

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2013

Thèse N° 096/13

L'HYPOTHYROÏDIE CONGENITALE

Expérience du service de Néonatalogie et Réanimation Néonatale au CHU HASSAN II de Fès (A propos de 28 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28/05/2013

PAR

M. ZAÏMI ADIL

Né le 28 Janvier 1986 à Oujda

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Hypothyroïdie congénitale - Nouveau-né - TSH - Retard mental
Dépistage néonatal

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
Mme. LAKHDAR IDRISSE MOUNIA.....	JUGE
Professeur agrégé de Pédiatrie	
M. OULMAATI ABDALLAH.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Pédiatrie	

PLAN

INTRODUCTION	5
PATIENTS ET METHODES	7
RESULTATS	10
I. Données de l'exploitation des dossiers	10
II. Description générale	15
A. Etude épidémiologique	15
B. Etude des antécédents	18
C. Etude clinique	27
D. Etude biologique	33
E. Etude morphologique	34
F. Pathologies associées	37
G. Traitement	42
H. Suivi et évolution	43
DISCUSSION	45
I. Définition	45
II. Historique	46
III. Physiopathologie	48
IV. Epidémiologie	62
V. Les antécédents	67
VI. Signes cliniques	70
VII. Biologie	77
VIII. Imagerie	82
IX. Confrontation des données échographiques et scintigraphiques	92
X. Les pathologies associées	97

XI. Les étiologies	101
XII. Traitement	108
XIII. Pronostic et devenir à long terme	111
XIV. Le dépistage néonatal	113
CONCLUSION	122
RESUME	123
BIBLIOGRAPHIE	129
ANNEXE	143

ABREVIATIONS

AC anti TG	: anticorps anti thyroglobuline
AC anti TPO	: anticorps anti peroxydase
ADP	: adénopathie
AO	: âge osseux
ATCD	: antécédent
ATS	: anti thyroïdien de synthèse
CAV	: canal artério-ventriculaire
CDT	: cancer différencié thyroïdien
CIA	: communication inter auriculaire
CIV	: communication inter ventriculaire
CRP	: C-Réactive protéine
DS	: syndrome de Down
ECBU	: examen cyto bactériologique des urines
FA	: fontanelle antérieure
FC	: fréquence cardiaque
FP	: fontanelle postérieure
FT3	: fraction libre de T3
FT4	: fraction libre de T4
HC	: hypothyroïdie congénitale
HT	: hormones thyroïdiennes
HTAP	: hypertension artérielle pulmonaire
Maternal TRB-Ab	: anticorps maternelles anti récepteur de thyrotropine
PC	: périmètre crânienne

R.A.S	: rien à signaler
RPM	: retard psychomoteur
T3r	: reverse T3
TBG	: thyroxin binding globulin
TRH	: thyrotropin releasing hormone
TR β	: récepteur bêta de la triiodothyronine
TSH _{us}	: thyroid stimulating hormone ultrasensible
TTF-1	: thyroid transcription factor1
TTF-2	: thyroid transcription factor2

INTRODUCTION

L'hypothyroïdie congénitale est la principale cause de retard mentale évitable dans le monde. Elle se caractérise par un hypofonctionnement de la glande thyroïdienne et donc une production insuffisante d'hormone thyroïdienne, entraînant un retard mental lorsqu'elle n'est pas traitée. Elle peut être permanente (anomalie du développement de la glande thyroïdienne, trouble de l'hormonosynthèse ou dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire) ou transitoire (traitement maternel par antithyroïdiens ou passage transplacentaire d'anticorps contre le récepteur de TSH), ou bien classée en fonction du mécanisme : primaire (dysgénésie thyroïdienne) ou secondaire d'origine hypophysaire (syndrome d'interruption de la tige hypophysaire) ou tertiaire d'origine hypothalamique [1].

L'hypothyroïdie congénitale se manifeste par un ensemble de signes cliniques, souvent discrets qui permettent aux pédiatres et aux cliniciens d'évoquer le diagnostic et de le confirmer par des examens biologiques. Cependant il existe des formes frustes ou dissociées qu'il faut savoir détecter.

La gravité de l'hypothyroïdie et ses conséquences sur la maturation physique, et en particulier cérébrale explique l'intérêt majeur des cliniciens et des pédiatres de faire un diagnostic et d'instaurer un traitement précoce dans les premières semaines de vie.

Ultérieurement, ces enfants hypothyroïdiens traités doivent faire l'objet d'une surveillance attentive durant toute leur vie [1].

Les objectifs de notre travail sont :

- Préciser l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale au sein du service de Néonatalogie et Réanimation Néonatale CHU Hassan II Fès.
- Mettre l'accent sur la gravité de la maladie, les difficultés de réalisation du dépistage et de prise en charge de l'hypothyroïdie.
- Souligner la nécessité d'instaurer un programme de dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale au Maroc.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive de tous les nouveau-nés suivis au service de Néonatalogie et de Réanimation Néonatale (CHU Hassan II de Fès) pour une hypothyroïdie congénitale, durant une période de 18 mois allant du 1^{er} juin 2011 au 31 décembre 2012.

Ont été inclus dans l'étude tous les nouveau-nés présentant une hypothyroïdie clinique et/ou biologique.

Les données ont été recueillies sur une fiche d'exploitation qui inclut :

Ø Anamnèse :

- Nouveau-né : Le terme, date et heure de la naissance, le sexe, le motif d'admission au service.
- La mère : Age maternel, notion de consanguinité, ATCD personnel et familiaux (surtout d'hypothyroïdie), suivie et déroulement de la grossesse, et prise médicamenteuse au cours de la grossesse.
- L'accouchement : lieu, déroulement et voie d'accouchement.

Ø Données cliniques :

- Nouveau-né à la naissance : poids, taille et périmètre crânien (PC), score d'APGAR, Score de Silverman, données de l'examen neurologique et hémodynamique.
- Examen à l'admission du nouveau-né :
 - Hypothermie néonatale.
 - Difficulté à téter.
 - Ictère néonatal prolongé.
 - Pâleur cutaneo-muqueuse.

- Cyanose des extrémités.
- Peau sèche.
- Fontanelle antérieure large.
- Abdomen ballonné et étalé.
- Hernie ombilical.
- Myxœdème.
- Examen Cervicale : à la recherche de goitre.
- Une constipation.
- Un retard d'élimination du méconium.
- Macroglossie.
- Examen Cardio-Vasculaire : pour détecter des souffles ou bruits cardiaques.
- Examen pleuro pulmonaire : difficulté respiratoire.
- Examen neurologique : hypotonie axiale.

Ø Paraclinique :

- Biologie :
 - TSH ultrasensible.
 - T3 libre.
 - T4 libre.
 - Numération de la formule sanguine.
 - Ionogramme sanguin.
 - Bilan infectieux : CRP, Ponction lombaire, ECBU, hémoculture.
- Radiologie standard :
 - du Thorax.
 - des membres inférieurs.

- imagerie :
 - Echographie cervicale.
 - Scintigraphie thyroïdienne au Technétium ou à l'iode 123.
 - Echographie trans-fontanelle.
 - Électro-encéphalographie.
 - Echocardiographie.

Ø Traitement :

Le traitement est instauré après confirmation du diagnostic sur deux prélèvements avec un taux de TSH us supérieur à 20 mUI/L .

Ø Suivi et devenir des malades:

Nos patients ont tous bénéficié d'un suivi régulier pour juger l'évolution sous traitement, basé surtout sur un examen clinique et un contrôle du TSHus.

RESULTATS

I. Données de l'exploitation des dossiers:

L'ensemble des données recueillies par l'exploitation des dossiers et analyse des cas rapportés sur nos fiches, est représenté de façon simplifiée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : tableau représentatif des données recueillies de nos observations.

Obs N°	identité		ATCD		Signes cliniques									Signes biologiques			Signes radiologiques	Pathologies associées	TTT	Suivie et évolution		
	Age à l'admission	sexe	De consanguinité	D'hypothyroïdie maternelle	Hypothermie	Hypotonie	Léthargie	Difficulté à téter	Ictère prolongé	Peau sèche	F A large	myxœdème	Macroglossie	Autres*	L'âge au moment du bilan (en Jrs de vie)	FT ₃ (pmol/l)					FT ₄ (pmol/l)	TSH (mUI/l)
1	1 Jr	F	-	R.A.S	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	3	N.F	N.F	>100	• Echocœur: CAV complet avec CIA large	R.A.S	+	Décédé
2	1 Jr	F	-	R.A.S	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	3	N.F	N.F	29	N .F	R.A.S	+	Décédé
3	4 Jrs	M	-	R.A.S	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+	10	N.F	N.F	33	• Echocœur: Canal artériel + HTAP	Trisomie 21	+	Bonne
4	8 Jrs	F	+	R.A.S	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	8	N.F	N.F	24	N .F	R.A.S	+	Bonne
5	7 Jrs	M	-	R.A.S	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	15	N.F	N.F	>200	• Echocœur : Canal artériel de 3 mm • Echocervicale: Glande thyroïdienne normale.	Atrésie de l'œsophage	+	Bonne
6	1 Jrs	M	-	R.A.S	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-	30	4,28	16,5	48	• Echocervicale: Aspect échographique normal de la glande.	R.A.S	+	Bonne

