

Hypothyroïdie congénitale

Auteurs : D. Carranza¹, G. Van Vliet², M. Polak^{1*}

* Correspondance : michel.polak@nck.aphp.fr

¹ Service d'Endocrinologie Pédiatrique, INSERM EMI 363, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

² Service d'Endocrinologie, Hôpital Sainte-Justine, Université de Montréal, 3175 Côte Sainte-Catherine, Montréal H3T 1C5, Québec, Canada.

Editeur scientifique : Maité Tauber

Date de création : octobre 2006

[Définition](#)

[Epidémiologie](#)

[Description clinique](#)

[Etiologie - Physiopathologie](#)

[Diagnostic de l'hypothyroïdie congénitale](#)

[Prise en charge](#)

[Diagnostic anténatal et conseil génétique](#)

[Questions non résolues, état de la recherche](#)

[Références](#)

Hypothyroïdie congénitale

L'hypothyroïdie congénitale est, avec une prévalence de 1 sur 3 500 nouveau-nés, la principale cause de retard mental évitable. Elle peut être permanente ou transitoire. L'hypothyroïdie congénitale permanente est principalement provoquée par une dysgénésie thyroïdienne. Dans les pays industrialisés, elle peut être diagnostiquée dès la naissance grâce aux méthodes de dépistage de masse. La sévérité est variable, globalement plus prononcée chez les filles atteintes. De nombreux travaux orientent vers une origine génétique et il n'y a pas d'arguments consistants en faveur d'un rôle important des facteurs environnementaux. Des facteurs génétiques ont déjà été identifiés à plusieurs niveaux (mutations de TTF-1, TTF-2, PAX8 et du récepteur de la TSH). Le diagnostic étiologique se base sur la scintigraphie, l'échographie et le dosage de la thyroglobuline circulante. Actuellement, le traitement dans les deux premières semaines de vie à dose adaptée permet à l'enfant de développer tout son potentiel intellectuel. Toutefois, des anomalies mineures signalées chez certains enfants traités, laissent penser qu'un certain degré d'hypothyroïdie fœtale n'est pas compensé.

Mots-clés

Hypothyroïdie congénitale, dépistage, TTF-1 (*nkx2.1*), TTF-2 (*FOXE E1*), PAX 8, Récepteur de la TSH.

Synonymes

Anomalie congénitale de la thyroïde, insuffisance thyroïdienne congénitale

Définition

L'hypothyroïdie congénitale se caractérise par un hypofonctionnement de la glande et donc une production insuffisante d'hormone thyroïdienne entraînant un retard mental lorsqu'elle n'est pas

traitée. Elle peut être permanente ou transitoire. L'hypothyroïdie congénitale permanente a plusieurs origines : une anomalie du développement de la glande thyroïdienne, un trouble de l'hormonosynthèse ou un dysfonctionnement de l'axe hypothalamohypophysaire. Environ 85% des nouveau-nés avec une hypothyroïdie permanente ont une dysgénésie thyroïdienne qui est due en majeure partie (75%) à une anomalie de la migration thyroïdienne pendant le développement embryonnaire (ectopie), et dans environ 20% des cas à une agénésie de la glande (athyréose). La dysgénésie thyroïdienne comprend aussi l'hypoplasie d'une glande orthotopique (< 5% des hypothyroïdies congénitales) et l'hémiagénésie (< 1%). L'hémiagénésie est également présente jusque chez 1 sur 500 sujets euthyroïdiens, où un lobe et l'isthme thyroïdien peuvent être absents. Les 15% restant de cas d'hypothyroïdie congénitale permanente sont dus à un trouble de l'hormonosynthèse qui est souvent détecté à la naissance. L'hypothyroïdie congénitale permanente d'origine centrale (hypophysaire ou hypothalamique) est très rare.

Epidémiologie

L'hypothyroïdie congénitale est, avec une prévalence de 1 sur 3 500 nouveau-nés, la principale cause évitable de retard mental [36] et l'anomalie congénitale endocrinienne la plus fréquente dans nos pays industrialisés. Dans le reste du monde, la carence en iode maternelle et fœtale est le pourvoyeur du plus grand nombre d'hypothyroïdies fœtales, néonatales et de l'enfant.

Description clinique

À l'ère du dépistage

À la naissance, seulement 1 à 4% des cas sont diagnostiqués cliniquement. La sémiologie comporte un enfant post mature, macrosome avec une fontanelle postérieure ouverte [40]. Occasionnellement, avec un examen plus approfondi après un dépistage positif, on peut trouver les signes cliniques décrits dans le tableau I. Il y a rarement un goitre palpable. Le tissu thyroïdien ectopique a une apparence ronde, il est situé sur la ligne médiane entre le *foramen caecum* de la langue et le cou. C'est le seul tissu thyroïdien présent. La recherche du goitre doit se faire avec le cou de l'enfant en hyperextension. La sévérité est variable, plus prononcée chez les filles atteintes avec ectopie, et globalement plus importante dans les athyréoses.

