (4,21).

Gaudino et al. ont constaté que les enfants évoluant vers une forme transitoire, ont peu souvent besoin d'ajustement du traitement à leur fonction thyroïdienne durant les premières semaines de vie. Dans ce cas, il pourrait être discuté une réévaluation plus précoce de la fonction thyroïdienne avant la première année de vie afin d'éviter d'instituer un traitement de façon prolongée qui ne serait pas indispensable. Ceci serait d'autant plus pertinent chez les enfants nés prématurément ou ceux concernés par une surcharge iodée ou dysthyroïdie maternelle (15).

Une hypothyroïdie subclinique peut se manifester plus tard dans la vie notamment à l'adolescence de ces patients ayant eu une HC transitoire (12,15,20).

Limites de l'étude

Le biais majeur de cette étude est le faible effectif. Le manque de significativité de certaines variables entre les groupes transitoire et permanent dépend sûrement d'un manque de puissance statistique.

Une limite principale de cette étude est la non inclusion des enfants nés prématurément compte-tenu de la prévalence de forme transitoire décrite dans la littérature qui est plus importante dans ce dernier groupe (3,4,6,15). Si les patients prématurés avaient été inclus, une prépondérance de forme transitoire aurait possiblement pu être observée.

Même si parallèlement à cela, on constate une prévalence plus importante d'enfants nés prématurément depuis ces vingt dernières années, il est peu probable que celle-ci soit à l'origine de l'augmentation d'incidence d'HC avec GEP(1,16).

De plus, on compte également peu de patients ayant un retard de croissance ou une macrosomie dans notre population étudiée ce qui nous permet difficilement de mettre en lien le poids et l'évolution de l'HC.

Dans la littérature, un risque relatif de 1,9 d'avoir une HC avec GEP chez un enfant ayant un petit poids de naissance (<2500g) était décrite entre 2002 et 2012 en France (3).

Dans notre étude, on constate très tôt au cours du suivi que les patients du groupe transitoire requéraient une dose moindre de Lévothyroxine par rapport au groupe permanent. Ceci était renforcé par la corrélation de la posologie à la fenêtre thérapeutique et l'évolution de la dysthyroïdie. Nos résultats allaient dans le même sens que ceux exposés dans la littérature.

L'équipe de Messina et al. rapportaient un lien entre la posologie à un an et à deux et trois ans respectivement. Autrement dit, les patients requérants de faibles doses à un an, nécessitaient également de faibles doses à deux et trois ans et évoluaient vers une forme transitoire. Ceci suggère qu'une réévaluation pourrait être réalisée plus précocement chez ces patients après avoir défini un cut-off de dose afin de discriminer l'évolution des patients ayant une HC avec GEP (21). Il aurait été

pertinent que l'on étudie également un seuil de dose dans notre étude pour répondre à cette problématique.

Perspectives

Compte tenu du fait que nous n'ayons pas de recul sur l'intérêt du traitement dans les formes légères d'HC potentiellement transitoires, il serait intéressant, dans une prochaine étude, d'évaluer sur le long terme le développement neurocognitif des patients atteints d'HC diagnostiqués à partir d'une TSH au dépistage comprise entre 17 et 40 μ U/ml, (dans le groupe avec HC confirmée et les faux positifs). Il faudrait également confronter ces résultats aux conséquences psychologiques induites chez les parents dont le nouveau-né a été dépisté faux positif à la naissance.

Au décours, il pourrait être discuté de réévaluer plus précocement, les patients à risque de forme transitoire afin d'éviter de prolonger un traitement qui ne serait pas nécessaire. Ceci serait envisageable dès lors qu'un cut-off de dose pourrait être défini.

De plus, il serait également intéressant d'évaluer à long terme le devenir des enfants ayant eu une hypothyroïdie congénitale transitoire et d'évaluer le pourcentage de récurrence au moment de la puberté ou de l'âge adulte afin de donner des consignes de surveillance chez cette population.

