

Dr ROUABAH Nadira

Maitre assistante

Endocrinologie pédiatrique

Pr BIOUD Belkacem

Service de pédiatrie CHU SETIF

HYPOTHYROIDIE CONGENTALE

1- Introduction :

L'hypothyroïdie congénitale (CH) est l'une des causes évitables, les plus courantes, du retard mental. L'hypothyroïdie primaire est l'endocrinopathie néonatale la plus fréquente.

Les programmes de dépistage, qui ont été mis en œuvre au cours des 30 dernières années dans la plupart des pays industrialisés, ont permis de détecter et de traiter précocement les nourrissons atteints de CH avec succès et d'éliminer les déficits neurodéveloppementaux graves résultant d'un diagnostic tardif.

2- Définition :

L'hypothyroïdie congénitale se définit par l'abaissement, en dessous des limites normales, de l'une et de l'autre des formes circulantes des hormones thyroïdiennes. Sont incluses aussi les situations d'hypothyroïdie compensée c'est-à-dire une TSH élevée avec des T3 T4 normales de même que les très rares cas de résistances aux hormones.

3- Epidémiologie :

- 1- Incidence pour un 1er programme de dépistage 1/3,000-4,000 (2-fois plus qu'une zone sans dépistage) ([Alm et al, 1978](#); [Jacobsen et al, 1981](#); [Hulse et al, 1984](#))
 - 2- exceptions pour le programme de dépistage américain : 1/2000 nés Hispaniques vs 1/10,000 nés AfroAméricains ([Stoppa-Vaucher et al, 2011](#))
 - 3- Différence de sex ratio :F>M pour les dysgénésies, surtout les ectopies ([Devos et al, 1999](#))
 - 4- Augmentation de l'incidence des malformations congénitales surtout cardiaques ([Olivieri et al. JCEM 2002](#)) mais noter l'élévation transitoire de la TSH chez les bébés atteints par les malformations congénitales ([Oakley et al, 1998](#))
-
- CH primaire (atteinte de la glande thyroïdienne) est la plus fréquente que la secondaire ou la centrale (atteinte hypophysaire ou hypothalamique).
 - CH primaire inclut la dysgénésie thyroïdienne (DT) due à un spectre d'anomalies de la glande et la dyshormogénèse ou la glande est de structure normale avec cependant une anomalie de synthèse des hormones thyroïdiennes.

- Classification des hypothyroïdies

1) **Selon la zone de l'axe hypothalamo hypophysaire touchée:**

- a- Primaire (thyroïde)
- b- Secondaire (hypophyse)
- c- Tertiaire (hypothalamus)

2) **Étiologies:**

- a- Congénitale (dysgénésie de la thyroïde, dyshormonogénèse)
- b- Acquisée (thyroïdite d'Hashimoto)

3) **Durée:**

- a- Permanente
- b- Transitoire

c- Rappel anatomique, embryologique et physiologique :

a- Embryologie :

La glande thyroïde est la première glande endocrine qui apparaît au cours du développement des mammifères.

Son ébauche est visible dès le 17^{ème} jour de gestation et se forme à partir d'un épaissement endodermique du plancher du pharynx primitif entre les deux premières poches pharyngiennes.

Le bourgeon forme ensuite une évagination qui migre vers la future loge thyroïdienne.

Il atteint sa position définitive au cours de la 7^{ème} semaine de vie intra-utérine et fusionne entre 8 et 9 semaines de gestation avec les corps ultimo-branchiaux (CUB) qui se sont développés à partir des quatrième et cinquième poches pharyngiennes.

Ils proviennent probablement des crêtes neurales et contribuent à la formation des cellules C de la thyroïde.

La glande thyroïde apparaît sous la forme d'une excroissance épithéliale du plancher du pharynx, au niveau de ce qui deviendra plus tard le foramen caecum. **Elle est donc d'origine endodermique.**

Elle va ensuite descendre le long du pharynx et migrer vers son emplacement définitif, où elle prendra une forme bilobée. Pendant toute la migration, la thyroïde va rester connectée à la langue par le **canal thyroéglotte**. Ce canal persistera sous la forme de la pyramide de Lalouette.

La thyroïde est en place au bout de la 7^{ème} SA (environ 2 mois et demi). Pendant tout le 1^{er} trimestre, le fœtus utilise les hormones thyroïdiennes de sa mère. C'est seulement à partir du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre qu'il va devenir capable de synthétiser ses propres hormones.