Les défauts de septation du cœur, généralement mineurs, sont les malformations extra thyroïdiennes associées le plus souvent à la dysgénésie thyroïdienne [6,21]. Habituellement, ils ne sont pas détectés lors du premier examen physique.

Dans l'hypothyroïdie congénitale centrale, les manifestations des déficits hormonaux associés (hypoglycémie, micropénis et cryptorchidie, cholestase) sont souvent celles qui mènent au diagnostic. Des malformations de la ligne médiane comme une fente labiale, une fente palatine ou une hypoplasie du nerf optique peuvent également s'y associer. Parmi les antécédents familiaux, on doit noter la consanguinité et l'existence d'hypothyroïdie congénitale. Chez la mère, une histoire de pathologie thyroïdienne ou d'exposition à des composés riches en iode comme les produits de contraste radiographiques iodés, doit être recherchée.

Tableau I

Signes cliniques de l'hypothyroïdie congénitale.

(signes très discrets lors du dépistage systématique)

- Faciès particulier : ensellure nasale, macroglossie, chevelure abondante
- Peau sèche, marbrée, ictère néonatal persistant
- Cernes bleuâtres péri-narinales et péri-buccales
- Fontanelles très larges (en particulier la postérieure)
- Distension abdominale, hernie ombilicale
- Hypotonie, hypoactivité
- Constipation, surtout si l'enfant est nourri au sein
- Difficulté à la succion, pleurs rauques
- Hypothermie

Avant l'ère du dépistage

Avant l'avènement du dépistage, le quotient intellectuel (QI) moyen des enfants ayant une hypothyroïdie congénitale était de 76 [17]. 40% d'entre eux avaient alors besoin d'une éducation spécialisée [32]. En plus du QI abaissé, des déficits dans le contrôle des mouvements fins et des difficultés d'apprentissage importantes étaient retrouvés [43]. Clairement le diagnostic clinique était fait trop tard et l'hypothyroïdie congénitale source de déficits intellectuels permanents.

Étiologie — Physiopathologie (tableau II)

Pathogénie de l'hypothyroïdie congénitale permanente

Hypothyroïdie primaire

La dysgénésie thyroïdienne a été considérée comme une entité sporadique. Une étude française récente a montré une fréquence de cas familiaux supérieure à celle attendue par le hasard dont les mécanismes, mendéliens ou non, et mono ou multigéniques, restent à établir [6,7, 10, 19, 37]. Les mutations connues des gènes qui interviennent dans le développement de la thyroïde (*TTF-1*(*thyroid transcription factor 1*), *TTF-2*, *PAX8* et du récepteur de TSH (*thyroid stimulating hormone* = thyrotropine)) ne sont présentes que dans une petite partie des cas de dysgénésies étudiés. D'autres gènes, qui pourraient intervenir dans le contrôle de la migration de la glande [7], et d'autres mécanismes non mendéliens [35, 37] sont donc probablement concernés. De nombreux travaux orientent vers une origine génétique [24] et il n'y a pas d'arguments consistants en faveur d'un rôle important des facteurs d'environnement [33].

Dans les troubles de l'hormonosynthèse, certains défauts au niveau de la voie de synthèse des hormones thyroïdiennes ont pu également être associés à des mutations : transport de l'iode dans la cellule folliculaire (NIS = *Iode Sodium Symporter*) [31] et vers la colloïde (PDS = pendrine), oxydation de l'iode (TPO = thyroperoxydase), génération de H₂O₂ (THOX2 = thyroïde oxydase de type 2) et synthèse de la thyroglobuline (Tg) [22]. Elles se transmettent sur un mode autosomique récessif. Le goitre souvent présent n'est pas nécessairement toujours là chez les nouveau-nés, et dans certains troubles de l'hormonosynthèse, l'hypothyroïdie n'est pas présente à la naissance non plus [25].

L'hypothyroïdie permanente due à la résistance à la TSH est rare. Les mutations inactivatrices du récepteur de la TSH ou d'autres gènes concernés, s'accompagnent d'une TSH élevée, d'une T4 (Thyroxine = Tétra-iodothyronine) normale ou basse et parfois d'une

absence de captation sur la scintigraphie.

À la différence de l'agénésie, la thyroglobuline est détectable (athyréose apparente).

Tableau II

Étiologies de l'hypothyroïdie congénitale.