Comme décrit précédemment, il serait pertinent de poursuivre cette étude en élargissant les critères d'inclusions en ce qui concerne le terme et le poids de naissance pour vérifier si nos hypothèses, en particulier, concernant la prématurité seraient confirmées.

CONCLUSION

L'abaissement du seuil de TSH au dépistage n'a pas été pourvoyeur d'une prépondérance de formes transitoires dans notre étude. Ainsi, cette étude conforte la nécessité de maintenir le seuil de dépistage abaissé puisque 16% des patients ayant une HC avec GEP dépistés à partir d'une TSH comprise entre 17 et 40 μ U/ml évoluent vers une forme permanente.

Il n'a pas été retrouvé de facteurs prédictifs de l'évolution vers une forme transitoire.

En revanche, on constatait des besoins en Lévothyroxine inférieurs dans le groupe transitoire par rapport au groupe permanent très tôt dans le suivi et il serait intéressant d'étudier un cut-off en ce qui concerne la posologie de traitement pour départager les deux groupes et prédire l'évolution. Une réévaluation plus précoce pourrait être envisagée dans ce cas chez les patients tendant à évoluer vers une forme transitoire afin d'interrompre le traitement plus tôt lorsqu'il n'est plus nécessaire.

Devant l'absence de moyens fiables pour distinguer les formes permanentes des formes transitoires, le traitement reste indiqué compte tenu du potentiel retentissement sur le développement neurologique de l'enfant.

A l'avenir, il serait intéressant d'évaluer les performances intellectuelles de ces patients dépistés au seuil entre 17 et 40 μ U/ml en comparant ceux ayant une hypothyroïdie avérée et traitée et ceux dont la TSH était normalisée à 3 semaines de vie n'ayant pas reçu de traitement.

Références bibliographiques

1. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, Coutant R, Léger J, Paty A-C, et al. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis. *Ann Epidemiol.* févr 2016;26(2):100-105.e4.
2. Carranza D, Van Vliet G, Polak M. Hypothyroïdie congénitale. *Ann Endocrinol.* Sept 2006;67(4):295-302.
3. Barry Y, Goulet V, Coutant R, Cheillan D, Delmas D, Roussey M, et al. Hypothyroïdie congénitale en France: analyse des données recueillies lors du dépistage néonatal de 2002 à 2012. *Bull Epidemiol Hebd* 2015;15-16: 239-47. Available from: http://www.invs.sante.fr/beh/2015/15-16/pdf/2015_15-16_2.pdf. Accessed May 12, 2015.
4. 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.* Sept 2010;95(9):4283-90.
5. LaFranchi SH. Approach to the Diagnosis and Treatment of Neonatal Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2011;96(10):2959-67.
6. Vigone MC, Caiulo S, Di Frenna M, Ghirardello S, Corbetta C, Mosca F, et al. Evolution of Thyroid Function in Preterm Infants Detected by Screening for Congenital Hypothyroidism. *J Pediatr.* juin 2014;164(6):1296-302.
7. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;22.
8. 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).* nov 2009;71(5):739-45.
9. Deladoëy J, Ruel J, Giguère Y, Van Vliet G. Is the Incidence of Congenital Hypothyroidism Really Increasing? A 20-Year Retrospective Population-Based Study in Québec. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2011;96(8):2422-9.
10. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab.* juill 2007;91(3):268-77.
11. Albert BB, Cutfield WS, Webster D, Carll J, Derraik JGB, Jefferies C, et al. Etiology of Increasing Incidence of Congenital Hypothyroidism in New Zealand from 1993–2010. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 sept 2012;97(9):3155-60.
12. Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, Zamproni I, Fugazzola L, Persani L, et al. Congenital Hypothyroidism With Eutopic Thyroid Gland: Analysis of Clinical and