Les cellules C synthétisent la calcitonine. Elles dérivent du corps thyro-branchial. Elles ont pour origine les crêtes neurales et sont donc ectodermiques, contrairement au reste de la thyroïde qui a une origine endodermique.

❖ **DÉVELOPPEMENT DU SYSTÈME ENDOCRINIEN**

- 8^{ème} sem → Production de thyroglobuline
- 10^{ème} sem → Captation de l'iode et iodation de la tyrosine

- 12^{ème} ssm → Sécrétion de TSH Fœtale
- 21^{ème} sem → Axe HT-HP-T fœtal fonctionnel indépendant

b- Synthèse des hormones thyroïdiennes :

b-1 : captation de l'iode : I₂

Pour synthétiser des hormones thyroïdiennes, il faut de l'iode, qui provient de l'alimentation, la supplémentation est obligatoire.

L'iode pénètre dans la cellule thyroïdienne par le pôle basal par l'intermédiaire du **canal NIS** qui échange l'iode contre un ion Na⁺. C'est un transporteur qui demande de l'énergie, ce transport se fait contre un gradient de concentration.

Il va aller vers le pôle apical, puis sortir passivement dans la colloïde par l'intermédiaire de la pendrine. La pendrine est exprimée au niveau de la thyroïde mais également au niveau de l'oreille et participe au mécanisme de l'audition.

(Les enfants qui ont des anomalies de la fonction de la pendrine vont donc avoir une surdité associée à une hypothyroïdie.)

b-2 : oxydation de l'iode : I

grâce à la peroxydase TPO

b-3 : organification :

par fixation de l'iode sur la tyrosine donnant les mono-iodo-tyrosine(MIT) et les di-iodo-tyrosine (DIT)

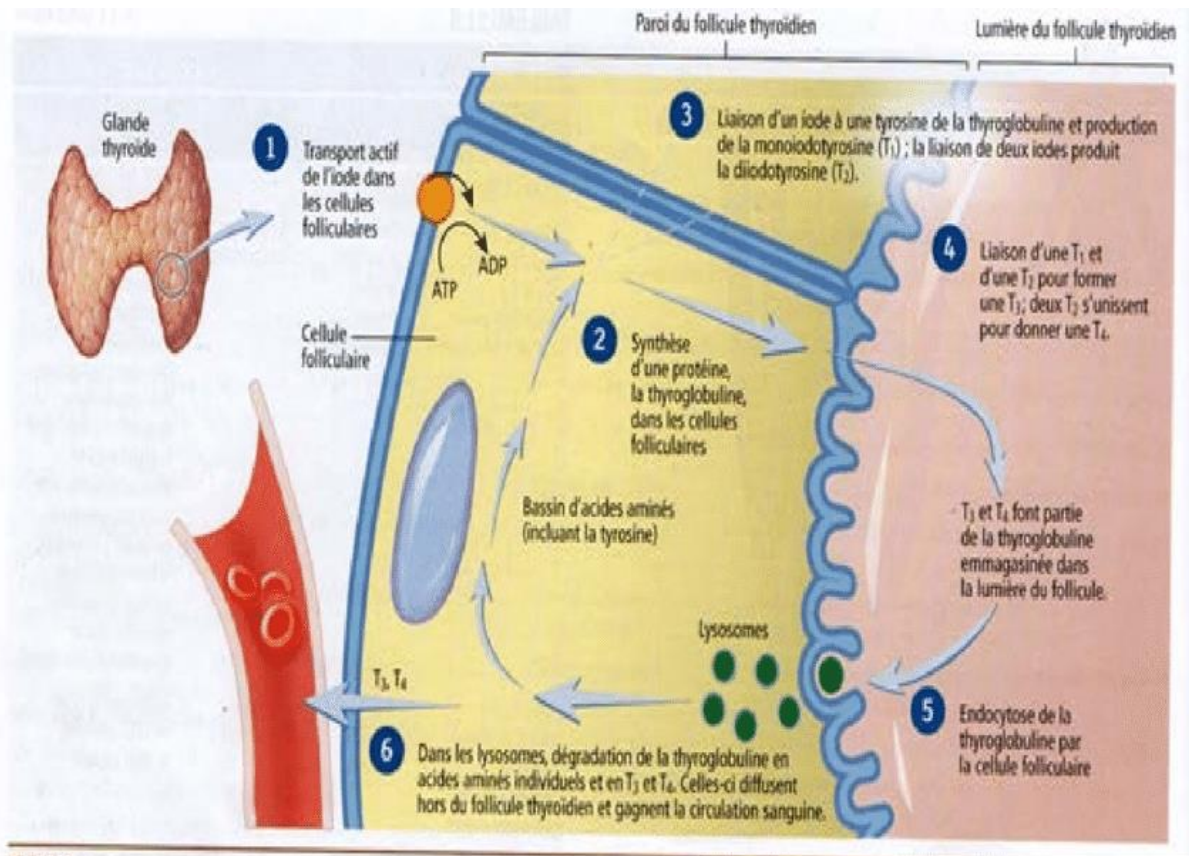
b-4 couplage :