Hypothyroïdie congénitale permanente

Primaire

- dysgénésie (ectopie, agénésie, hypoplasie, hémiaigénèse)
- Troubles de l'hormonosynthèse (mutations thyroglobuline, transporteur d'iode/sodium, thyroperoxydase, PDS, THOX2)
- Résistance à la TSH (mutations récepteur TSH, pseudohypoparathyroïdie)

Centrale

- 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

- Résistance aux hormones thyroïdiennes (mutation TRβ)
- Anomalie du transport des hormones thyroïdiennes (mutation MCT8)

Hypothyroïdie congénitale transitoire

- 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

Hypothyroïdie centrale

L'hypothyroïdie centrale congénitale permanente s'associe presque toujours à d'autres déficits d'hormones hypophysaires et ces patients sont le plus souvent identifiés à cause des hypoglycémies ou du retard de croissance ; elle est très rarement isolée et secondaire à une mutation du gène de la TSH [9].

Hypothyroïdie périphérique et résistance aux hormones thyroïdiennes

Les taux bas des protéines transporteuses d'hormones thyroïdiennes (TBG (*thyroxin binding globulin*), transthyrétine et albumine) ne produisent pas d'hypothyroïdie puisque le taux d'hormones thyroïdiennes libres circulantes reste constant [25]. Par contre, l'anomalie du transport des hormones thyroïdiennes à travers la membrane cellulaire peut être à l'origine d'une hypothyroïdie. C'est le cas de la mutation de MCT8, qui serait nécessaire pour le transport de la T3 (triiodothyronine) dans les neurones du système nerveux central, et qui induit une T3 élevée avec T4 et T3r (reverse T3) basses et une TSH normale ou discrètement élevée [15]. Ces enfants ont un tableau neurologique sévère différent de celui de l'hypothyroïdie profonde, avec une grande hypotonie et un retard des acquisitions.

La résistance à l'action des hormones thyroïdiennes est en général due à des mutations inactivatrices du récepteur bêta de la triiodothyronine (TR β) qui apparaissent *de novo*, ou sont transmises de façon autosomique dominante. Les taux d'hormones thyroïdiennes sont élevés, mais contrairement à l'hyperthyroïdie, la TSH n'est pas basse et peut être légèrement élevée, ce qui explique le développement d'un goitre. Les états de résistance aux hormones thyroïdiennes ne constituent pas au sens propre une cause d'hypothyroïdie. Néanmoins, à cause de la distribution tissulaire variable dans les organes des deux types de récepteurs d'hormones thyroïdiennes (TR α et TR β), les patients peuvent avoir des signes d'hypométabolisme dans certains tissus ou, à l'inverse, des signes thyrotoxiques dans d'autres. Ainsi peuvent s'associer des difficultés d'apprentissage, un trouble de l'attention et/ou une hyperactivité ainsi qu'une tachycardie. Dans les rares cas de résistance principalement hypophysaire, il peut y avoir une hyperthyroïdie franche [25]. Dans le cas de femmes enceintes atteintes et porteuses d'un enfant sain, l'excès d'hormones thyroïdiennes peut produire une thyrotoxicose fœtale [1].

Pathogénie de l'hypothyroïdie congénitale transitoire

La plupart des hypothyroïdies congénitales primaires transitoires ont une origine environnementale ou iatrogénique. La carence en iode reste une cause importante d'hypothyroïdie sévère transitoire chez le nouveau-né. Une surcharge iodée liée à des agents antiseptiques iodés appliqués à des nouveau-nés ou à des femmes enceintes ou qui allaitent, peut provoquer une hypothyroïdie transitoire, surtout chez les enfants prématurés [8]. Dans les zones avec apport d'iode suffisant, la cause la plus fréquente est le traitement maternel par médicaments antithyroïdiens. Le transfert transplacentaire d'anticorps qui bloquent l'action de la TSH est beaucoup plus rare (< 2% des hypothyroïdies congénitales). Il existe une cause génétique récemment décrite d'hypothyroïdie transitoire chez les patients hétérozygotes pour des mutations de THOX2 responsables d'un trouble de l'hormonosynthèse [20].

L'hypothyroïdie de la prématurité, avec une T4 totale et libre basses et une TSH qui n'est pas élevée, correspond à une hypothyroïdie centrale. Dans l'ensemble, le traitement avec la L-thyroxine,

traitement principal de l'hypothyroïdie congénitale, n'améliore pas leur évolution à court ou long terme. Ceci suggère que cette hypothyroxinémie correspond à une adaptation à la naissance prématurée plutôt qu'à une vraie hypothyroïdie centrale [2, 41].

Diagnostic de l'hypothyroïdie congénitale

Dépistage biochimique de l'hypothyroïdie congénitale

Dès les années 1970 des études ont montré que la prévention du retard mental nécessite un traitement pré-coce dans les premières semaines de vie. Ceci n'a été possible qu'avec l'avènement des méthodes de dépistage de masse de l'hypothyroïdie congénitale chez les nouveau-nés, et il s'en est suivi une quasi-éradication du retard mental secondaire à cette pathologie. Celui-ci a été mis en place en France, de manière globale, en 1978-1979 par l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE), à la suite du travail pionnier de J Dussault au Québec [13]. Il arrive cependant que certains ne soient pas détectés, ce pourquoi il faut toujours rester vigilant et réaliser immédiatement des dosages de T4 et de TSH devant toute suspicion clinique d'hypothyroïdie, indépendamment des résultats du dépistage [39]. En France ce dépistage est donc généralisé depuis 1979, centralisé, organisé par régions, groupé avec les autres dépistages néonataux et effectué au troisième jour de vie. La démarche suivie actuellement est explicitée sur la figure 1. Elle repose sur le dosage de la TSH sur un papier buvard sur lequel des gouttes de sang du nouveau-né sont déposées. L'utilisation de la TSH permet de minimiser le nombre de faux positifs et de faux négatifs.