- Biochemical Features at Diagnosis and After Re-Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2013;98(4):1395-402.
13. Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo ME, Fazzini C, Baserga M, et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997–2003). *Eur J Endocrinol.* déc 2005;153(6):765-73.
 14. Woo HC, Lizarda A, Tucker R, Mitchell ML, Vohr B, Oh W, et al. Congenital Hypothyroidism with a Delayed Thyroid-Stimulating Hormone Elevation in Very Premature Infants: Incidence and Growth and Developmental Outcomes. *J Pediatr.* avr 2011;158(4):538-42.
 15. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* avr 2005;62(4):444-8.
 16. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis.* déc 2010;5(1):17.
 17. Daliva AL, Linder B, DiMartino-Nardi J, Saenger P. Three-year follow-up of borderline congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2000;4.
 18. Krude H, Blankenstein O. Treating patients not numbers: the benefit and burden of lowering TSH newborn screening cut-offs. *Arch Dis Child.* 1 févr 2011;96(2):121-2.
 19. Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *BMJ.* 3 nov 1984;289(6453):1171-5.
 20. Köhler B, Schnabel D, Biebermann H & Grüters A. Transient congenital hypothyroidism and hyperthyrotropinemia: normal thyroid function and physical development at the age of 6-14 years. *Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1996;81:1563-1567.
 21. Messina MF, Aversa T, Salzano G, Zirilli G, Sferlazzas C, De Luca F, et al. Early Discrimination between Transient and Permanent Congenital Hypothyroidism in Children with Eutopic Gland. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(3):159-64.
 22. Kang M-J, Chung H-R, Oh Y-J, Shim Y-S, Yang S, Hwang I-T. Three-year follow-up of children with abnormal newborn screening results for congenital hypothyroidism. *Pediatr Neonatol.* oct 2017;58(5):442-8.
 23. Korzeniewski SJ, Grigorescu V, Kleyn M, Young WI, Birbeck G, Todem D, et al. Transient Hypothyroidism at 3-Year Follow-Up among Cases of Congenital Hypothyroidism Detected by Newborn Screening. *J Pediatr.* janv 2013;162(1):177-82.
 24. Ford GA, Denniston S, Sesser D, Skeels MR, LaFranchi SH. Transient versus Permanent Congenital Hypothyroidism after the Age of 3 Years in Infants