7	1 Jr	F	-	R.A.S	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	20	1,9	7,5	39	• Echocervicale: agénésie du lobe gauche. • Echocœur : CIV + Sténose AP	LCH Bilatérale	+	Bonne
8	1 Jr	M	-	R.A.S	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	3	N.F	N.F	18	• Echocervicale: Glande thyroïdienne de taille et d'échostructure normale.	R.A.S	+	Bonne
9	7 Jrs	M	-	R.A.S	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	10	N.F	N.F	39	• Echocœur : CAP	Trisomie 21	+	Bonne
10	1 Jr	M	-	R.A.S	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	15	N.F	N.F	168	• Echocœur : CIA • Echo abdominal : Thrombose partielle de la veine porte.	Atrésie de l'œsophage	+	Décédé
11	1 Jr	M	-	R.A.S	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	9	N.F	N.F	32	• Echocervicale: Glande thyroïdienne normale. • Echocœur : HTAP + Canal artériel.	R.A.S	+	Bonne
12	4 Jrs	F	-	R.A.S	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	3	N.F	N.F	20	• Echocervicale: Glande thyroïdienne normale.	LCH droit	+	Bonne
13	3 Jrs	M	-	R.A.S	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	20	N.F	N.F	45	• Echocervicale: Glande thyroïdienne normale.	Strabisme divergent	+	Perdu de vue.
14	22 Jrs	M	+	R.A.S	-	-	+	-	+	-	+	+	+	-	23	N.F	N.F	>100	N .F	R.A.S	+	Bonne

15	4 Jrs	F	-	R.A.S	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	N.F	N.F	>60	• Echocervicale : Glande d'aspect échographique normal. • Echocœur : CIV	Trisomie 21	+	Bonne
16	1 Jr	F	+	R.A.S	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	3	N.F	N.F	45	• Echocœur : Canal artériel	Trisomie 21	+	Décédé
17	10 Jrs	M	-	R.A.S	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	10	7,87	18,48	32	N .F	R.A.S	+	Bonne
18	14 Jrs	M	+	R.A.S	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	15	N.F	N.F	>100	• Echocervicale : glande hypoplasique homogène normo-vascularisée.	R.A.S	+	Bonne
19	1 Jr	F	-	R.A.S	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	5	N.F	N.F	32	• Echocervicale : goitre modéré homogène, hyper-vascularisé à l'échodoppler.	R.A.S	+	Bonne
20	4 jrs	M	+	R.A.S	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	4	N.F	N.F	>100	• Echocervicale : Glande de volume réduit, d'échostructure homogène, normo-vascularisée au doppler.	R.A.S	+	Bonne
21	1 Jr	F	+	R.A.S	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	4	N.F	N.F	46	N .F	R.A.S	+	Perdu de vue
22	4 Jrs	F	-	R.A.S	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	5	N.F	N.F	19	N .F	R.A.S	+	Bonne

23	4 Jrs	F	+	R.A.S	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	5	N.F	N.F	15	N .F	R.A.S	+	Bonne
24	1 Jr	F	-	R.A.S	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	9	N.F	N.F	>100	N .F	Atrésie de l'œsophage	+	Décédé
25	2 Jrs	F	+	R.A.S	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	5	N.F	N.F	>200	N .F	R.A.S	+	Bonne
26	2 Jrs	M	-	R.A.S	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	2	N.F	N.F	43	• Echocœur : Canal artériel.	Trisomie 21	+	Décédé
27	15 Jrs	F	+	R.A.S	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	15	N.F	N.F	30	N .F	R.A.S	+	Bonne
28	3 Jrs	F	-	R.A.S	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	5	N.F	N.F	60	• Echocœur : Canal artériel.	Trisomie 21	+	Décédé

- + : présent.
- - : absent.
- ATCD : antécédent.
- Autre : pâleur cutaneo-muqueuse, cyanose des extrémités, abdomen étalé, hernie ombilicale, constipation.
- CAV : canal artério-ventriculaire.
- CIA : communication inter auriculaire.
- CIV : communication inter ventriculaire.
- FA : fontanelle antérieure.
- HTAP: hypertension artérielle pulmonaire.
- Jrs : jours.
- N.F : non faite.
- R.A.S : rien à signaler.
- Thyr : thyroïde.

II. Description générale :

A. Etude épidémiologique :

1) L'incidence de l'HC :

Durant la période de notre étude s'étalant sur 18 mois, du 1 Juin 2011 au 31 Décembre 2012, 1543 nouveau-nés ont été hospitalisés dans notre service de Néonatalogie et de Réanimation Néonatale dont 403 étaient des prématurés. Tous avaient bénéficié d'un dépistage néonatal systématique de l'hypothyroïdie congénitale.

Au cours de ce dépistage 28 nouveau-nés ont été diagnostiqués comme atteints d'une hypothyroïdie congénitale dont 3 étaient des prématurés.

L'incidence de l'hypothyroïdie congénitale durant la période d'étude au sein du service était donc de l'ordre de 1,81 % chez tous nos nouveau-nés, contre une incidence propre des prématurés de 0,76%, tandis que celle des nouveau-nés à terme est égale à 2,17 %.

2) Répartition selon le sexe :

Notre étude porte sur 28 cas d'hypothyroïdie congénitale, pris en charge au service de Néonatalogie et de Réanimation néonatale du CHU HASSAN II de Fès.

Nos malades se répartissent en :

- 15 filles soit un pourcentage de 54%.
- 13 garçons soit un pourcentage de 46%, avec un sexe ratio de 0,86.

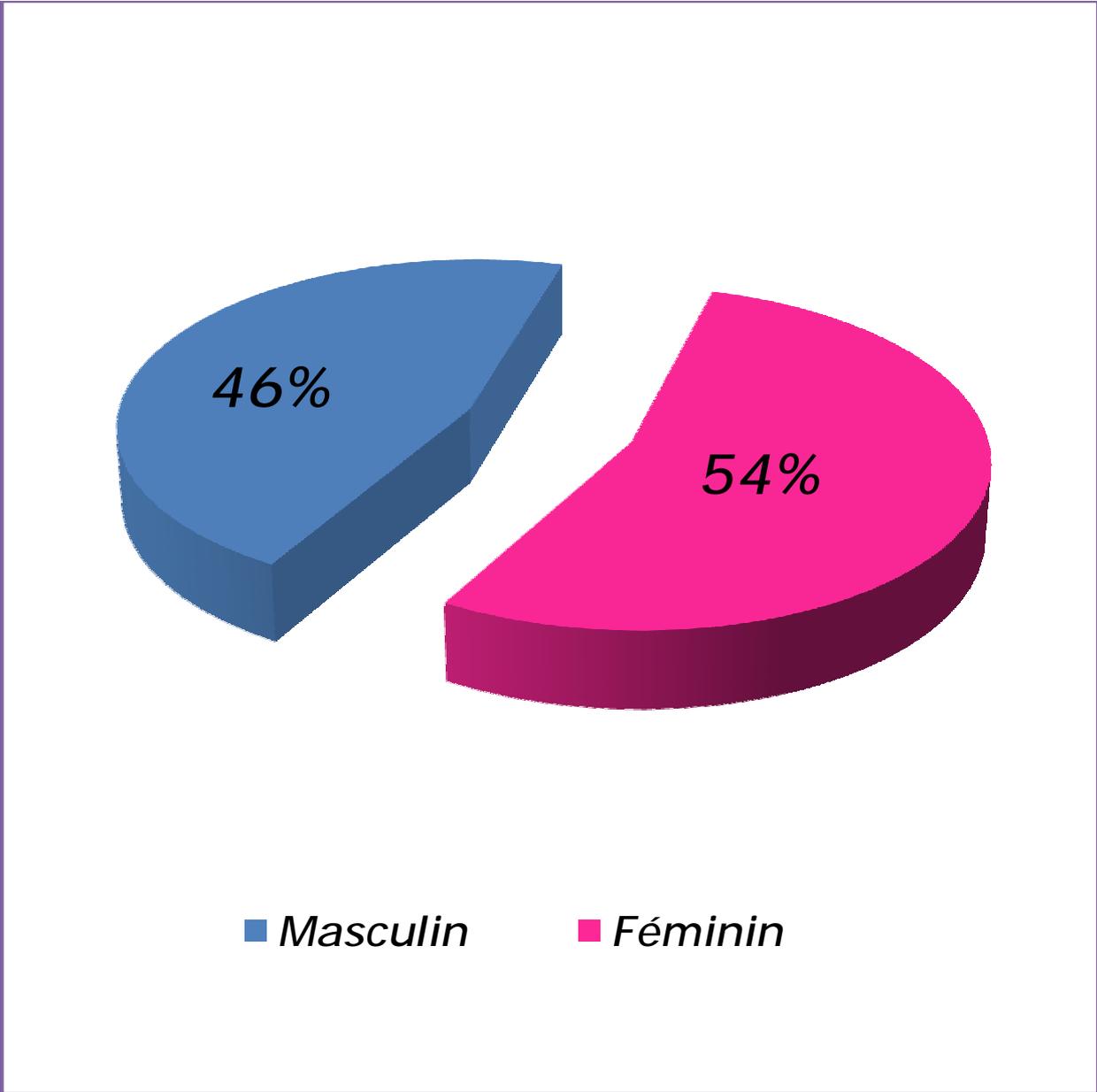


Figure 1 : Répartition des malades selon le sexe.

3) Répartition selon l'âge des patients à l'admission :

L'âge au moment de l'admission au service varie de 1 jour à 22 jours de vie avec une moyenne de 4,57 jours.

La majorité de nos malades (n=23) soit 82% sont admis durant leur première semaine de vie.