Évaluation diagnostique de l'hypothyroïdie congénitale

La TSH, la T4 et la T3 libre sériques doivent être dosées chez les enfants avec un test de dépistage anormal. Sur une radiographie antéro-postérieure du genou, l'absence des points d'ossification épiphysaires fémoral et tibial nous oriente vers un début prénatal de l'hypothyroïdie et un plus grand risque de retard du développement [42].

Pour le diagnostic étiologique, il est nécessaire de réaliser une scintigraphie. Avec l'iode (^{123}I), l'information fonctionnelle est plus précise mais le Pertechnetate ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4$) est plus facilement disponible dans la plupart des services de médecine nucléaire et donne un bon détail anatomique en 15 à 30 minutes au lieu de plusieurs heures d'examen. L'alimentation du bébé entre l'administration du radio-isotope et l'examen, permet de vider les glandes salivaires et d'attribuer toute captation dans l'aire linguale à la présence de tissu thyroïdien. La détection d'une ectopie thyroïdienne permet d'établir la nature permanente de la maladie. S'il n'y a aucune captation de $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ ou de ^{123}I , il faut doser la thyroglobuline sérique pour différencier l'athyréose réelle (thyroglobuline absente) de l'athyréose apparente (thyroglobuline normale ou élevée) due à une mutation inactivatrice du récepteur de la TSH (absence de goitre) ou du transporteur de sodium et d'iode (NIS) (goitre) ou au passage transplacentaire d'anticorps maternels bloquants du récepteur de la TSH (absence de goitre). La figure 2 montre l'évaluation proposée de l'hypothyroïdie congénitale [11].

Dans le cas où la scintigraphie n'aurait pu être faite avant le début du traitement, il est possible d'arrêter sans risque celui-ci à partir de l'âge de trois ans pendant un mois. Si la TSH s'élève à des taux anormaux, le diagnostic étiologique peut alors se faire par scintigraphie.

L'échographie thyroïdienne est opérateur-dépendante et moins sensible pour des petites quantités de tissu ectopique, même au Doppler. Cependant, les radiologues pédiatriques très

expérimentés peuvent différencier le tissu normal de la thyroïde des structures hyperéchogéniques présentes dans les loges thyroïdiennes vides dans les cas d'ectopie ou d'athyréose, et ceci peut permettre alors de débiter immédiatement le traitement [3]. Les progrès dans l'échographie pourraient à l'avenir permettre le diagnostic anténatal de dysgénésie thyroïdienne.

Il n'est pas nécessaire d'étudier systématiquement les défauts spécifiques dans les cas d'anomalies de l'hormonosynthèse ; ceci peut se faire lors de la scintigraphie par le test au perchlorate, puisqu'un diagnostic plus précis n'a pas d'effet sur le conseil génétique ni sur le traitement de ces patients. Un trouble complet de l'organification de l'iode est diagnostiqué lorsque la captation de l'iode chute de 85%-90% après la prise du perchlorate, et un trouble partiel lorsque cette captation chute d'environ 10%-15%. Les analyses de génétique moléculaire (*TTF-1*, *TTF-2*, *PAX8*, récepteur de la TSH) sont réalisées de façon expérimentale et doivent être réservées aux patients avec des antécédents familiaux ou des phénotypes suggestifs.

Prise en charge

Traitement et évolution de l'hypothyroïdie congénitale permanente

Le traitement doit être instauré dès le résultat du dépistage, indépendamment de l'obtention d'images diagnostiques, et sans attendre les résultats de confirmation. Chaque jour de retard pourrait entraîner une perte de QI, d'autant plus que le nouveau-né est plus jeune [14]. C'est pourquoi il est plus sûr de débiter le traitement chez tous les nouveau-nés dépistés, même avec des valeurs limites.

