PAEDIATRICA Vol. 23 No. 5 2012

Hypothyroïdie congénitale – mise à jour du diagnostic, du traitement et de la génétique

Gabor Szinnai, Bâle
Traduction: Rudolf Schlaepfer, la Chaux-de-Fonds

L'hypothyroïdie congénitale est l'endocrinopathie congénitale la plus fréquente, avec une incidence d'environ 1:3000 naissances[1)–4)]. L'hypothyroïdie se caractérise par un apport insuffisant d'hormones thyroïdiennes à l'organisme. Le développement normal du cerveau in utero et après la naissance dépend fortement d'un apport adéquat en hormones de la thyroïde. Les récepteurs pour les hormones thyroïdiennes s'expriment dans le cerveau déjà pendant le premier trimestre de la grossesse[5)]. L'hypothyroïdie congénitale se manifeste dans la phase vulnérable du développement cérébral, mais se laisse diagnostiquer et traiter après la naissance par le dépistage néonatal. Il s'agit de la cause évitable d'un retard mental la plus fréquente[1)–4)].

Classification et pathogénèse *(tabl. 1)*

On peut classifier l'hypothyroïdie congénitale selon 3 critères: 1. localisation de la pathologie (thyroïde = primaire ou hypophyse/hypothalamus = secondaire), 2. durée (persistante ou transitoire), 3. gravité de l'hypothyroïdie (décompensée: TSH élevée, fT4 abaissée, ou compensée: TSH élevée, fT4 normale, appelée aussi hyperthyrotropinémie isolée)[1)–4)]. L'hypothyroïdie primaire congénitale est beaucoup plus fréquente que les troubles centraux, raison pour laquelle ces formes rares ne sont pas discutées ici en détail.

L'origine de l'hypothyroïdie congénitale primaire persistante est dans environ 85% des cas un trouble du développement de la thyroïde (dysgénésie). La forme la plus fréquente est l'ectopie (env. 70%) avec du tissu thyroïdien mis en évidence par scintigraphie en position sous-linguale ou paratrachéale, suite à un trouble de la migration embryonnaire. L'athyroïdie (env. 25%), où le tissu thyroïdien est totalement absent, est la forme la plus sévère. L'hypoplasie/hémiagénésie (5%) en position prétrachéale est rare[1)–4)].

Dans 15% des cas d'hypothyroïdie primaire congénitale il s'agit de troubles génétiques héréditaires de la synthèse de l'hormone thyroïdienne (dyshormonogénèse) dans une thyroïde à la structure normale. Le tissu peut proliférer sous l'influence des taux élevés de TSH. L'hyperplasie, en particulier néonatale, n'est pas obligatoire[1)–4)].

Les formes transitoires de l'hypothyroïdie congénitale sont la conséquence d'un déficit sévère en iode, de l'utilisation de désinfectants à base de iode en salle

Hypothyroïdie congénitale primaire persistante
Dysgénésie (85%)
Morphologie de la thyroïde: • Ectopie • Athyroïdie • Hypoplasie/hémiagénésie
Anomalies génétiques possibles lors de cas familiaux ou de syndromes: • NK 2 homeobox 1 (NKX2-1/TTF1) (Brain-lung-thyroid syndrom) • Forkehead box 1 (FOXE1/TTF2) (Syndrome de Bamforth) • Gène paired box 8 (PAX8) • Récepteur TSH (TSHR)
Dyshormonogénèse (15%)
Morphologie de la thyroïde: • Thyroïde normale • Goître
Anomalies génétiques (en ordre de fréquence décroissant): • Thyréoperoxydase (TPO) • Thyréoglobuline (TG) • Pendrine (PDS, SCL26A4) (Syndrome de Pendred) • Dual oxidase 2 (DUOX2) • Gène du symporteur sodium/iode (SCL5A5, NIS) (trouble du transfert de l'iode) • Déiodinase (IYD) (défaut de déhalogénase)
Hypothyroïdie congénitale primaire transitoire
Déficit en iode sévère
Excès d'iode aigü (p. ex. solutions désinfectantes en salle d'accouchement)
Autoanticorps antithyroïdiens maternels (en général anticorps bloquant le récepteur pour la TSH)
Traitement thyréostatique de la mère
Mutations DUOX2 hétérozygotes

Tableau 1: Classification, pathogénèse et génétique de l'hypothyroïdie congénitale primaire

Ictère prolongé
Fontanelle largement ouverte (en particulier la postérieure)
Hypotonie, adynamie, périodes d'éveil courtes
Succion faible
Prise de poids rapide malgré la fatigabilité à la tétée
Hypothermie
Macroglossie
Traits de plus en plus grossiers
Hernie ombilicale

Tableau 2: Symptômes cliniques qui doivent évoquer une hypothyroïdie alors que le dépistage néonatal est normal

d'accouchement, du passage transplacentaire d'autoanticorps antithyroïdiens, de traitements thyréostatiques de la femme enceinte atteinte d'une hyperthyroïdie ou de formes génétiques héréditaires d'une forme bénigne de dyshormonogénèse.