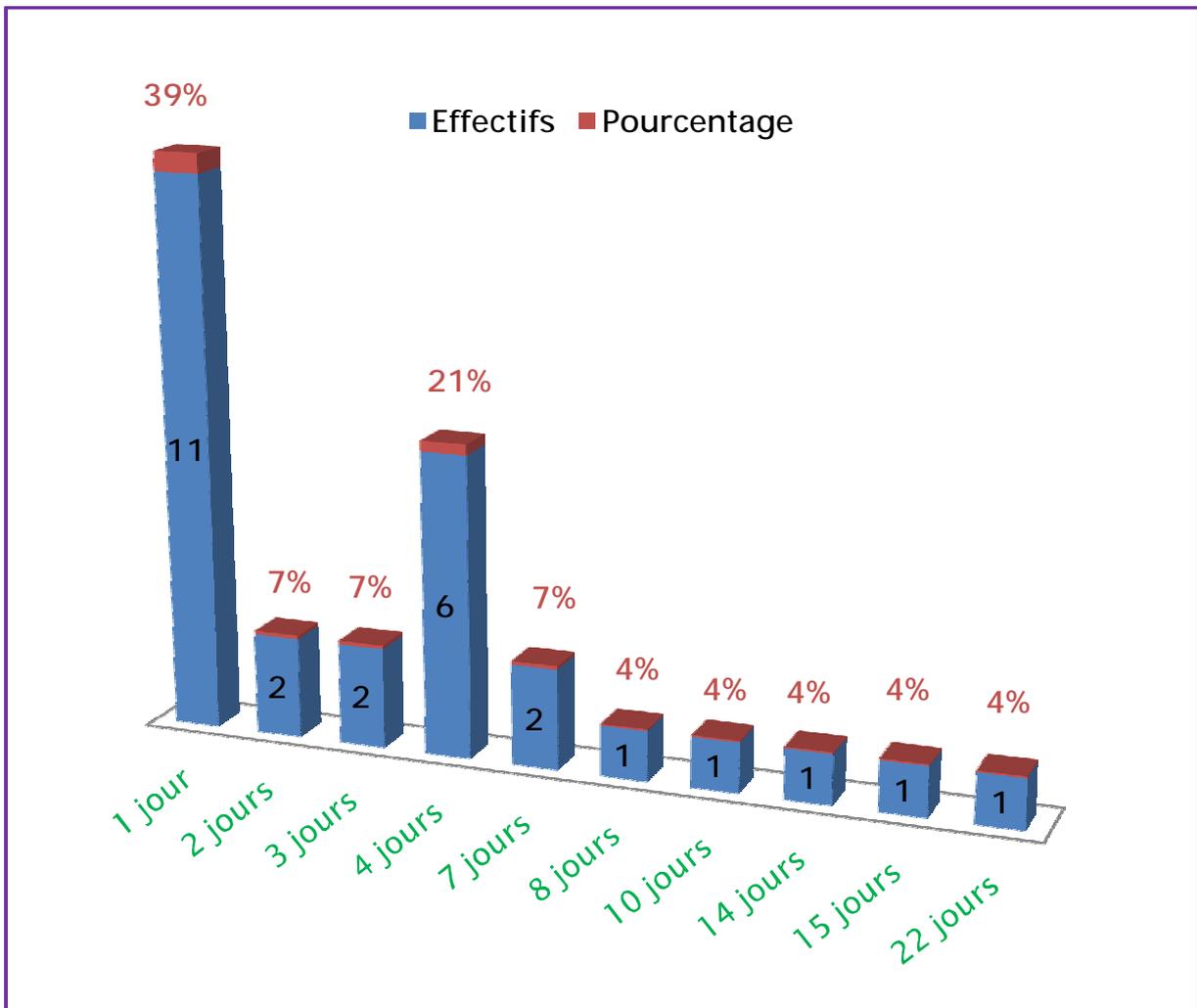


Figure 2 : Répartition des malades selon l'âge à l'admission.

B. Etude des antécédents :

1) Consanguinité :

La consanguinité est retrouvée dans notre série chez 9 cas soit une fréquence de 31%, elle est de 1ère degré chez 7 cas (25%) et de 2ème degré chez 2 cas (7%).

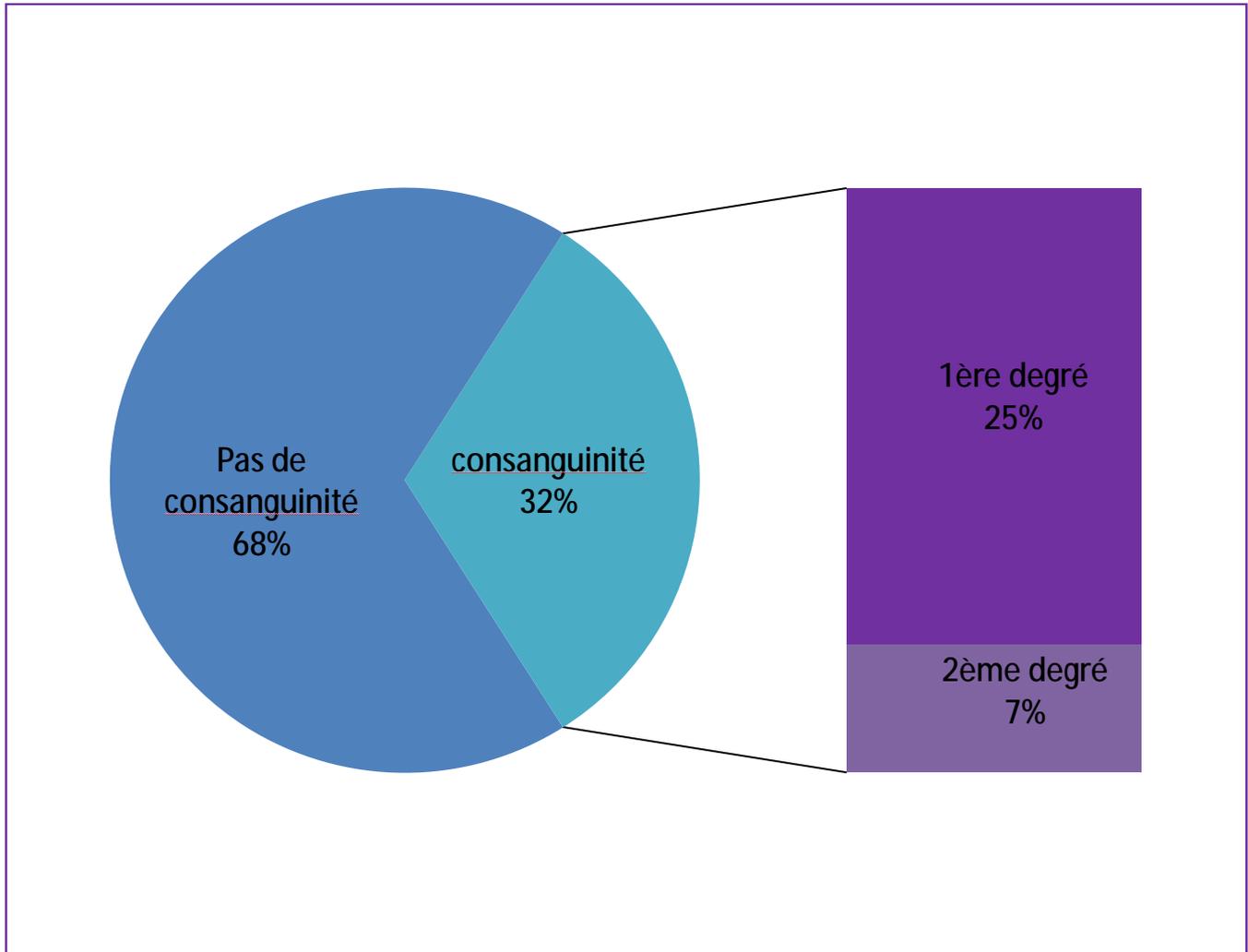


Figure 3 : répartition des cas selon la notion de consanguinité.

2) Antécédents maternels :

a) L'âge maternel :

L'âge maternel dans notre étude varie de 17 ans à 48 ans, avec une moyenne de 28,14 ans et plus de 85,71% des mamans se situent dans la tranche d'âge de 20 à 34 ans.