MIT+DIT= T3

DIT+DIT= T4

L'oxydation, l'organification et le couplage nécessitent la TPO qui nécessite elle-même la stimulation par H₂O₂

b-5 désiodation : se fait par une désiodase et libérer l'iode



c- Action des hormones thyroïdiennes :

- 1- Maturation du système nerveux
 - a. Développement des dendrites et des axones
 - b. Migration neuronale
 - c. Myélinisation des fibres nerveuses
 - d. Synaptogénèse
- 2- Différenciation tissulaire
- 3- Os
 - a. Remodelage osseux
 - b. Développement des épiphyses
- 4- METABOLISME
 - a. Synthèse des facteurs de croissance
 - b. Catabolisme des glucides et lipides
 - c. Anabolisme des protéines
 - d. Consommation d'O₂ et calorigénèse
 - e. Synthèse des vitamines

5- Diagnostic positif :

5-1 Clinique : Type de description : athyréose

a- Les premiers jours de vie :

- i. Gros poids de naissance > 4 Kg
- ii. Retard d'émission méconiale
- iii. Aspect dysmature
- iv. Faciès fripé, peau luisante
- v. FA déhiscente, **FP ouverte**
- vi. Chevelure fournie et dense, hérissée
- vii. Anneau ombilical lâche, hernie ombilicale
- viii. Luxation congénitale de la hanche

b- Les premières semaines de vie :

- i. Hypothermie < 36°
- ii. Nourrisson calme +++, dort beaucoup
- iii. Ne réclame pas ses biberons +++
- iv. Succion faible contrastant avec une prise de poids rapide
- v. Fausses routes
- vi. Constipation opiniâtre +++
- vii. Ictère persistant
- viii. Retard statural
- ix. Faciès grossier
- x. Yeux globuleux (batracien)

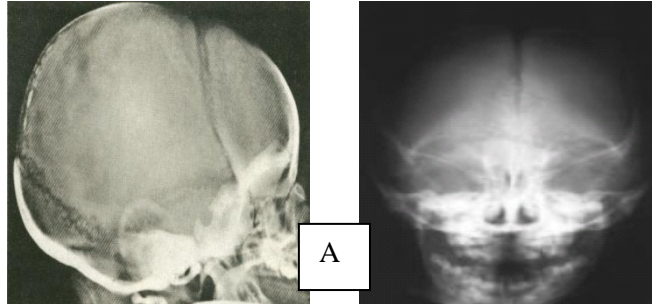


- xi. Nez écrasé
- xii. Cerne bleuâtre autour des lèvres
- xiii. Macroglossie
- xiv. Cou et peau infiltrés
- xv. Hernie ombilicale
- xvi. Hypotonie
- xvii. Retard psychomoteur

c- Après quelques mois : l'aspect du grand myxoedème : obésité avec retard de croissance, retard psychomoteur patent avec des complications très fréquentes

5-2 : Radiologie :

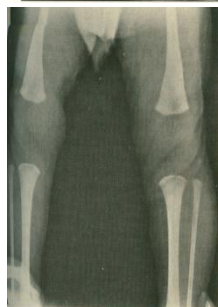
- Retard de maturation osseuse: absence des points tibial sup et fémoral inf
- Densification exagérée du squelette parfois aspect d'ostéopétrose
- Dysgénésie épiphysaire, épiphyse grignoté, fragmenté, mûriforme
UN TEL ASPECT+ RETARD AO = PATHOGNOMONIQUE
- Déformations de certains os: cols fémoraux, vertèbres.....