Dépistage néonatal

L'introduction du dépistage néonatal dans les années 1970 a rendu possible le diagnostic biochimique préclinique de l'hypothyroïdie congénitale[6), 7)]. Le début précoce du traitement de substitution permet maintenant d'éviter l'atteinte cérébrale de ces enfants[6), 7)]. Au regard des coûts engendrés par un retard mental à vie, on peut considérer le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale comme un des programmes de prévention secondaire économiquement les plus efficaces de la médecine[8)].

La TSH augmentant physiologiquement après la naissance jusqu'à des valeurs de 100 mU/l, pour se normaliser dans les jours suivants, le dépistage ne se fait que le 3ème jour. En Suisse on applique, pour le dépistage basé sur la TSH, un cut-off de 15 mU/l.

Mais un test de dépistage pathologique ne prouve pas nécessairement une hypothyroïdie congénitale. En cas de taux de TSH peu élevé, pas franchement pathologique, on demande à la maternité ou au pédiatre soignant un deuxième dosage. Lorsque les taux sont clairement pathologiques, le centre de dépistage néonatal à Zurich demande au centre pédiatrique régional de confirmer le diagnostic et de débuter le traitement.

L'excellente sensibilité du dépistage basé sur la TSH se limite à l'hypothyroïdie primaire. Ce qui signifie que, malgré un résultat normal au dépistage néonatal, les hypothyroïdies centrales (absence d'augmentation de la TSH) ne sont pas exclues et, en cas de suspicion clinique, un dosage veineux de TSH, fT4, fT3 doit être entrepris sans délai[1)–4), 7)].

Confirmation du diagnostic

Le diagnostic est confirmé par le dosage de TSH, fT3, fT4, thyréoglobuline et, en présence de signes anamnestiques, par la recherche d'anticorps antithyroïdiens maternels ou d'un déficit en iode. Il n'est pas nécessaire d'attendre les résultats pour débuter le traitement de substitution avec la lévothyroxine. Les examens radiologiques suivants complètent les analyses sanguines:

1. Echographie de la thyroïde pour localiser la glande et rechercher un goître (norme en fonction de l'âge).
2. Radiographie du genou droit a. p. pour définir l'âge osseux. L'absence d'une ou des deux lignes épiphysaires chez le nouveau-né à terme indique une hypothyroïdie intrautérine sévère.
3. La scintigraphie de la thyroïde est un examen optimal et ne doit jamais retarder le début du traitement. Elle peut être effectuée aussi un à deux jours après le début du traitement et, si nécessaire, être rattrapée après l'âge de 3 ans. La scintigraphie est un examen fonctionnel et permet un diagnostic étiologique plus précis que l'échographie.

Clinique de l'hypothyroïdie congénitale *(tab. 2)*

A la naissance les signes classiques de l'hypothyroïdie congénitale ne s'observent que chez environ 5% des patients[9)]. Ils se développent insidieusement au courant des premières semaines de vie et sont souvent méconnus. Pour cette raison, avant l'ère du dépistage, dans 50% des cas le diagnostic n'était posé qu'après 3 mois de vie[9)].

Les signes typiques, de «manuel», sont l'ictère prolongé, une fontanelle largement ouverte (surtout la postérieure), l'hypotonie, l'adynamie, l'hypothermie, la macroglossie et l'hernie omblicale. Les enfants sont décrits comme étant tranquilles, dormant beaucoup et ne tétant que paresseusement. Malgré cela la prise de poids est rapide[1)–4)].

En présence de tels symptômes une hypothyroïdie congénitale doit être formellement exclue même si le résultat du dépistage était négatif. Les explications possibles sont

1. un résultat faussement négatif du dépistage,
2. une hypothyroïdie centrale non décélée par le dépistage basé sur la TSH, ou
3. l'augmentation postnatale secondaire de la TSH alors que la situation était tout juste compensée au moment du dépistage (p. ex. prématurés, jumeaux discordants concernant l'hypothyroïdie congénitale avec transfusion fœto -fœtale, ectopie ou hémiagénésie avec fonction résiduelle)[1)–4), 7), 10)].

Traitement

Le traitement doit débuter dès la prise de sang pour confirmation du diagnostic. Toute journée perdue dans cette phase très vulnérable du développement cérébral doit être évitée[11)]. Une dose de 10–15 µg/kg/jour de lévothyroxine p. o. est le traitement de choix. En normalisant rapidement les taux sanguins des hormones thyroïdiennes par un traitement précoce et à des doses élevées, le risque d'une perte de QI peut être minimisé même en cas d'hypothyroïdie sévère[1)–4), 11), 12)]. Les comprimés seront broyés et administrés avec 1–2 ml d'eau ou de lait maternel. Les formes liquides de lévothyroxine commercialisées à l'étranger ne sont pas admises en Suisse.