Traitements médicamenteux

La lévothyroxine (L-thyroxine) reste le traitement de choix. En gouttes, elle a une meilleure biodisponibilité et permet des doses initiales inférieures, mais elle est plus stable sous forme de comprimés. En France nous disposons de gouttes (1 goutte = 5 µg de L-thyroxine). Dans les

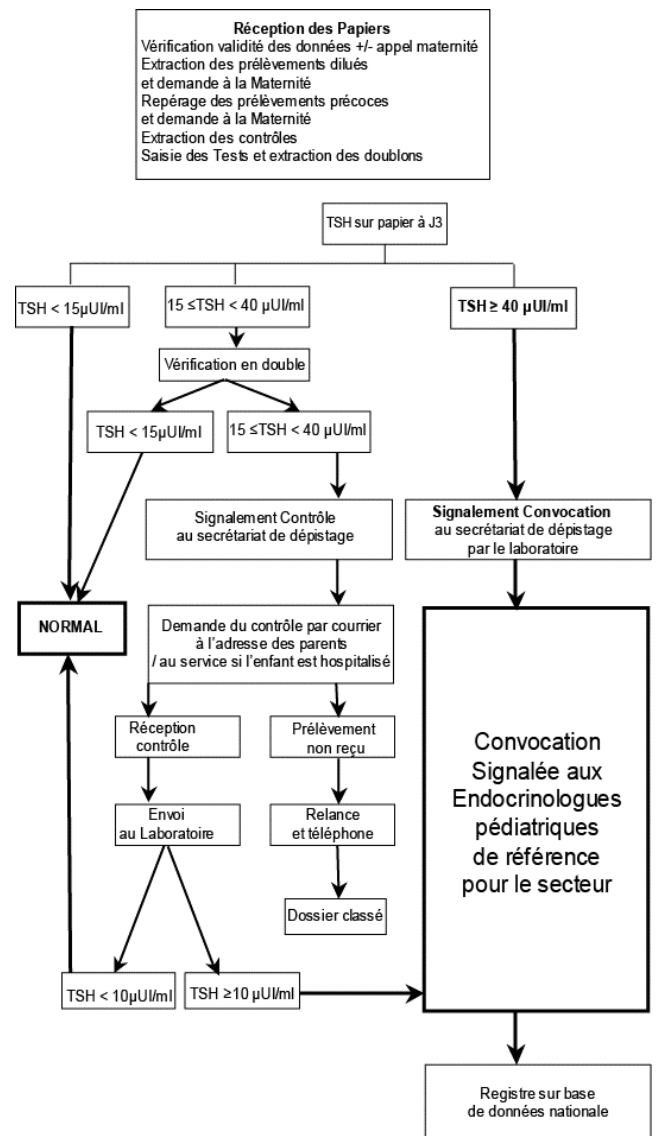


Figure 1
Programme de dépistage de l'hypothyroïdie congénitale en France – (taux de TSH donnés pour la technique Delfia®)

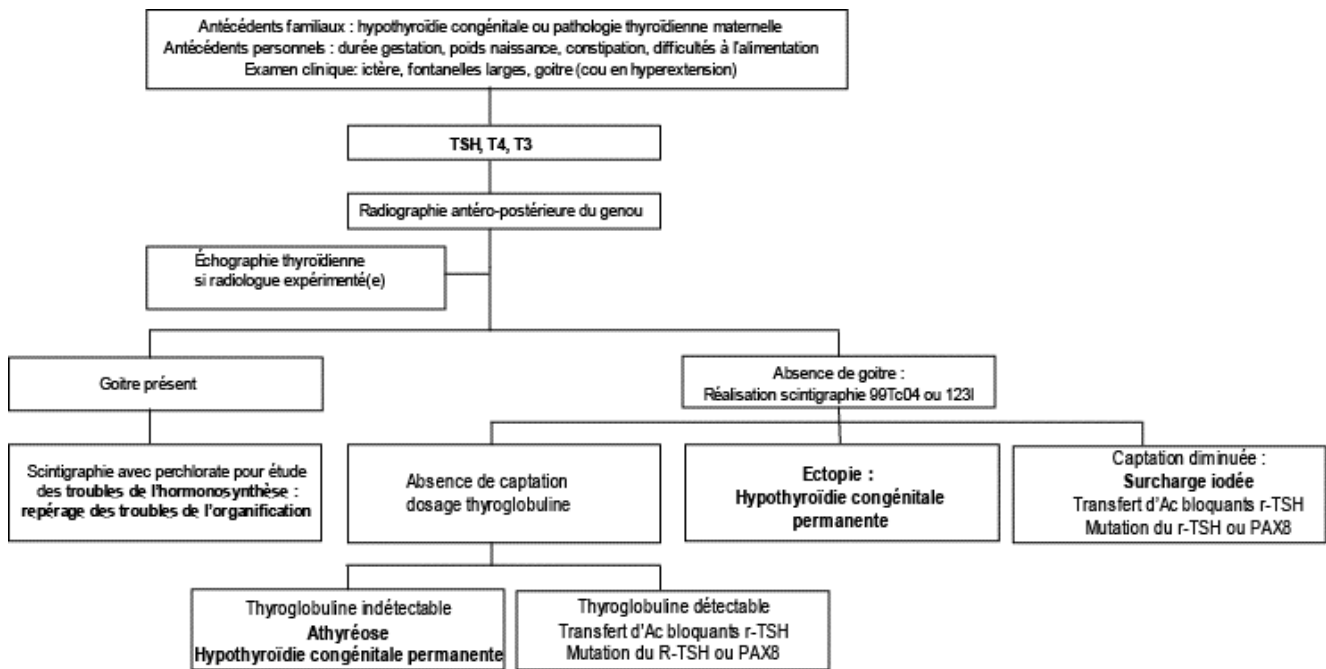


Figure 2

Evaluation diagnostique d'un nouveau-né devant la suspicion d'une hypothyroïdie congénitale