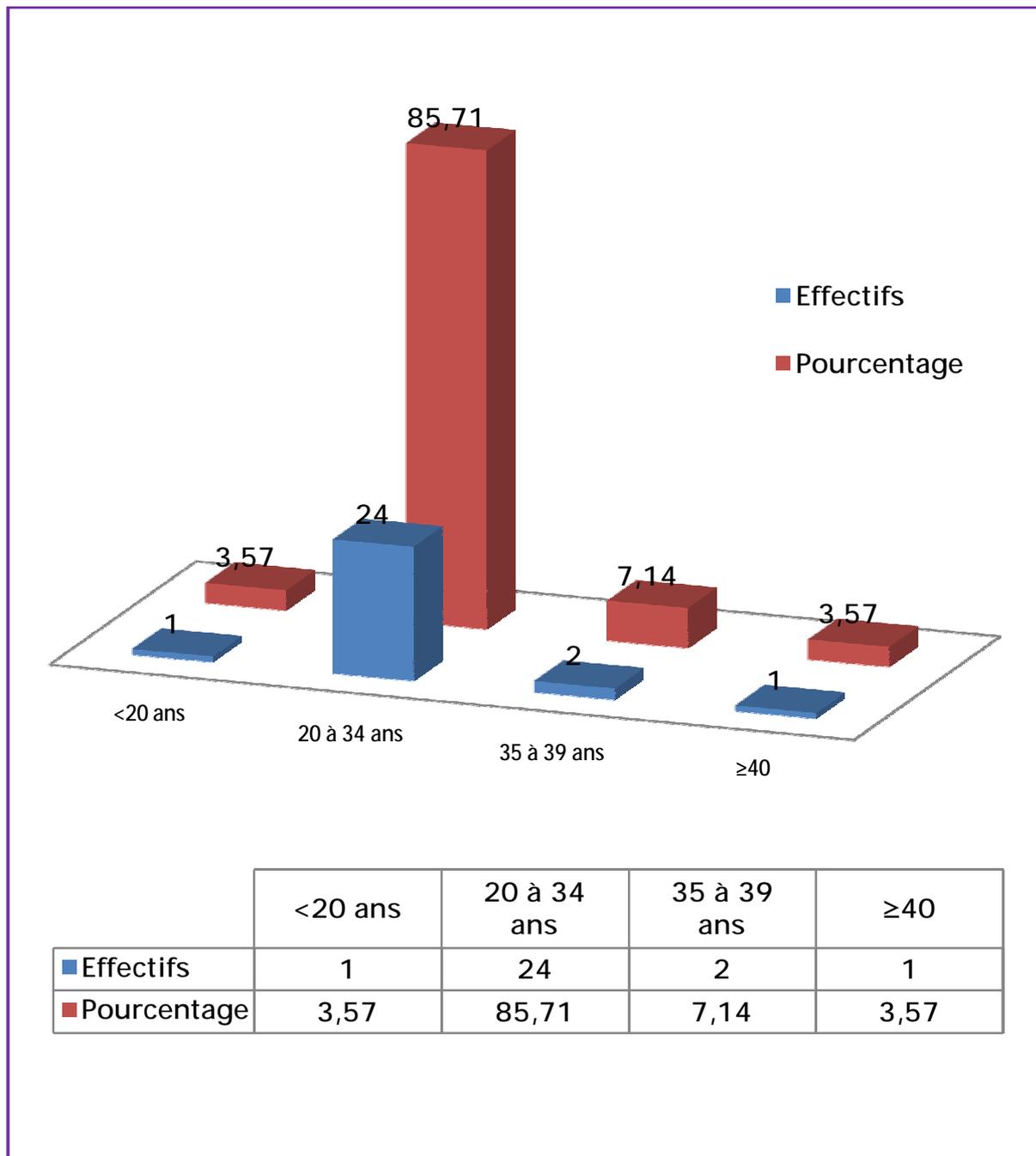


Figure 4 : répartition des cas selon la tranche d'âge maternelle.

b) Etude de la gestité et de la parité :

La moyenne de la gestité et de la parité dans notre série était respectivement de l'ordre de 2,57 et 2,39.

Dix de nos patients étaient issus de mères primipares, soit 35,7% de l'ensemble des parturientes, 14 de mères paucipares soit un pourcentage de 50% et 4 de mères multipares soit 14,3 % des cas.

Tableau 2 : Répartition selon le degré de parité.

Parité	Effectifs	Pourcentage
Primipare*	10	35,7%
Paucipare**	14	50%
Multipare***	4	14,3%
Total	28	100%

* 1 accouchement

**2 à 3 accouchements

*** 4 à 6 accouchements

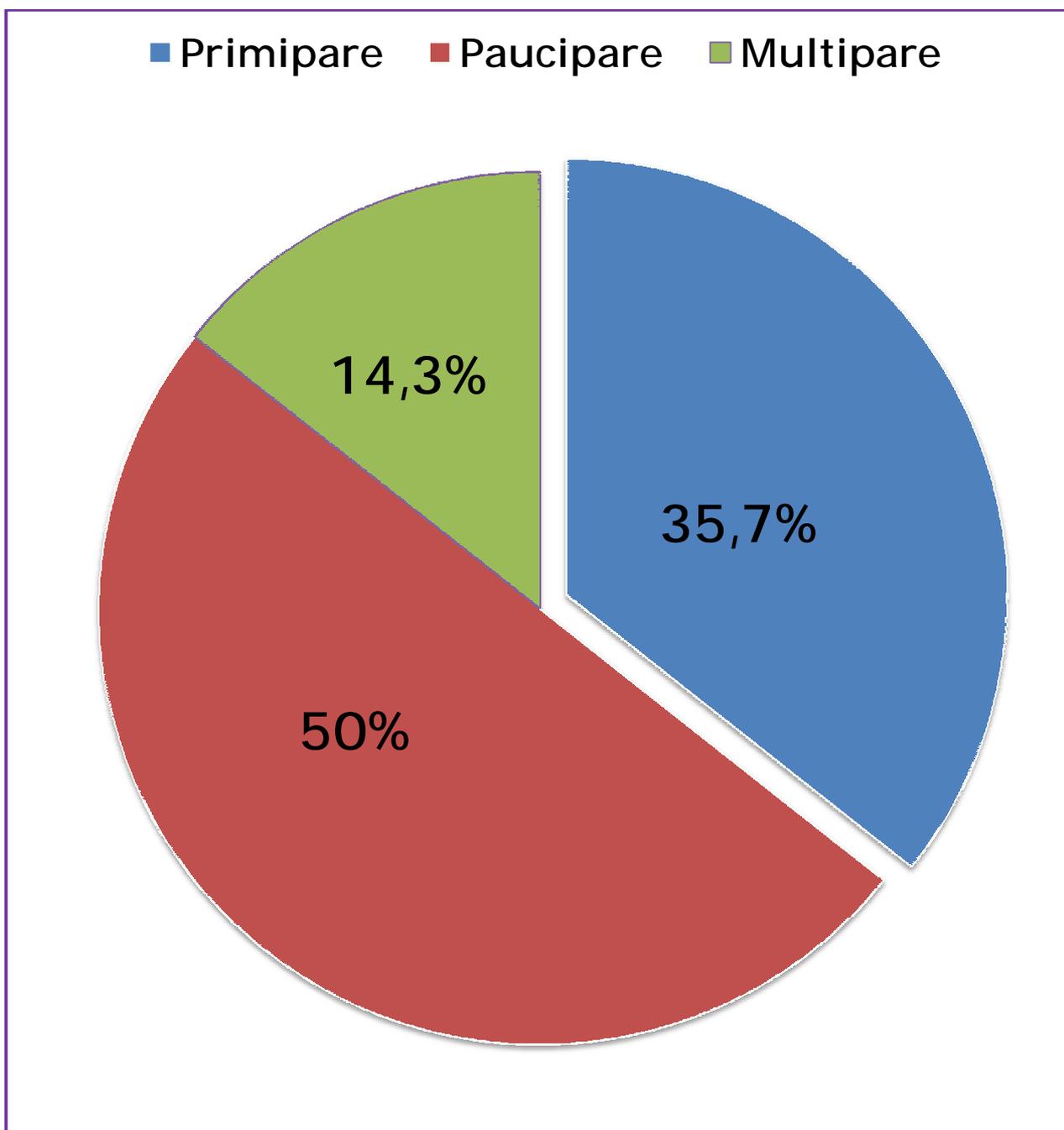


Figure 5 : Répartition des cas selon la parité.

c) Antécédent d'hypothyroïdie maternelle :

Dans notre étude aucun antécédent d'hypothyroïdie ou de pathologie thyroïdienne n'a été retrouvé chez la mère ou chez la famille.

d) Antécédents personnels:

Parmi les antécédents relevés on doit noter :

- Notion d'hypertension artérielle retrouvé chez 1 maman (observation N°1), suivie depuis 2ans et bien équilibrée sous monothérapie (ESIDREX® 25mg : 1Cp/ jour).
- un eczéma de contact connu chez une mère (observation N° 19).
- un antécédent de diabète gestationnel relevé dans un seul cas (observation N° 8).
- des antécédents de fausse couche ont été notés chez 3 mères (observation N°1, N°3 et N°6).
- seule une mère a subi une césarienne durant une grossesse ultérieure (observation N°19).

3) Grossesse et accouchement :

a) Déroulement de la grossesse :

Au cours de notre étude seulement 6 grossesses étaient suivies soit 21,4% de l'ensemble des grossesses, dont 4 ont bénéficié d'un bilan complet incluant la sérologie de dépistage, de la rubéole, de la toxoplasmose, de la syphilis et du VIH, toutes revenues négatives.

L'anamnèse infectieuse a mis l'accent sur une éventuelle infection urinaire contracté au cours de la grossesse chez 2 cas, ainsi que des signes neurosensoriels de l'HTA ont été rapportés dans 4 cas.

Le déroulement de la grossesse a été marqué chez un cas (observation N°7) par la rupture prématurée des membranes à 32 semaines d'aménorrhée, pour laquelle la mère a été prise en charge au service de gynéco-obstétrique II du CHU HASSAN II de Fès et a reçu une corticothérapie anténatale afin d'accélérer la maturité fœtale.

La notion de prise de médicament pendant la grossesse a été retrouvée chez 2 mères :

- observation N°7 : prise de bêta-lactamine (Aximicyne® 500 mg 1cp*3 fois/jour) durant 10 jours.
- observation N°19 : prise de complexe vitaminique pour une durée non précisée.

b) L'accouchement :

- Le terme de naissance :

Parmi les nouveau-nés inclus dans notre étude, 25 cas sont nés à terme soit 89% de l'ensemble des cas, tandis que 3 nouveau-nés sont des prématurés soit 11% (observation N°2, N°6 et N°7, respectivement nés à 30 SA, 32 SA et 33 SA).