Information des parents

Les points suivants doivent être abordés par une personne expérimentée sur cette maladie: 1. cause de l'hypothyroïdie congénitale, 2. absence de toute relation entre style de vie durant la grossesse et l'hypo-

thyroïdie congénitale, 3. développement cognitif normal grâce à un traitement de substitution strict, 4. importance de la compliance et des contrôles médicaux réguliers, 5. administration correcte du traitement et 6. réduction de la résorption de lévothyroxine par l'ingestion concomitante de soja, fer et calcium[1].

Suivi

Lobjectif du traitement est de normaliser la fT4 dans les deux semaines et la TSH jusqu'à la 4ème semaine de vie[11]. Au début, des contrôles à intervalles de deux semaines sont donc raisonnables. Les contrôles sont nécessaires pendant les 3 premières années de vie, même après la normalisation des paramètres thyroïdiens, afin d'adapter régulièrement le dosage au poids et vérifier la compliance. Des études à long terme ont montré que les enfants avec une fT4 abaissée et une TSH augmentée une seule fois durant la première année de vie ont un QI plus bas que les enfants traités de façon optimale. Les guidelines de l'American Academy of Pediatrics (AAP) conseillent un contrôle tous les 1–2 mois pendant les 6 premiers mois et tous les 3–4 mois dès le 6ème mois jusqu'à 3 ans. Le taux cible pour la fT4 est la moitié supérieure de la norme[1)–4)].

Chez les enfants traités pour une hypothyroïdie congénitale discrète ou une hypothyrotropinémie il est possible, après l'âge de 3 ans (le développement cérébral étant terminé), d'interrompre le traitement afin de différencier entre une forme transitoire ou persistante. Afin de préciser l'étiologie, il est possible de rattraper à cet âge la scintigraphie qui n'aurait pas été effectuée pendant la période néonatale. Une augmentation de la TSH après arrêt du traitement indique une forme persistante qui nécessite alors un traitement à vie[1)–4)].

Pronostic neurologique à long terme

Les enfants traités dès les deux premières semaines de vie et avec une dose adéquate ne développent ni hypoacousie neurosensorielle ni retard du développement psychomoteur dus à l'hypothyroïdie congénitale[6), 7), 12)]. Certains auteurs relatent néanmoins que, malgré un traitement à des doses élevées, certains patients avaient à l'âge de 14 ans un QI normal mais significativement plus bas que les enfants sains[13)]. Une perte de QI se manifeste plutôt chez les enfants avec une hypohyroïdie sévère, une athyroïdie, un dosage initial insuffisant ou une mauvaise compliance[11), 13)]. Chez ces patients à risque il faut envisager tôt des contrôles spécialisés du développement neurologique.

Génétique

Selon l'étiologie, il est essentiel d'informer les parents sur le mode de transmission de la maladie. Un conseil génétique spécialisé devrait être proposé à toutes les familles. Afin de pouvoir informer la famille sur le pronostic et le risque de répétition, la recherche d'une anomalie génétique est raisonnable dans les cas familiaux, les formes syndromiques spécifiques et chez les patients avec des déficits neurologiques inexpliqués malgré un traitement de substitution adéquat.

Les formes de dyshormonogénèse de la thyroïde sont transmises selon un mode autosomique récessif et sont familiales. Il s'agit d'une anomalie génétique de protéines nécessaires à la synthèse d'hormone de la thyroïde *(tabl. 1)*. Les anomalies des gènes de la thyréoperoxydase et de la thyréoglobuline occasionnent fréquemment un goître marqué, visible à l'échographie déjà in utero. L'hypothyroïdie est toujours présente. Les mutations du gène de la pendrine sont à l'origine du Syndrome de Pendred (combinaison de surdité neurosensorielle, malformation cochléaire et hypothyroïdie congénitale). L'hypothyroïdie ne se manifeste néanmoins qu'après la période néonatale, elle échappe donc généralement au dépistage[1)–4)].

La dysgénésie de la thyroïde est généralement sporadique, mais on trouve aussi des cas familiaux[14)]. Les enfants avec une dysgénésie de la thyroïde ont plus souvent des malformations associées, notamment cardiaques, qui doivent être recherchées activement[15)]. Dans les cas familiaux on trouve des mutations du gène paired box (PAX8) et du gène pour le récepteur de la TSH (TSHR). La combinaison d'une hypothroïdie discrète avec des symptômes neurologiques malgré une substitution adéquate (hypotonie et plus tard choréoathétose) évoque le Brain-lung-thyroid syndrom. Des symptômes respiratoires (syndrome de déficit en surfactant chez le nouveau-né à terme, maladie pulmonaire interstitielle chronique) apparaissent chez 50% des patients. Le syndrome est causé par des mutations du gène NK homeobox 2 (NKX2-1) et est transmis selon un mode autosomique dominant[2)–4), 16)].