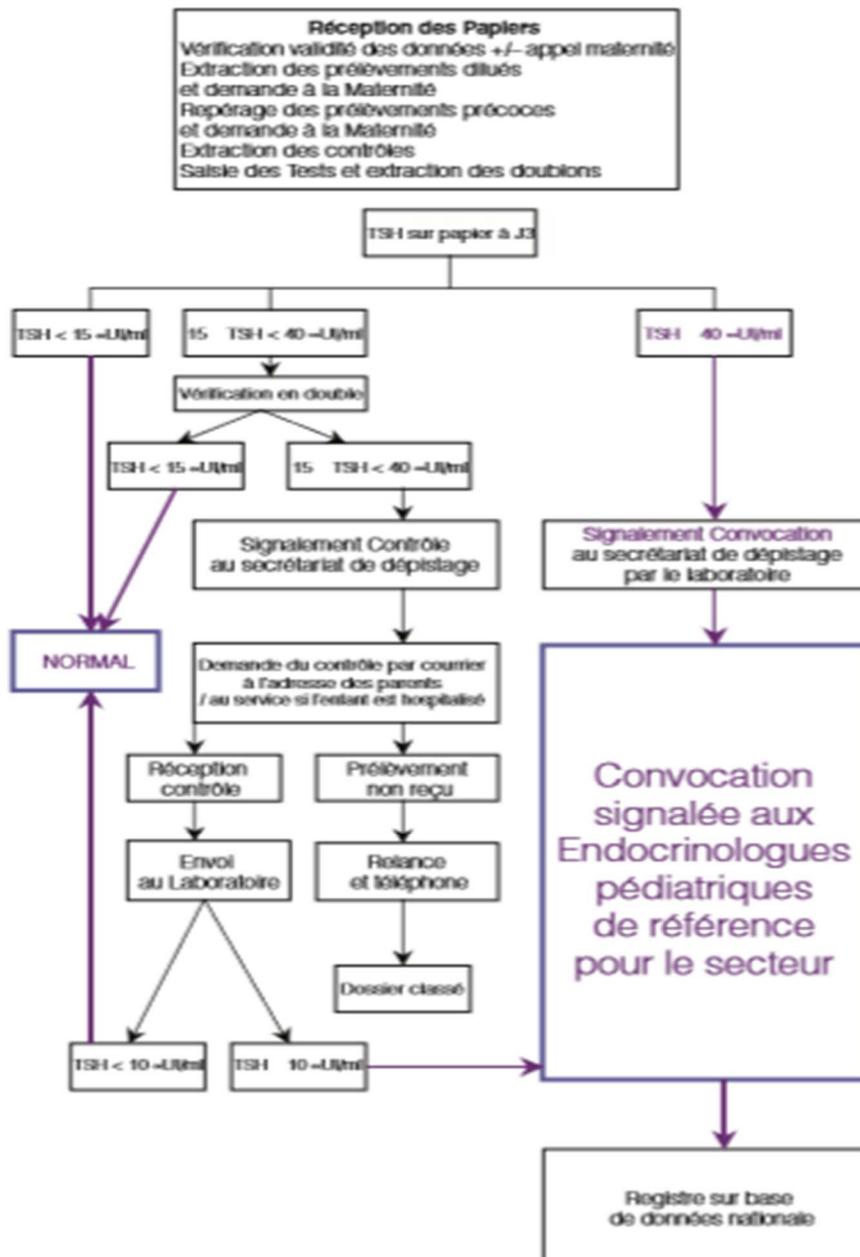
- Detected on the First versus Second Newborn Screening Test in Oregon, USA. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(3):169-77.
25. Perry RJ, Maroo S, Maclennan AC, Jones JH, Donaldson MDC. Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning. *Arch Dis Child.* 28 juill 2006;91(12):972-6.
 26. 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.* 11 juill 2002;347(2):95-102.
 27. Rovet JF. Children With Congenital Hypothyroidism and Their Siblings: Do They Really Differ? *Pediatrics.* janv 2005;115(1):e52-7.
 28. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, LaFranchi SH. Neurodevelopmental Outcomes in Congenital Hypothyroidism: Comparison of Initial T4 Dose and Time to Reach Target T4 and TSH. *J Pediatr.* déc 2005;147(6):775-80.
 29. Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, Polizzi M, Wasniewska M, Cioffi D, et al. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* avr 2011;164(4):591-7.
 30. Leger J, Larroque B, Norton J. Influence of severity of congenital hypothyroidism and adequacy of treatment on school achievement in young adolescents: a population-based cohort study. 2001;8.
 31. Klein AH, Oddie TH, Parslow M, Foley TP, Fisher DA. Developmental changes in pituitary-thyroid function in the human fetus and newborn. *Early Hum Dev.* sept 1982;6(4):321-30.
 32. Léger J. Le devenir à long terme des patients avec hypothyroïdie congénitale. *Arch Pédiatrie.* juin 2008;15(5):763-5.
 33. Calaciura F, Mendorla G, Distefano M, Castorina S, Fario T, Motta RM, et al. Childhood IQ measurements in infants with transient congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* oct 1995;43(4):473-7.
 34. Oken E, Braverman LE, Platek D, Mitchell ML, Lee SL, Pearce EN. Neonatal Thyroxine, Maternal Thyroid Function, and Child Cognition. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 2009;94(2):497-503.
 35. Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah ÁN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 18 juill 2007 [cité 25 mai 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003419.pub2>
 36. Saleh DS, Lawrence S, Geraghty MT, Gallego PH, McAssey K, Wherrett DK, et al. Prediction of congenital hypothyroidism based on initial screening thyroid-stimulating-hormone. *BMC Pediatr.* déc 2016;16(1):24.