Tableau 3 : répartition des cas selon le terme de naissance.

Terme	Effectifs	Pourcentage
≥ 37 SA	25	89%
< 37 SA	3	11 %
Total	28	100 %

- Le lieu de l'accouchement :

Les accouchements à domicile ne constituent dans notre étude que 11% (n=3) contre 89% (n=25) ayant lieu dans des établissements de santé, dont 11 cas au sein de la maternité du CHU HASSAN II de Fès, contre 12 cas dans des établissements de santé publique et 2 cas dans des cliniques privés.

- La voie d'accouchement :

- 22 parturientes ont accouché par voie basse soit une fréquence de 79%.
- 6 par césarienne soit 21 % des cas, pour des motifs variés :

2 cas pour Présentation transverse (observation N°6 et N°19), 2 autres cas pour souffrance fœtale aigue (observation N°3 et N°11), 1 cas pour rupture prématuré des membranes associé à une macrosomie (observation N°16) et le dernier cas pour présentation de siège dans un contexte de prématurité (observation N°7).

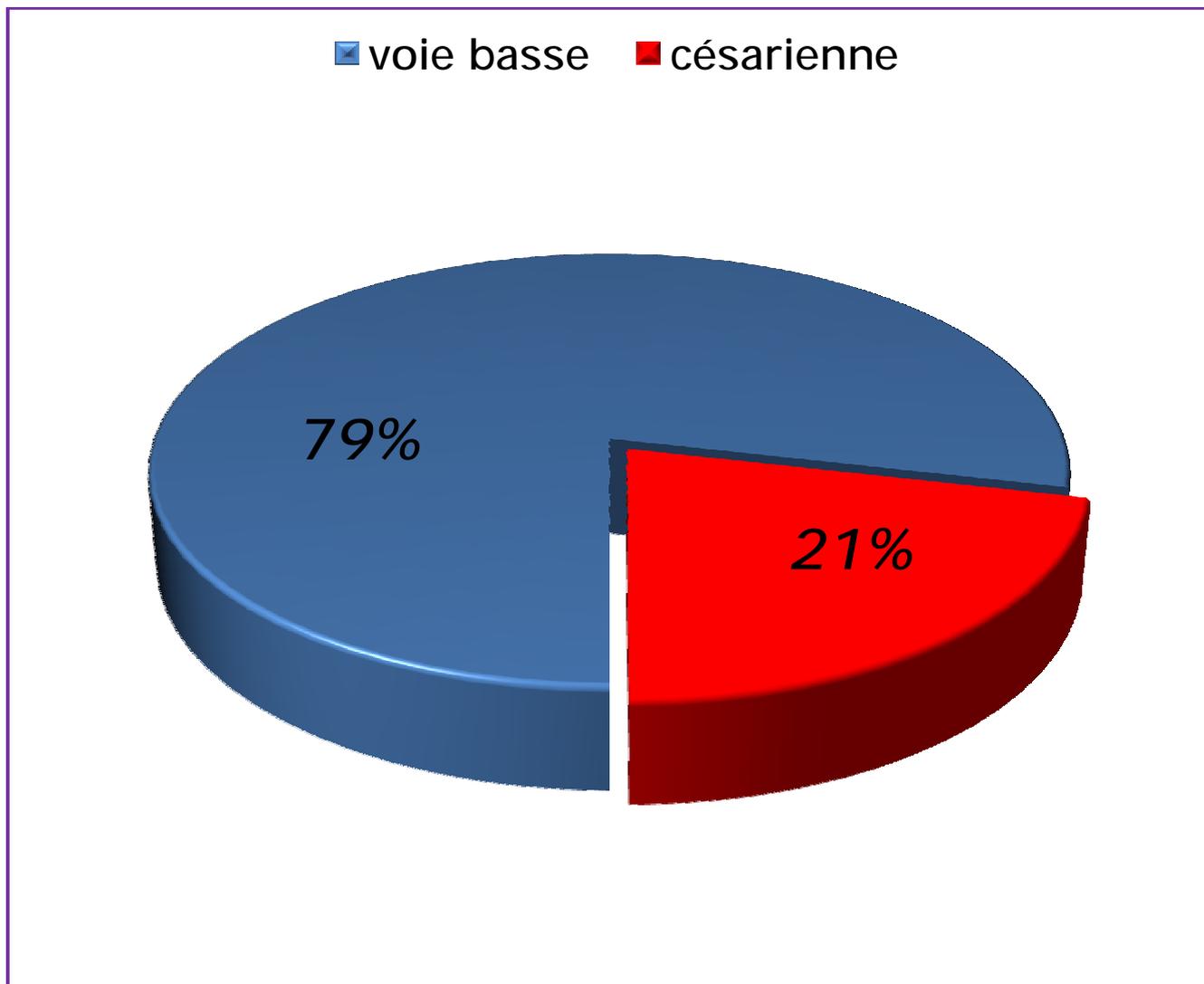


Figure 6 : fréquence des deux voies d'accouchement dans notre série.

c) Etat du Nouveau-né à la naissance :

Dans notre série de 28 nouveau-nés, 20 cas ont présenté une bonne adaptation à la vie en extra-utérin soit une fréquence de 71%, par contre 8 cas soit 29% ont présenté une détresse respiratoire de gravité évaluée par le score de Silverman allant de modérée chez 7 cas à intense chez un cas. Entre autre, ces patients ont tous bénéficié des mesures de réanimations entreprises d'emblée en salle d'accouchement.

C. Etude clinique :

1) Mensurations à l'admission :

a) Poids :

Le poids des nouveau-nés examinés à l'admission variait entre un poids minimum de 1600 g et un maximum de 5000 g avec une moyenne de 3146,43 g.

En incluant les 3 prématurés de notre série qui étaient tous selon leur terme eutrophiques, la fréquence des bébés de poids normal était de 68 % (19 cas), contre 21% de macrosomes (6 cas) et 11 % de nouveau-nés hypotrophes (3 cas).

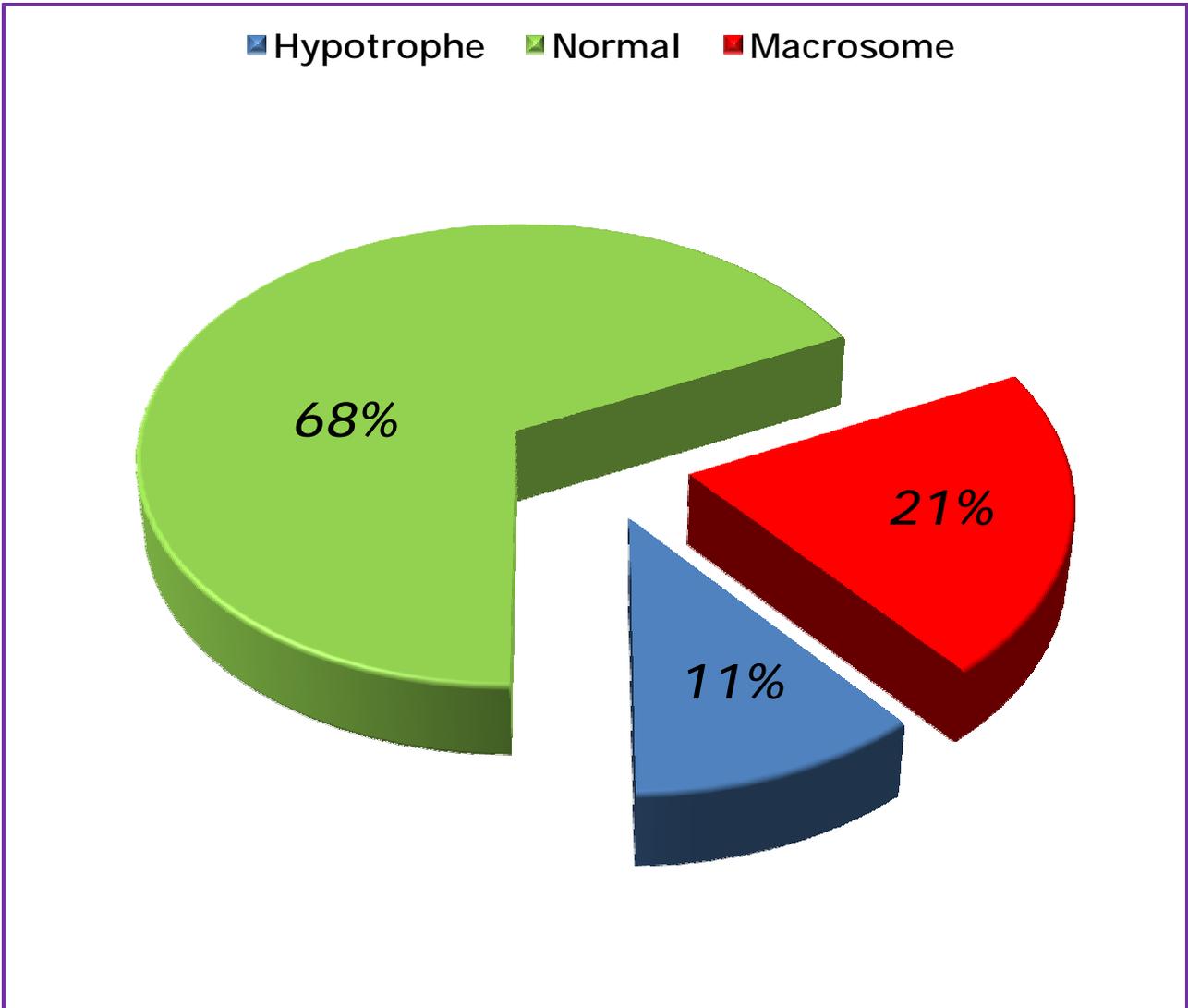


Figure 7 : Répartition des cas selon le poids.

b) La taille :

La taille de nos patients varie de 41 cm à 56 cm avec une moyenne de 48,1cm.

c) Le périmètre crânien :

Chez les nouveau-nés inclus dans notre étude le périmètre crânien varie entre 28 et 36 cm avec une moyenne de 34 cm.