L'hypothyroïdie congénitale est en outre associée au syndrome de Down, au syndrome de Williams-Beuren et à la pseudohypoparathyroïdie du type 1a[1)–4)].

Questions ouvertes

Alors que le traitement et le pronostic de l'hypothyroïdie congénitale ne sont pas contestés, le traitement des formes discrètes d'hyperthyrotropinémie du nouveau-né sont sujettes à controverse. D'une part il y a le souci du développement neurocognitif de ces enfants sans traitement, d'autre part il n'existe actuellement pas d'évidence en faveur d'un pronostic neurologique moins bon à long terme. Comme les cas sévères, ces cas dans la «zone grise» doivent être évalués rapidement par un spécialiste, pour discuter en détail le pour et le contre du traitement et transmettre des conseils individualisés à la famille.

Résumé et take home message

- L'hypothyroïdie centrale n'est pas reconnue par le dépistage basé sur la TSH
- Des résultats faux-négatifs sont possibles en cas de formes discrètes (hyperthyrotropinémie) et décompensation secondaire (ectopie, prématurité, jumeaux)
- Malgré un dépistage normal, tout nourrisson présentant des signes cliniques évocateurs d'un hypothyroïdie devrait bénéficier rapidement d'un contrôle des fonctions thyroïdiennes.
- Le traitement doit débuter rapidement. Pendant les premières années de vie l'effet thérapeutique et la compliance doivent être contrôlés étroitement.
- En présence de cas familiaux, de formes spécifiques évoquant un syndrome et de patients avec des symptômes neurologiques malgré un traitement adéquat, il est judicieux de chercher une éventuelle mutation et de faire bénéficier la famille d'un conseil génétique.

Références

1) American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Pediatrics 2006; 117: 2290–303.
2) LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 2959–67.
3) Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 17.
4) Grüters A, Krude H. Detetcion and treatment of congenital hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol 2011; 18: 104–13.
5) Bernal J, Pekonen F. Ontogenesis of the nuclear 3, 5, 3'-triiodothyronine receptor in the human fetal brain. Endocrinology 1984; 114: 677–9.
6) New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Effects of neonatal screening for hypothyroidism: prevention of mental retardation by treatment before clinical manifestations. Lancet 1981; 2: 1095–98.
7) Van Vliet G, Czernichow P. Screening for neonatal endocrinopathies: rationale, methods and results. Semin Neonatol 2004; 9: 75–85.
8) Brosco JP, Mattingly M, Sanders LM. Impact of specific medical interventions on reducing the prevalence of mental retardation. Arch Pediatr Adolesc Med 2006; 160: 302–9.
9) Alm J, Larsson A, Zetterström R. Congenital hypothyroidism in Sweden. Incidence and age at diagnosis. Acta Paediatr Scand 1978; 67: 1–3.
10) Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P, Khoury K, Szöts F, Dussault JH, Vassart G, Van Vliet G. Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 4027–4077.
11) Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, LaFranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. J Pediatr 2005; 147: 775–80.
12) Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CL, Dussault JH, van Vliet G. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 222–7.
13) Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, Torresani T, Lang-Muritano M, Jenni OG, Largo RH, Latal B. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. Pediatr Res 2009; 65: 242–8.
14) Castanet M, Lyonnet S, Bonaïti-Pellié C, Polak M, Czernichow P, Léger J. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. N Engl J Med 2000; 343: 441–2.
15) Olivieri A, Stazi MA, Mastoiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, De Angelis S, Grandolo ME, Taruscio D, Cordeddu V, Scorcini M, Study Group for Congenital Hypothyroidism. A population based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991–1998). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 557–62.
16) Carre A, Szinnai G, Castanet M, Sura-Tureba S, Tron E, Broutin-L'Hermite I, Barat P, Goizet C, Lacombe D, Moutard ML, Raybaud C, Raynaud-Ravni C, Romana S, Ythier H, Léger J, Polak M. Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid disease: rescue by PAX8 synergism in one case. Hum Mol Genet 2009; 18; 2266–76.

Correspondance

Dr. med Gabor Szinnai, PhD
Pädiatrische Endokrinologie/Diabetologie
Universitäts-Kinderspital beider Basel UKBB
Spitalstrasse 33
4031 Basel
gabor.szinnai@ukbb.ch

L'auteur certifie qu'aucun soutien financier ou autre conflit d'intérêt n'est lié à cet article.