Table des illustrations

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population à l'évaluation initiale en HDJ (bilan de confirmation et diagnostique).....	30
Tableau 2 : Caractéristiques cliniques, biologiques et morphologiques au diagnostic : comparaison entre les patients atteints d'HC avec forme permanente et transitoire.....	32
Tableau 3 : Récapitulatif des paramètres testés en tant que facteurs prédictifs de forme permanente.	35
Tableau 4 : Caractéristiques cliniques, biologiques et morphologiques à l'évaluation : comparaison entre les patients atteints d'HC avec forme permanente et transitoire.....	38
Figure 1 : Conduite à tenir selon le taux de TSH au dépistage.....	12
Figure 2 : Stratégie thérapeutique devant HC avec GEP	23
Figure 3 : Diagramme de flux.....	28
Figure 4 : Evolution de la TSH en fonction du temps selon les deux groupes.	37
Figure 5 : Evolution de la FT4 en fonction du temps selon les deux groupes.....	37
Figure 6 : Evolution de la posologie au cours du temps dans les deux groupes.....	39

ANNEXES

Annexe 1 : Programme de dépistage national de l'hypothyroïdie congénitale.

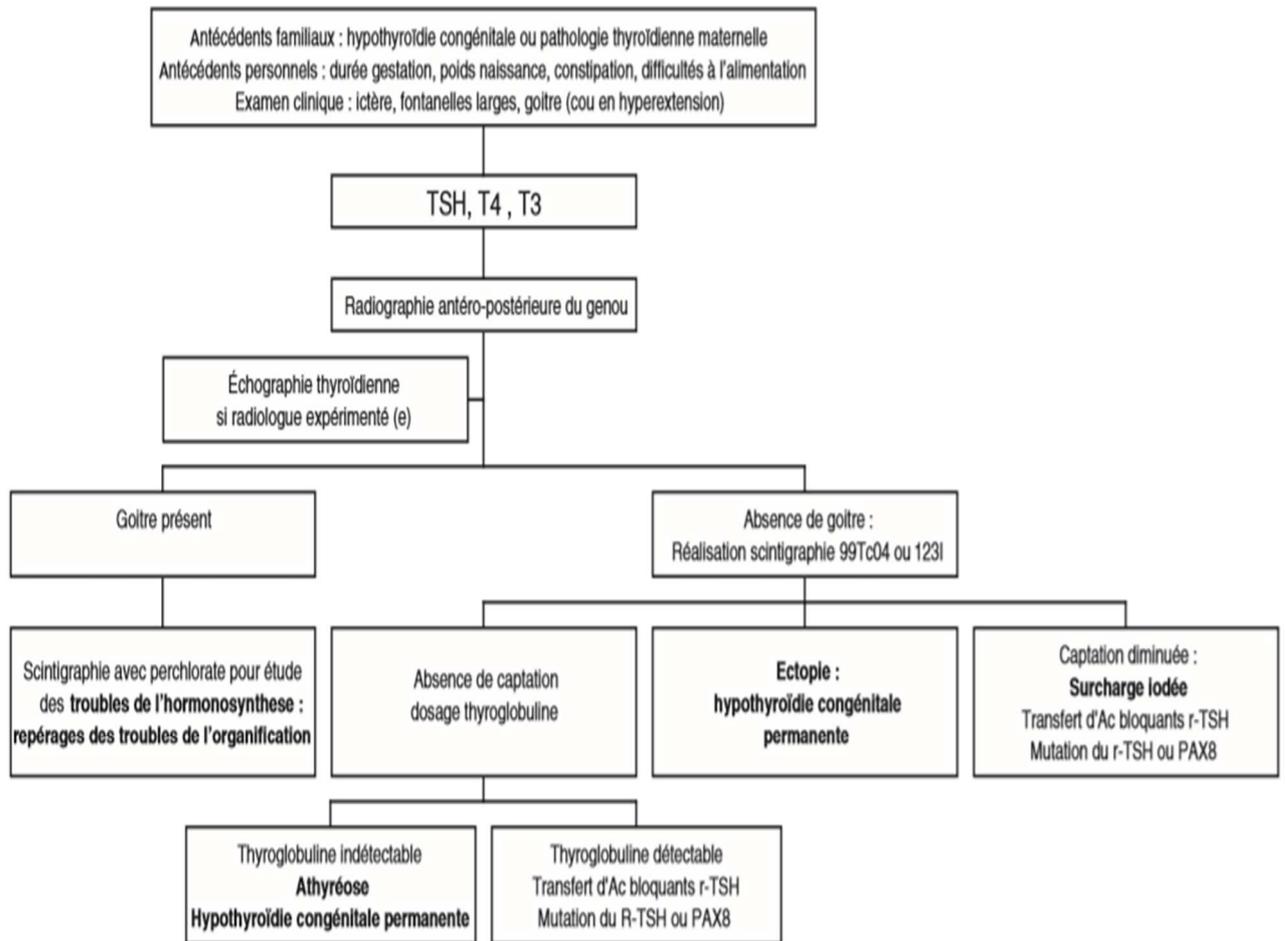


Carranza D, Van Vliet G, Polak M. Hypothyroïdie congénitale.2006.

Annexe 2 : Tableau récapitulatif des étiologies d'hypothyroïdie congénitale.

Hypothyroïdie congénitale permanente	
Primaire	
<ul style="list-style-type: none"> — dysgénésie (ectopie, agénésie, hypoplasie, hémiagénèse) — Troubles de l'hormonosynthèse (mutations thyroglobuline, transporteur d'iode/sodium, thyroperoxidase, PDS, THOX2) — Résistance à la TSH (mutations récepteur TSH, pseudohypoparathyroïdie) 	
Centrale	
<ul style="list-style-type: none"> — Syndrome d'interruption de la tige hypophysaire ; autres anomalies du développement — Mutations inactivatrices du récepteur de TRH, de facteurs de transcription impliqués dans le développement et la fonction de l'antehypophyse (HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1), sous-unité β de la TSH 	
Périphérique	
<ul style="list-style-type: none"> — Résistance aux hormones thyroïdiennes (mutation TRB) — Anomalie du transport des hormones thyroïdiennes (mutation MCT8) 	
Hypothyroïdie congénitale transitoire	