2) Les signes cliniques :

Les signes cliniques retrouvés chez les nouveau-nés atteints d'hypothyroïdie congénitale sont souvent frustrés et non spécifiques (voir tableau 4).

Tableau 4 : les signes cliniques fréquemment retrouvés chez nos patients.

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage
Hypotonie axiale	15	54%
Hypothermie	13	46%
Ictère néonatal prolongé	9	32%
Léthargie	9	32%
Difficulté alimentaire	8	29%
Myxœdème	6	21%
Macroglossie	6	21%
Peau sèche	5	18%
Fontanelle antérieure large	4	14%
Hernie ombilicale	2	7%
Pâleur cutaneo-muqueuse	1	4%
Cyanose des extrémités	1	4%
Abdomen distendu	1	4%
Méconium	1	4%
Constipation	0	0%

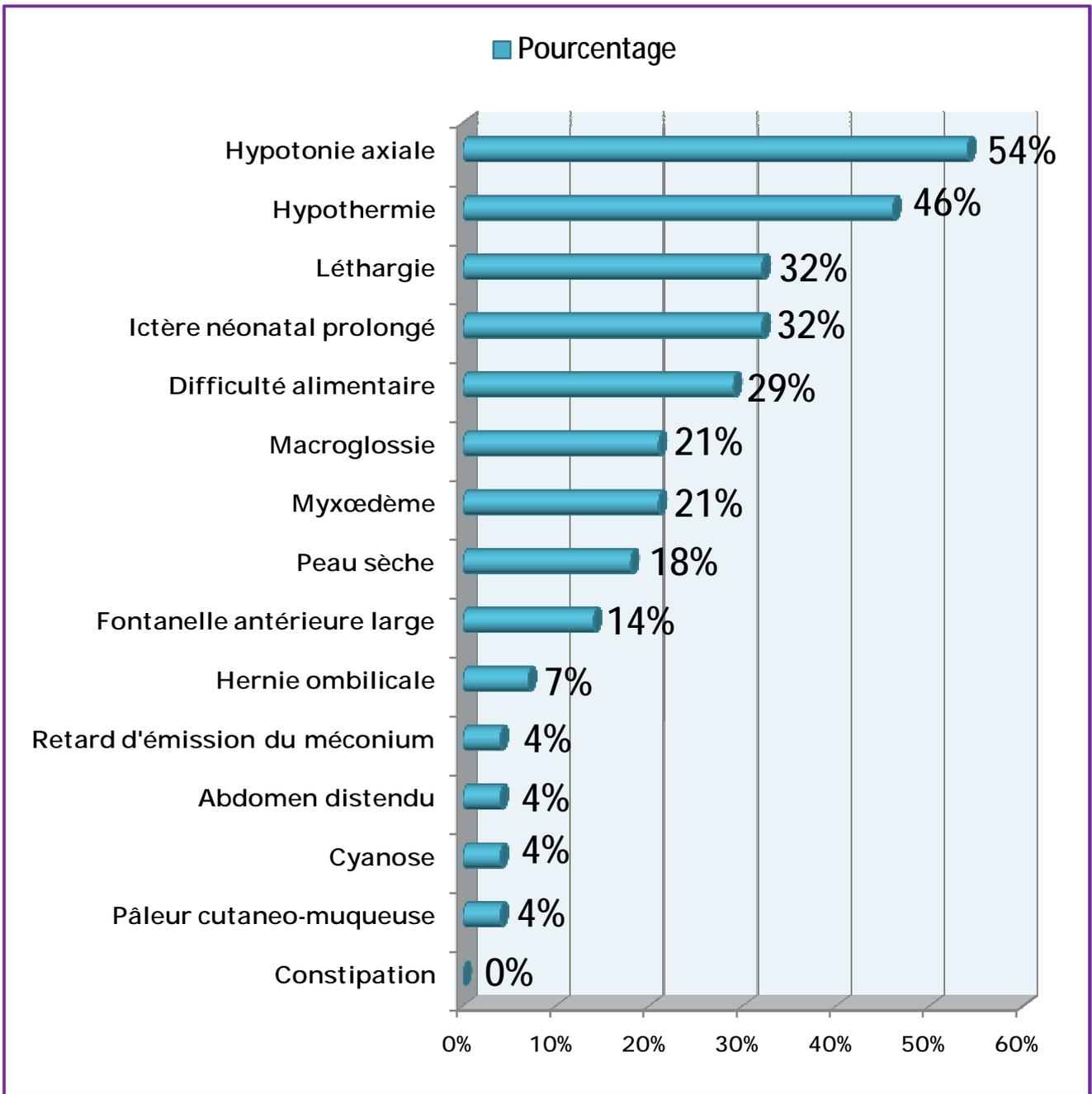


Figure 8 : répartition de données cliniques retrouvées chez nos cas.



Photo 1 : nouveau-né de 2 semaines atteint d'hypothyroïdie congénitale et qui présente un ictère néonatal prolongé.

D. Etude biologique :

L'étude biologique est basée sur les dosages des hormones thyroïdiennes :

1) Dosage des FT3 et FT4 :

Le dosage de la tri-iodothyronine libre ou FT3 et de la tétraïodothyronine libre ou FT4 a été effectué chez 3 malades seulement (observation N° 6, N°7 et N°17) :

- Les taux de la FT3 dosés étaient normaux pour tous les cas avec une moyenne à 4,68 pmol/L.
- Les taux de la FT4 dosés étaient eux aussi normaux pour tous les cas avec une moyenne à 14,16 pmol/L.

2) Dosage de la TSH :

- Le dosage de la TSH a été réalisé chez tous nos patients, et le moment où le dosage a été effectué varie d'un nouveau-né à l'autre, entre 3 jours et 29 jours de vie, pour une moyenne de 9 jours.
- Les taux de TSH retrouvés étaient tous supérieurs à la valeur seuil avec un taux moyen de 65,54 mUI/L.

E. Etude morphologique :

1) Echographie cervicale :

L'échographie cervicale a été réalisée chez 12 patients soit 43 % de l'ensemble des cas, dont 7 ont révélé une glande de taille et d'échostructure normale tandis que 5 ont été pathologiques.

Tableau 5 : les données de l'échographie thyroïdienne.

Observations	Aspect échographique
N°7	Agénésie du lobe thyroïdien gauche.
N°18	Glande thyroïdienne hypoplasique homogène normo vascularisée à l'examen Doppler.
N°19	Goitre modéré homogène hyper vascularisé au Doppler.
N°20	Glande de taille réduite d'écho structure homogène normo vascularisée au Doppler.
N°25	Corps thyroïdien légèrement augmenté de taille avec des adénopathies cervicales.