A : Aspect densifié de la base du crane(F/P)



Aspect d'ostéopétrose :
os de marbre



Absence des
noyaux
epiphysaires
fémoral inférieur
et tibial supérieur



Dysgénésie épiphysaire des
têtes fémorales
Déformation en coxa vara

5-3 : BIOLOGIE

- T3 et T4 : basses
- TSH élevée si primitive > 10 μ UI/l
- TSH normale ou basse si HT secondaire
- Thyroglobuline est effondrée dans l'athyréose

Perturbations biologiques 2^{aires}

- Anémie normocytaire normochrome
- Lipides et cholestérol élevés
- Hormones surrénaliennes basses
- GH basse
- Bilan calcique perturbé, néphrocalcinose
- Glycémie normale
- Créatinine basse
- Enzymes musculaires élevées

6- **Diagnostic étiologique** :

- Pas indispensable pour la mise en route du TRT
- Urgence thérapeutique**
- Enquête peut être retardée jusqu'à l'âge de 2 – 3 ans

6-1 Enquête :

Anamnèse, clinique, paraclinique

- Précoce: congénitale
- Goitre
 - Trouble de l'hormonosynthèse
 - Ingestion de goitrigène
 - Résistance périphérique T3 T4
 - Crétinisme endémique
- DÉFAUT DE FORMATION DE LA GLANDE ou DYSGÉNÉSIE
 - T3 T4 basses
 - TSH élevée
 - La scintigraphie pose le diagnostic
 - Deux formes
- ATHYRÉOSE 1/3: tableau complet
- ECTOPIE 2/3: tableau moins grave
 - GOITRE + hypothyroïdie
 - T3 T4 basses, TSH élevée
 - Selon STANBURY on distingue 5 types
- Défaut d'organification de l'iode (Syndrome de Pendred)

- Défaut de desiodation des iodotyrosines
- Défaut de couplage des iodotyrosines
- Défaut de libération des iodothyronines
- Déficit de captation de l'iodure
 - Autres très rares:
- Absence de thyroglobuline
- Résistance périphérique aux hormones thyroïdiennes

Hypothyroïdie congénitale primaire persistante
Dysgénésie (85%)
Morphologie de la thyroïde: <ul style="list-style-type: none"> • Ectopie • Athyroïdie • Hypoplasie/hémiagénésie
Anomalies génétiques possibles lors de cas familiaux ou de syndromes: <ul style="list-style-type: none"> • Nkx2 homeobox 1 (NKX2-1/TTF1) (Brain-lung-thyroid syndrom) • Forkhead box 1 (FOXE1/TTF2) (Syndrome de Bamforth) • Gène paired box 8 (PAX8) • Récepteur TSH (TSHR)
Dyshormonogénèse (15%)
Morphologie de la thyroïde: <ul style="list-style-type: none"> • Thyroïde normale • Goitre
Anomalies génétiques (en ordre de fréquence décroissant): <ul style="list-style-type: none"> • Thyroïdoperoxydase (TPO) • Thyroglobuline (TG) • Pendrine (PDS, SCL26A4) (Syndrome de Pendred) • Dual oxydase 2 (DUOX2) • Gène du symporteur sodium/iodure (SCL5A5, NIS) (trouble du transfert de l'iodure) • Diiodinase (IYD) (défaut de déhalogénase)
Hypothyroïdie congénitale primaire transitoire
Déficit en iode sévère
Excès d'iode aigu (p. ex. solutions désinfectantes en salle d'accouchement)
Autoanticorps antithyroïdiens maternels (en général anticorps bloquant le récepteur pour la TSH)
Traitement thyrostatique de la mère
Mutations DUOX2 hétérozygotes

7- Prise en charge

❑ OBJECTIFS

- Rétablir les fonctions métaboliques
- Rattraper le retard statural
- Restaurer le niveau de maturation biologique et surtout la prolifération neuronale
- Intérêt d'un dépistage

❑ Armes

- **L-thyroxine: goutte: 5µg = 1gtte**
- **Levothyrox cp 25 – 50 – 75 – 100 – 125 – 150 – 175 µg**
- **L thyroxine cp 100 µg**

❑ **Modalités :**

Selon les recommandations de l'european society of paediatric endocrinology

ESPE Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis and Management of Congenital Hypothyroidism Consensus Guidelines

Juliane Léger, Antonella Olivieri, Malcolm Donaldson, Toni Torresani, Heiko Krude, Guy Van Vliet, Michel Polak, Gary Butler on behalf of ESPE-PES-SLEP- JSPE-APEG-ISPAAE, and the Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group J Clin Endocrinol Metab 2014 Jan 21;jc20131891 /Hormone Research 2014