<ul style="list-style-type: none"> — Carence en iode sévère ou surcharge iodée aiguë — Traitement maternel par antithyroïdiens — Passage transplacentaire d'anticorps contre le récepteur de TSH — Mutations hétérozygotes inactivatrices de THOX2 	

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

Annexe 3 : Arbre décisionnel devant une hypothyroïdie congénitale.

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

Annexe 4 : Tableau récapitulatif des différents aspects échographiques, scintigraphiques et variations du taux de thyroglobuline selon les étiologies d'HC.

Defect	Thyroid Ultrasound	Thyroid Scintigraphy	Serum Thyroglobulin Concentration
Thyroid dysgenesis			
Apparent athyreosis	No thyroid tissue seen	No uptake	Detectable ($\geq 2 \mu\text{g/L}$)
True athyreosis	No thyroid tissue seen	No uptake	Undetectable
Ectopy	Either no thyroid tissue seen or ectopic tissue seen (especially if in a sublingual or perihyoid location)	Uptake into ectopic gland	Usually \uparrow but may be N or \downarrow
Hypoplasia in situ	Small eutopic gland	Low level of uptake in a normally sited gland	N or \downarrow
Hemiagenesis	Hemithyroid	Hemithyroid	N
Dyshormonogenesis			
NIS/SCL5A5	Enlarged gland	Uptake absent or $\downarrow\downarrow$	\uparrow
Thyroid peroxidase, TPO	Enlarged gland	High level of uptake; positive perchlorate discharge test	$\uparrow\uparrow$
Dual oxidase 2, DUOX2/dual oxidase 2 maturation factor, DUOXA2	Enlarged gland	High level of uptake; positive perchlorate discharge test	\uparrow
Thyroglobulin, TG	Enlarged gland	Avid uptake; normal perchlorate discharge test	$\downarrow\downarrow$ or undetectable
Pendred syndrome, pendrin PDS/SCL26A4	Normal/enlarged gland	High level of uptake; positive perchlorate discharge test	\uparrow
Dehalogenase, IYD/DEHAL1	Enlarged gland	Avid uptake; normal perchlorate discharge test	\uparrow
Transient CH			
Acute iodine excess	Normal gland <i>in situ</i>	No uptake	N or \downarrow
Chronic iodine deficiency	Large gland	Avid uptake	\uparrow
Maternal blocking antibodies	N or small gland	Uptake \downarrow or absent	N or \downarrow
TSH receptor, +/-	N or small gland	Uptake \downarrow or absent	N or \downarrow

Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. *European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism.2014.*

AUTEUR : Nom : DIFFALAH

Prénom : Myriam

Date de Soutenance : 21 juin 2019

Titre de la Thèse : Evaluation du devenir à deux ans des patients atteints d'hypothyroïdie congénitale avec glande en place depuis l'abaissement du seuil de dépistage en 2014, dans la région du Nord-Pas de Calais.

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Pédiatrie

DES + spécialité : Pédiatrie

Mots-clés : Hypothyroïdie congénitale modérée, glande en place, seuil de dépistage, réévaluation, transitoire, permanente, TSH, Nord-Pas de Calais

Résumé :

Contexte : L'abaissement du seuil de TSH au dépistage mis en place en 2014 dans le Nord-Pas de Calais (NPDC) a conduit à une augmentation de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale (HC), essentiellement celles avec glande en place (GEP). Ces dernières nécessitent une réévaluation à deux ans, après un mois d'arrêt de traitement, afin de distinguer les formes transitoires des formes permanentes. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer si l'abaissement du seuil était pourvoyeur d'une prépondérance de formes transitoires. Les objectifs secondaires étaient de rechercher de potentiels facteurs prédictifs de forme permanente et de comparer les besoins en traitement substitutif par Lévothyroxine dans ces deux groupes puis de corrélérer la posologie au caractère permanent ou transitoire de l'HC.

Méthodes : Cette étude rétrospective monocentrique descriptive incluait les patients atteints d'HC avec GEP diagnostiqués à partir d'une TSH au dépistage comprise entre 17 et 40 μ U/ml, nés et suivis dans le NPDC entre janvier 2014 et décembre 2016.

Résultats : Sur 90 nouveau-nés dépistés au seuil entre 17 et 40 μ U/ml ; 35 avaient une HC dont 31 avec GEP. Vingt-sept patients étaient inclus dans l'étude. L'abaissement du seuil de TSH au dépistage n'a pas entraîné d'augmentation de formes transitoires à la réévaluation (48,1% et 51,9% dans les groupes transitoire et permanent respectivement). Cette étude conforte la nécessité de maintenir le seuil abaissé puisque 16% des patients dépistés à partir d'une TSH comprise entre 17 et 40 μ U/ml évoluent vers une forme permanente d'HC. Aucun des paramètres testés à la naissance et au diagnostic en tant que facteurs prédictifs de l'évolution (TSH au dépistage, TSH au diagnostic, taux de thyroglobuline, poids de naissance et taux de fixation à la scintigraphie) n'a montré de différence significative entre les deux groupes. La posologie de Lévothyroxine était significativement inférieure dans le groupe transitoire par rapport au groupe permanent au cours du suivi ($p=0,02$). La posologie de Lévothyroxine à la fenêtre thérapeutique était significativement corrélée à l'évolution de l'HC ($p=0,008$).

Conclusion : L'indication du traitement est très controversée dans le cadre de l'HC de forme modérée potentiellement transitoire. Ce dernier est instauré afin de palier un éventuel déficit cognitif en l'absence de moyens fiables pour distinguer les formes transitoires des formes permanentes. Il serait intéressant de définir un cut-off de dose qui pourrait permettre d'appréhender l'évolution. Ceci permettrait de réévaluer plus précocement les patients ayant une HC avec GEP afin de discriminer le caractère transitoire ou définitif et d'interrompre le traitement plus tôt lorsqu'il n'est pas nécessaire.

Composition du Jury :

Président : Professeur Dominique TURCK

Assesseurs : Professeur Patrick TRUFFERT

Professeur Damien HUGLO

Docteur Karine MENTION

Directrice de thèse : Docteur Christine LEFEVRE