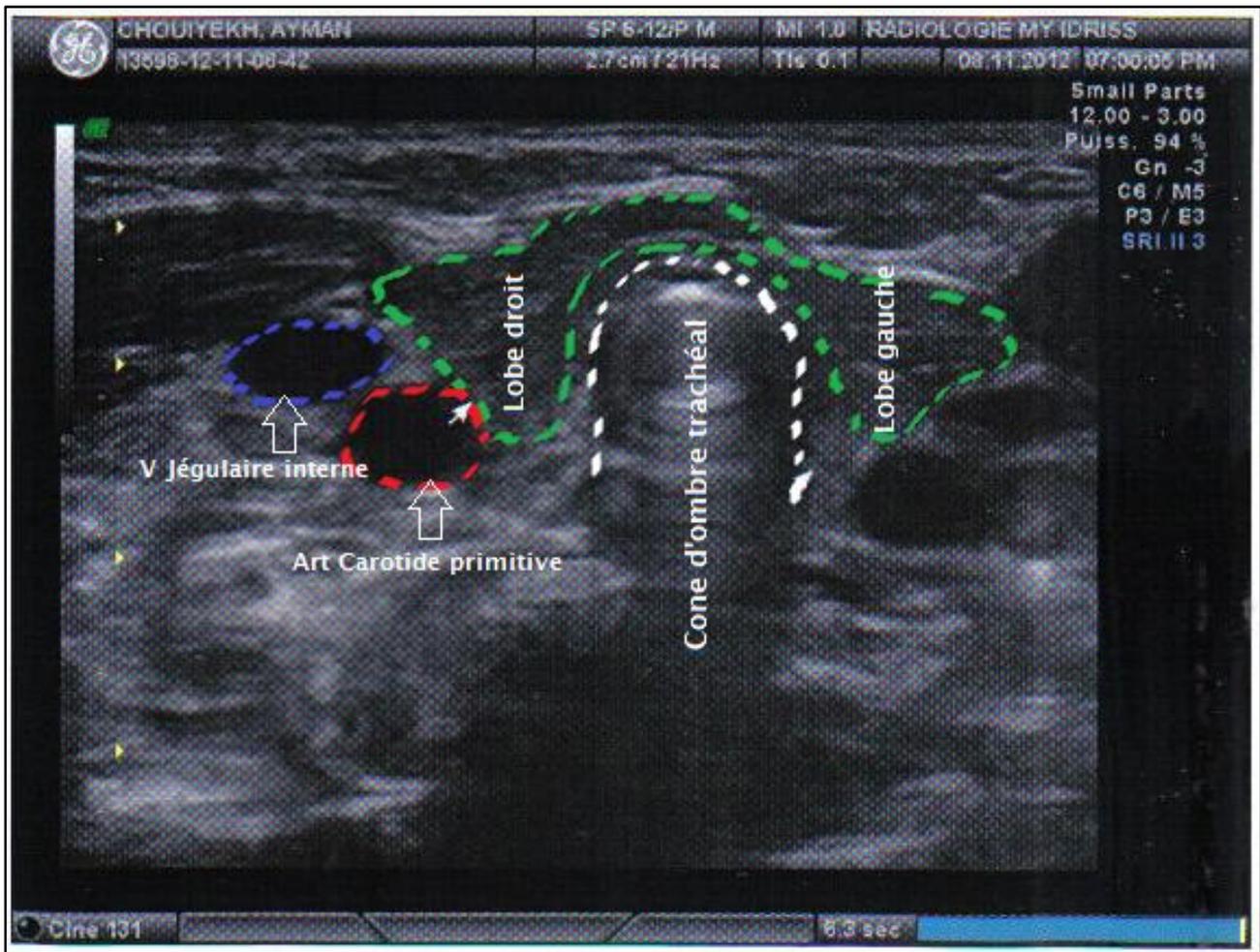


Photo 2 : échographie thyroïdienne de l'observation N°18 montrant une glande thyroïdienne hypoplasique.

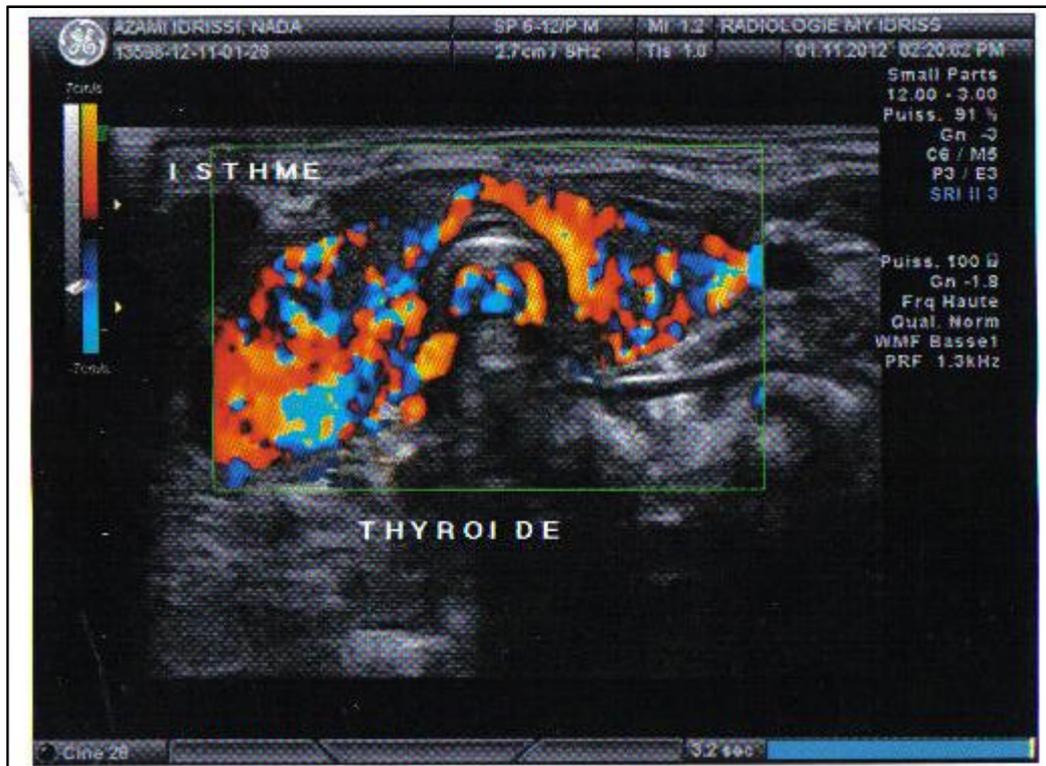
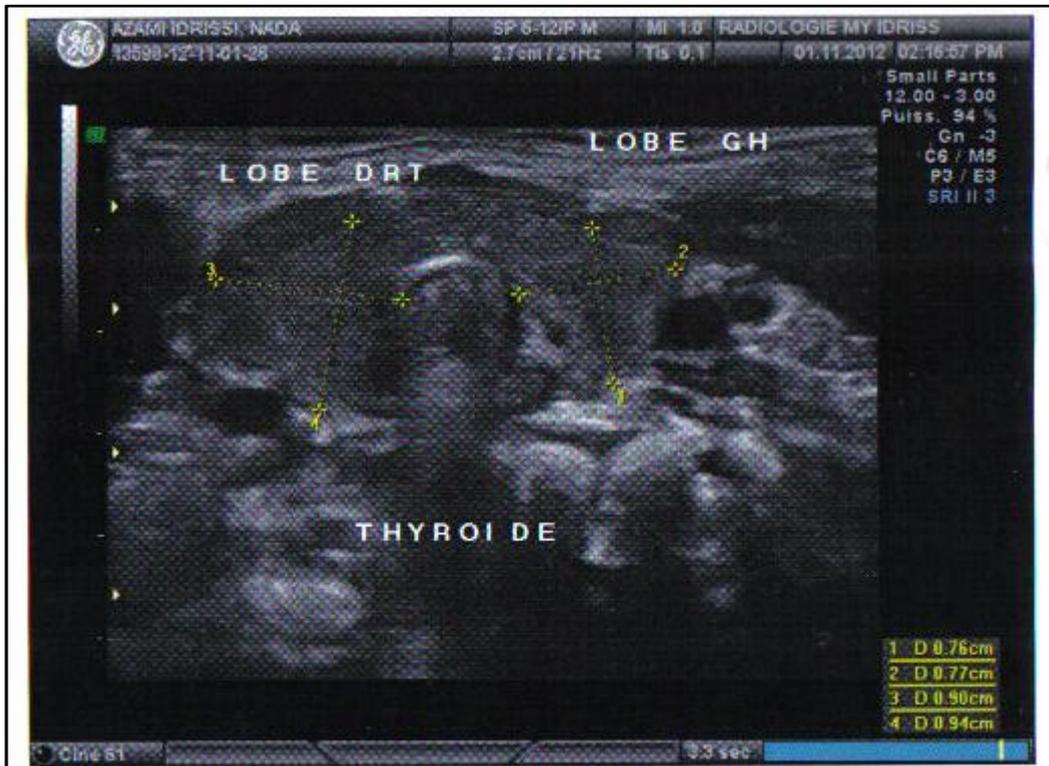


Photo 3 : échographie de l'observation N°19 montrant un goitre modéré homogène hypervascularisé à l'examen Doppler.

2) La scintigraphie :

Inopportunément, parmi les 28 patients inclus dans notre étude, aucun d'eux n'a bénéficié d'une scintigraphie à l'iode 123 pour des raisons de coût et d'accessibilité.

F. Pathologies associées :

Dans notre étude 15 cas présentent en plus de l'hypothyroïdie congénitale des pathologies associées soit 54% de l'ensemble des nouveau-nés, retrouvées souvent incluses dans un tableau de syndromes malformatifs comme le syndrome de Down ou trisomie 21 diagnostiqué chez 6 cas (21%), ou bien encore le syndrome de Turner suspecté chez 1 cas (4%) (Observation N°25).



Photo 4 : un de nos nouveau-nés de 3 semaines atteint de Syndrome de
DOWN.

A : faciès caractéristique d'une trisomie 21 avec tête ronde, yeux écartées, oreilles bas implantées.

B : même nourrisson présentant une Macroglossie.

C : Pli palmaire transversal unique.



Photo 5 : Patient (Observation N°25) probablement atteint de syndrome de Turner.

Nouveau-né âgé de 2 jours, chez qui le diagnostic de Syndrome de Turner a été suspecté et qui présente des replis cutanés bilatéraux, qui s'étendent de la région mastoïdienne jusqu'à l'acromion dite Ptérygium Colli.

1) Les Cardiopathies :

Retrouvées chez 12 de nos patients soit 43 % des cas, elles représentent plus de 80 % des pathologies associées. La cardiopathie la plus fréquente est la persistance du canal artériel (n=9) dont trois présente en plus une HTAP, suivie par la CIV (n=2) dont un cas en association avec une sténose de l'artère pulmonaire et la CIA (n=1).

2) Les autres pathologies associées :

Parmi les autres malformations retrouvées chez nos malades on cite :

- Les malformations du tube digestif ont été signalées chez 5 cas soit une fréquence de 18%, représentées par l'atrésie de l'œsophage (n=4) et l'atrésie du grêle (n=1).
- Les malformations orthopédiques rencontrées dans 11% des cas (n=3) sont surtout des luxations congénitales de la hanche (LCH).
- Un strabisme était retrouvé chez un nouveau-né soit 4% des cas.

Tableau 6 : les pathologies associées à l'hypothyroïdie congénitale dépistées chez les cas étudiés.