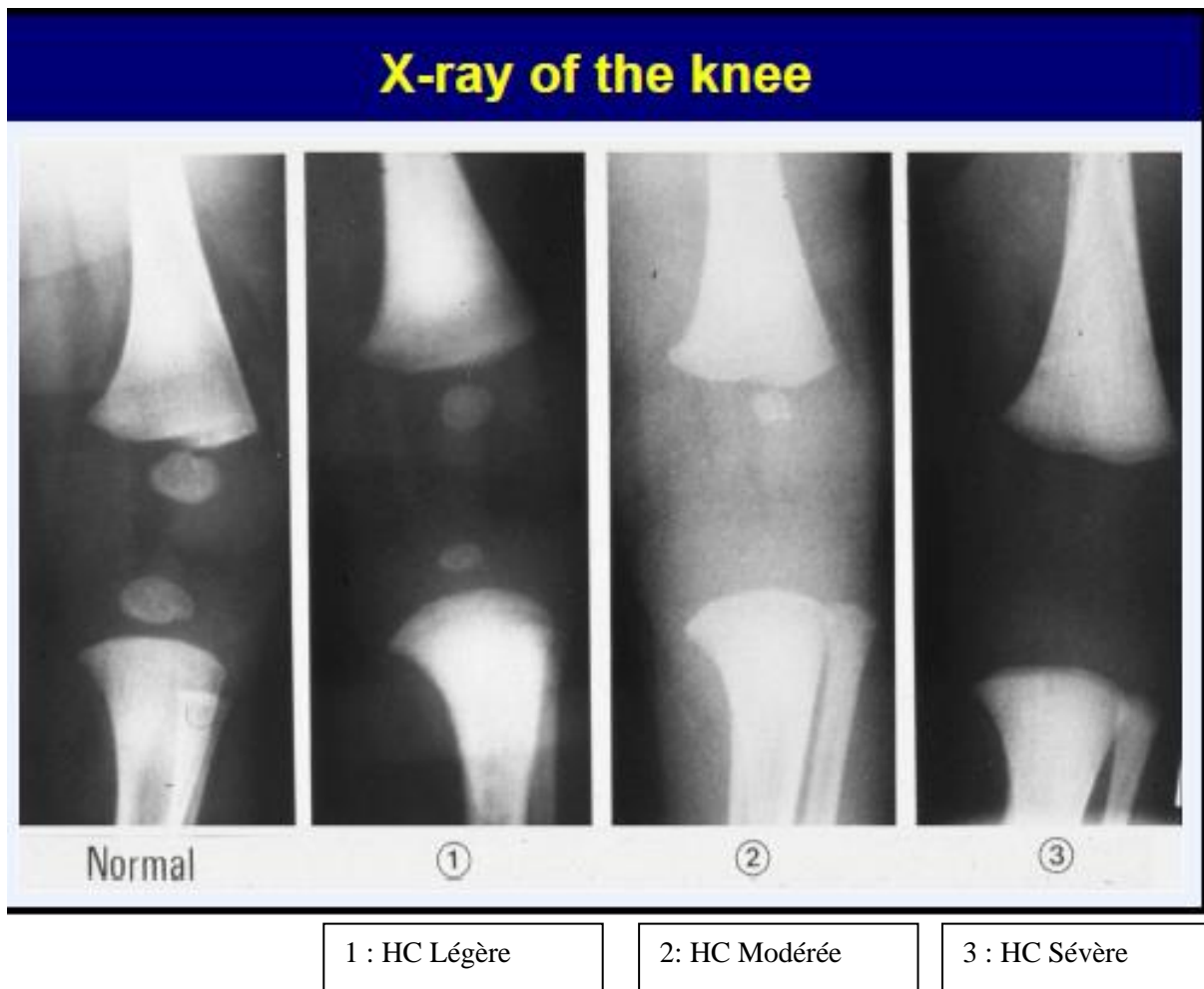
La gravité du CH peut être évaluée

cliniquement sur la base d'une hypothyroïdie symptomatique

biologiquement — sévère, modéré ou léger sur la base de taux sériques de FT4 <5, 5 à <10 et 10 à 15 pmol / L, respectivement

sur la base d'une maturation épiphysaire retardée à la radiographie du genou; et en termes d'étiologie du CH.

Une concentration sérique de thyroglobuline en dessous du seuil de détection est très évocatrice d'une athyréose ou d'un défaut complet de synthèse de la thyroglobuline .