autres pays, les comprimés peuvent être écrasés et dilués dans une cuillère. La L-thyroxine ne doit pas être donnée dans un biberon que l'enfant pourrait ne pas finir. Les formules de soja en diminuent l'absorption. Les enfants avec une ectopie reçoivent souvent une dose inférieure à ceux qui ont une athyréose et une dose supérieure à ceux qui présentent un trouble de l'hormonosynthèse.

Il est recommandé de suivre un traitement journalier régulier, les doses oubliées pouvant être prises plus tard dans la journée ou le lendemain avec la dose suivante, sans risque [26]. Exceptionnellement, si nécessaire (situation de réanimation), la lévothyroxine peut être administrée par voie veineuse à une dose équivalant à 75% de la dose *per os*. La triiodothyronine n'apporte pas d'avantages au traitement [4].

Un début du traitement dans les deux premières semaines de vie et une dose initiale élevée (8-12 µg/kg/jour avec les gouttes de L-thyroxine, 50 µg chez un enfant à terme de poids normal) sont nécessaires pour que les enfants atteints d'hypothyroïdie congénitale sévère puissent développer tout leur potentiel intellectuel [18, 29]. Il faut en règle viser une normalisation de la T4 libre en deux semaines et celle de la TSH en quatre semaines au plus. Un traitement initié plus tardivement, après 20 jours de vie, avec des doses inférieures est associé à un retard de l'âge osseux qui persiste jusqu'à l'âge de trois ans [38] et à une perte de QI de 6 à 22 points pour les patients avec les hypothyroïdies les plus sévères qui ont une T4 basse et un retard de l'âge osseux au moment du diagnostic.

Il existe peu de données sur les valeurs de référence de T4 libre sérique dans les premiers mois de vie [12] et, étant donnée la demi-vie de la T4, il n'est pas nécessaire de contrôler son taux sanguin avant qu'elle n'ait atteint son plateau après deux semaines de traitement. Chez l'enfant plus âgé, la dose journalière requise diminue rapidement jusqu'à 4 µg/kg/jour à l'âge de cinq ans. Ainsi, avec la croissance pondérale, une dose initiale absolue de 50 µg se maintiendra souvent inchangée pendant plusieurs mois. Une TSH élevée doit faire suspecter une mauvaise observance du traitement. Si ce n'est pas le cas, la dose sera augmentée afin de

maintenir la TSH et la T4 libre dans la zone normale pour l'âge, la première étant le paramètre le plus important. Ainsi, les doses de T4 libre doivent être adaptées en fonction des résultats biologiques en maintenant la T4 libre dans le quart supérieur de la zone normale et la TSH < 5 mU/ml.

Suivi médical

La croissance de l'enfant étant rapide, les contrôles de la fonction thyroïdienne ne devraient pas être espacés de plus de trois mois dans la première année et de plus de six mois entre un et trois ans d'âge. À partir de trois ans, un bilan annuel est probablement suffisant chez un enfant qui grandit normalement. Une mauvaise observance du traitement s'associe avec un moins bon développement [18]. Si elle est suspectée, il est justifié de contrôler plus fréquemment les taux de T3, T4 et TSH.

Croissance et âge osseux

Avec un traitement correct, la taille et le poids moyens des enfants avec une hypothyroïdie congénitale sont similaires à ceux des enfants qui ne sont pas atteints, mais leur périmètre crânien se situe une déviation standard au-dessus de la moyenne. Ceci est probablement dû à une croissance différentielle de la base du crâne et de la boîte crânienne qui n'a pas de retentissement sur la taille du cerveau ni des ventricules, mais peut amener à des examens inutiles par imagerie. Les enfants présentant un retard d'âge osseux au moment du diagnostic l'ont rattrapé à l'âge de trois ans. Pour le reste, l'âge osseux n'est pas avancé [30], ce qui confirme que le traitement n'induit pas une hyperthyroïdie franche.

Développement psychomoteur

Chez les enfants traités dans les deux premières semaines de vie et avec des doses élevées comme décrit ci-dessus, on ne retrouve plus l'hypoacousie neurosensorielle ni le retard psychomoteur qui étaient associés à l'hypothyroïdie congénitale. Aucun trouble spécifique cognitif ou du comportement ne peut être attribué à l'hypothyroïdie ou à son traitement chez ces enfants [30]. Toutefois, certains auteurs ont signalé des anomalies mineures tel qu'un dysfonctionnement de la coordination motrice fine chez les enfants traités [28]. Ces observations suggèrent qu'un certain degré d'hypothyroïdie fœtale n'est pas compensé. En effet, si depuis l'institution du dépistage chez les nouveau-nés le développement psychomoteur des enfants dépistés est dans les limites de la normale, plusieurs publications récentes font état d'un pourcentage non négligeable (évalué à 10%) d'hypothyroïdie dites sévères dont le développement mental est inférieur à la normale. Ces résultats justifient la recherche des facteurs prédictifs afin d'envisager une prise en charge particulière. Par ailleurs, le suivi à long terme a permis de préciser les résultats scolaires des enfants dépistés.

Néanmoins des études récentes ont montré que les performances scolaires des enfants avec hypothyroïdie congénitale étaient comparables à celles d'enfants de même âge lorsque l'équilibre thérapeutique était satisfaisant [18, 27, 34].

Diagnostic anténatal et conseil génétique

Le conseil génétique a changé avec les études récentes sur la composante génétique des dysgénésies thyroïdiennes car 2% des formes sont familiales [5]. La transmission autosomique récessive liée aux mutations associées à la voie de synthèse des hormones thyroïdiennes signifie un risque de récurrence de la maladie de 25%. L'euthyroïdie des femmes enceintes est fondamentale pour le développement du cerveau fœtal, et ce, dès le début de la grossesse [16].

Il est conseillé aux femmes atteintes d'hypothyroïdie congénitale de réaliser des dosages de TSH et T4 libre quand elles envisagent une grossesse et tout au long de celle-ci, car elles ont besoin d'une dose de lévothyroxine plus élevée pendant cette période.

Il est donc important que le volume thyroïdien du fœtus soit documenté (ceci est possible dès 17 semaines de développement par échographie) et qu'une procédure de diagnostic antenatal et éventuellement de traitement *in utero* de l'hypothyroïdie soit mise en place si un goitre est documenté [23].

Questions non résolues, état de la recherche

Les mécanismes moléculaires de la plupart des dysgénésies thyroïdiennes restent à élucider, de même que pour certaines formes de troubles de l'hormonosynthèse.

Le maintien d'un dépistage de masse efficace reste une nécessité et un combat au quotidien.

La possibilité et l'intérêt d'un dépistage et d'un traitement anténatal se posent.

Le suivi au long cours des hommes et des femmes dépistés avec hypothyroïdie congénitale qui sont maintenant en âge de procréer est un objectif important dans ce domaine.

Références

1. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004 ; 292 : 691-5.
2. Briet JM, Van Wassenaer AG, Dekker FW, De Vijlder JJ, Van Baar A, Kok JH. Neonatal thyroxine supplementation in very preterm children: developmental outcome evaluated at early school age. *Pediatrics* 2001 ; 107 : 712-8.
3. Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, Leger J. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2003 ; 143 : 759-64.
4. Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, *et al.* Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics* 2003 ; 111 (5 Pt 1) : 1055-60.
5. Castanet M, Lyonnet S, Bonaiti-Pellie C, Polak M, Czernichow P, Leger J. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 441-2.
6. Castanet M, Polak M, Bonaiti-Pellie C, Lyonnet S, Czernichow P, Leger J. On behalf of AFDPHE (Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant). Nine-teen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetics factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 2009-14.
7. Castanet M, Sura-Trueba S, Chauty A, *et al.* Linkage and mutational analysis of familial thyroid dysgenesis demonstrate genetic heterogeneity implicating novel genes. *Eur J Hum Genet* 2005 ; 13 : 232-9.
8. Chanoine JP, Pardou A, Bourdoux P, Delange F. Withdrawal of iodinated disinfectants at delivery decreases the recall rate at neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1988 ; 63 : 1297-8.
9. Collu R, Tang J, Castagne J, *et al.* A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 1561-5.
10. De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev* 2004 ; 25 : 722-46.