- Nous recommandons de commencer le traitement immédiatement si la concentration sérique de FT4 est inférieure à la norme pour l'âge, quelle que soit la concentration de TSH.
- Nous suggérons de commencer le traitement si la concentration veineuse de TSH est persistante > 20 mU / L, même si la concentration sérique de FT4 est normale .
- Lorsque la concentration veineuse de TSH se situe entre 6 et 20 mU / L chez un bébé en bonne santé avec une concentration de FT4 dans les limites normales de l'âge, nous suggérons l'imagerie diagnostique pour essayer d'établir un diagnostic définitif . Si la concentration de TSH reste élevée pendant plus de 3 à 4 semaines, nous suggérons (en discussion avec la famille) soit de commencer immédiatement la supplémentation en LT₄ et de refaire le test, hors traitement, à un stade ultérieur; ou retester 2 semaines plus tard sans traitement .
- Thyroxine seul est recommandé comme traitement de choix pour CH .
- doit être commencé dès que possible et au plus tard au cours des **2 premières semaines de vie**
- Nous recommandons **une dose initiale de LT₄ de 10 à 15 µg / kg par jour**. Les nourrissons atteints d'une **maladie grave**, doivent être traités avec la dose initiale la plus élevée, et ceux présentant une hypothyroïdie légère à modérée avec une dose plus faible.
- **LT₄ doit être administré par voie orale**. La dose doit ensuite être ajustée en fonction des déterminations TSH et FT4.
- Nous recommandons l'administration de LT₄ sous forme de comprimés. Chez les nouveau-nés et les nourrissons, les comprimés peuvent être écrasés et administrés à l'aide d'une petite cuillère, avec une suspension, si nécessaire, dans quelques millilitres d'eau ou de lait maternel.
- LT₄ peut être administré ou pris le matin ou le soir, soit avant le repas, soit avec de la nourriture, mais il doit être administré de la même manière tous les jours. La dose doit ensuite être ajustée en fonction des déterminations TSH et FT4 pour établir la dose appropriée dans chaque contexte. Il faut être prudent avec l'administration de vitamine D au cours des premières semaines de vie, et l'apport de soja, de fer et de calcium au moment de l' administration de LT₄ doit être évité .

- Le but est de maintenir:

fT4 15 - 25 pmol/l et
TSH 0.1 – 3.5 mU/l. } Période néonatale jusqu'à 3 ans

Dose substitutive totale (cad pour l'athyréose) aux âges suivants cela correspond à :

- 37.5 -50 µg/j de 3 mois à 6 mois
- 50-62.5 µg/j de 6 mois à 18 mois
- 62.5 – 75 µg/j de 18 mois à 3 ans

Après 3 ans A chaque visite calculer la dose substitutive optimale sur la base de soit 100 µg/m²/j, soit 3.0 µg/kg/j.

SURVEILLANCE

- CLINIQUE

- T°, poids, éveil, transit
- Courbe de croissance, PC, DPM, QI, performances scolaires

- RADIOLOGIQUE

- Progression de l'AO de 6 mois pour 2 – 3 mois d'âge réel

- BIOLOGIQUE

- TSH<10UI/ml

- TRAITEMENT

- Réel danger: sous dosage!!!

PRONOSTIC :

Facteurs qui influencent le pronostic des enfants avec hypothyroïdie congénitale

- La sévérité de la hypothyroïdie intrauterine (Tillotson et al 1995)
- La dose initiale de la thyroxine (Selva et al 2005, Bongers Schokking et al, 2005)
- L'âge au début du traitement (Kempers et al, 2006, Bongers Shokking & de Muinck Keizer-Schrama, 2005)
- Si le traitement post natal est adéquat et de bonne qualité ! (Léger et al, JCEM 2011;96(6):1771-82)

❑ **DEPISTAGE NEONATAL :**

❑ **OBJECTIF**

- Diagnostic et traitement précoces
- Reconnaissance des formes latentes
- Dépistage de masse

❑ **MODALITÉS**

- Entre 3 – 8^{ème} jour
- Recueil d'une goutte de sang (simple piqûre au niveau du talon) sur papier buvard sur des cercles, séchage à l'air
- Dosage radio immunologique: Anglo-saxons: T4, Français: TSH

❑ **PRÉVENTION:** TRT anténatal par inj de T4 dans le liquide amniotique chez fœtus à risque