11. Djemli A, Fillion M, Belgoudi J, *et al.* Twenty years later: a reevaluation of the contribution of plasma thyroglobulin to the diagnosis of thyroid dysgenesis in infants with congenital hypothyroidism. *Clin Biochem* 2004 ; 37 : 818-22.
12. Djemli A, Van Vliet G, Belgoudi J, Lambert M, Delvin EE. Reference intervals for free thyroxine, total triiodothyronine, thyrotropin and thyroglobulin for Quebec newborns, children and teenagers. *Clin Biochem* 2004 ; 37 : 328-30.
13. Dussault JH, Laberge C. Thyroxine (T4) determination by radioimmunological method in dried blood eluate: new diagnostic method of neonatal hypothyroidism?. *Union Med Can* 1973 ; 102 : 2062-4.
14. Fisher DA. The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000 ;136 : 273-4.
15. Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, *et al.* Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet* 2004 ; 364 :1435-7.
16. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, *et al.* Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 549-55.
17. Klein R. History of congenital hypothyroidism. In: Neonatal thyroid screening, Burrow GN, Dussault JH. ed. Raven Press, New York, 1980, pp. 50-59.
18. Leger J, Larroque B, Norton J. Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. Influence of severity of congenital hypothyroidism and adequacy of treatment on school achievement in young adolescents: a population-based cohort study. *Acta Paediatr* 2001 ;90 : 1249-56.
19. Leger J, Marinovic D, Garel C, Bonaiti-Pellie C, Polak M, Czernichow P. Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 575-80.
20. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ, *et al.* Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 95-102.
21. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, *et al.* A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for congenital Hypothyroidism hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 557-62.
22. Polak M, Castanet M, Czernichow P. Ontogenèse des hormones thyroïdiennes et parathyroïdiennes. *Encycl Méd Chir (Paris), Endocrinologie-Nutrition* 2001 ; 10-000-C-10, 6 p.
23. Polak M, Czernichow P. Dysthyroïdies fœtales. In : *La Thyroïde :des concepts à la pratique clinique*, Leclere J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wemeau JL. eds. Elsevier SAS , 2 e éd.,Paris, 2001, pp. 519-26.
24. Polak M, Sura-Trueba S, Chauty A, Szinnai G, Carre A, Castanet M. Molecular mechanisms of thyroid dysgenesis. *Horm Res* 2004 ; 62 (suppl 3) : 14-21.
25. Refetoff S, Dumont J, Vassart G. Thyroid disorders. In: *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. ed. McGraw-Hill, New York, 2001, pp. 4029-4076.
26. Rivkees SA, Hardin DS. Cretinism after weekly dosing with levothyroxine for treatment of congenital hypothyroidism. *JPediatr* 1994 ; 125 : 147-9.
27. Rochiccioli P, Rogé B, Alexandre F, Tauber MT. School achievement in children with hypothyroidism detected at birth and search for predictive factors. *Horm Res.* 1992 ; 38 : 236-240.

28. Rovet J. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ? *Pediatrics*. 2005 ; 115 : e52-7.
29. Selva KA, Mandel SH, Rien L, *et al.* Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2002 ; 141 : 786-92.
30. Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, Huot C, Robaey P, Van Vliet G. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J Pediatr* 2004 ; 144 : 747-52.
31. Szinnai G, Kosugi S, Derrien C, *et al.* Extending the clinical heterogeneity of Iodide Transport Defect (ITD): A novel mutation R124H of the sodium/iodide symporter gene and review of genotype-phenotype correlations in ITD. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 1199-1204.
32. Tillotson SL, Fuggle PW, Smith I, Ades AE, Grant DB. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *BMJ* 1994 ; 309 : 440-5.
33. Toublanc JE, Rives S, Boileau P. Scholarly and occupational outcomes of the first patients screened in France for congenital hypothyroidism. *Bull Acad Natl Med* 2005 ; 189 : 87-95.
34. Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those in other parts in the world. *Horm Res* 1992 ; 38 : 230-5.
35. Van Vliet G. Development of the thyroid gland: lessons from congenitally hypothyroid mice and men. *Clin genet* 2003 ; 63 : 445-55.
36. Van Vliet G. Hypothyroidism in infants and children: Congenital hypothyroidism. In: *The Thyroid: A fundamental and clinical text*, Braveman LE, Utiger RD. ed. Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2004.
37. Van Vliet G. Molecular mechanisms of normal and abnormal thyroid gland development. In: *Pediatric endocrinology: Mechanisms, manifestations, and management*, Pescovitz OH, Eugster EE. ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2004, pp. 479-89.
38. Van Vliet G, Barboni TH, Klees M, Cantraine F, Wolter R. Treatment strategy and long term follow up of congenital hypothyroidism. In: *Research in congenital hypothyroidism*, Delange F, Fisher DA, Glinoe D. ed. Plenum Press, New York, 1989, pp. 245-52.
39. Van Vliet G, Czernichow P. Screening for neonatal endocrinopathies: rationale, methods and result. *Semin Neonatol* 2004 ; 9 : 75-85.
40. Van Vliet G, Larroque B, Bubuteishvili L, Supernant K, Leger J. Association of Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. Sex-specific impact of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis on skeletal maturation in term newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 2009-13.
41. Van Wassenae AG, Kok JH, De Vijlder JJ, *et al.* Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 21-6.
42. Wasniewska M, De Luca F, Cassio A, *et al.* In congenital hypothyroidism bone maturation at birth may be a predictive factor of psychomotor development during the first year of life irrespective of other variables related to treatment. *Eur J Endocrinol* 2003 ; 149 : 1-6.
43. Wolter R, Noel P, De Cock P, *et al.* Neuropsychological study in treated thyroid dysgenesis. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1979 ; 277 : 41-6.