Pathologie associée		Nombre de cas/total		Pourcentage	
Trisomie 21		6		21%	
Syndrome de Turner		1		4%	
Cardiopathie	CAP	9	12	32%	43%
	CIV	2		7 %	
	CIA	1		4%	
Digestive	Atrésie de l'œsophage	4	5	14%	18%
	Atrésie du grêle	1		4%	
Orthopédique	LCH	3		11%	
Ophtalmique	Strabisme	1		4%	

G. Traitement :

Tous nos malades sont traités dès que le diagnostic d'hypothyroïdie congénitale est posé et après confirmation sur un bilan demandé, incluant un taux de TSHus supérieur à 20 pmol/L.

Le traitement était débuté chez nos patients entre le 4^{ème} et le 30^{ème} jour de vie (la moyenne d'âge de début de traitement : 11^{ème} jours de vie), il consistait en l'administration de Lévothyroxine sodique (Levothyrox®) sous forme de comprimés sécables dosés à 25 µg et dont la posologie variait de 5 à 10 µg/Kg/j soit une moyenne des doses de 8 µg/Kg/j.



H. Suivi et évolution :

Le suivi de nos malades est assuré au cours des consultations, surtout à un mois du début de traitement pour l'évaluation de l'évolution sous traitement et éventuel ajustement des doses, basé sur les données cliniques et biologiques.

L'évolution est bonne chez la majorité de nos malades, en effet 19 cas soit 68% de l'ensemble ont bien évolué sous traitement, avec bonne prise de poids, régression de signes cliniques comme le myxœdème pour certains, et normalisation des taux de TSH.

Cependant 7 patients soit 25% des cas ont décédé à un âge compris entre 5 jours et 2 mois, par leur pathologie associée (cardiopathie, suite opératoire...).

Deux patients ont été perdus de vue il s'agit de :

- Observation N°13 : son évolution a été jugée bonne sous traitement au cours de son premier contrôle à un mois, puis il a été perdu de vue.
- Observation N°21 : malheureusement patient perdu définitivement de vue.

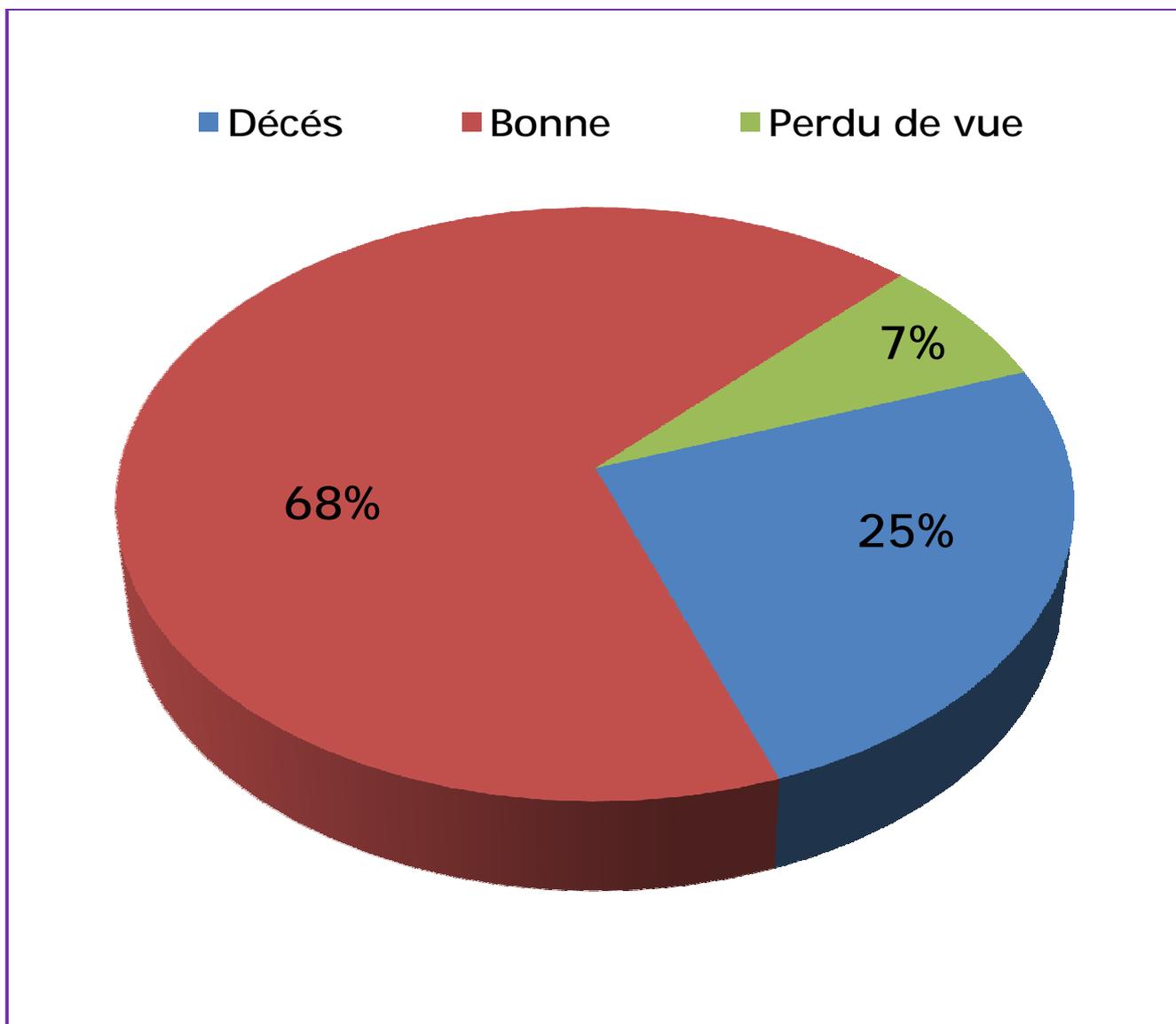


Figure 9 : l'évolution de nos malades en pourcentage.

DISCUSSION

I. Définition :

L'hypothyroïdie, ou insuffisance thyroïdienne, est une maladie métabolique qui se caractérise par l'absence ou la production insuffisante d'hormones thyroïdienne (T3 et T4).

Chez l'enfant ces hormones jouent un rôle majeur dans la croissance et la différenciation cérébrales, le début périnatal dans les formes congénitales sévères, associé à une reconnaissance tardive, était responsable d'une débilité sévère [2].

En période néonatale, ses manifestations cliniques s'avèrent souvent peu caractéristiques et donc peu évocatrices, rendant le diagnostic précoce difficile. Il en résulte un retard diagnostique et par conséquent thérapeutique aboutissant à une débilité mentale grave.

Ceci justifie l'intérêt majeur d'un dépistage systématique de l'hypothyroïdie congénitale chez tous les nouveau-nés afin d'instaurer un traitement précoce à dose adaptée pour permettre à l'enfant de développer tout son potentiel intellectuel et d'éviter un retard mental [1].

Ce dépistage ne peut pas fait complètement disparaître la maladie, car il existe des formes congénitales qui peuvent échapper au dépistage néonatal et des formes acquises qu'on peut les définir comme étant un développement d'une insuffisance thyroïdienne surviennent à une date variable chez un enfant antérieurement euthyroïdien [3].

II. Historique :

L'hypothyroïdie infantile a été décrite par Thomas Curling en 1850, en rapportant deux observations d'absence du corps thyroïde chez les enfants atteints de « crétinisme sporadique », alors que celle de l'adulte a été décrite vingt ans plus tard en 1873 William Gull sous le nom de « crétinisme acquis » [4].

En 1880, Charcot affirme que la maladie de l'adulte qu'il dénomme « cachexie Pachydermique » est identique à celle de l'enfant [4]. C'est William Ord qui forge à partir d'observations similaires le terme de myxœdème (mucinous edema) [4]. Il en propose une étiologie (un envahissement de l'organisme par la mucine qui ne serait plus détoxifiée par le corps thyroïde) et un test diagnostique (le dosage de la mucine).

Dès 1882-1883, les relations myxœdème-thyroïde se précisent grâce aux chirurgiens et aux physiologistes en rapportant des observations de myxœdème post opératoire, et en pratiquant des thyroïdectomies totales ou partielles chez l'animal adulte et chez l'animal nouveau-né. Au terme de ces travaux, il apparaît clairement que la thyroïdectomie détermine le myxœdème et que la glande n'ayant pas de conduit excréteur, doit nécessairement exercer son action en modifiant la composition du sang qui la traverse par la sécrétion d'une substance protectrice et ouvre ainsi la voie aux thérapeutiques [5].

Le médecin gallois George Murrey en 1891 qui a mis en évidence le principe actif de la thyroïde, il a injecté par voie sous cutanée de l'extrait thyroïdien de mouton à une myxœdémateuse et constate la disparition des signes de l'affection [4].

Le premier schéma anatomo-clinique explicatif et curatif de l'endocrinologie vient d'émerger alors : une glande, un produit de sécrétion, un agent thérapeutique.

C'est l'année de sa mort en 1896, que Baumann découvre la présence d'iode dans la thyroïde [6]. Cette hypothèse avait été formulée par Kocher, le produit isolé appelé iodothyrim, qui est capable de corriger les effets du myxœdème spontanée ou

provoquée.

En 1900 Gley identifie la présence d'iode organifié dans la circulation sanguine, associé avec les protéines sériques [4].

Dès la découverte de l'iode thyroïdien, de nombreuses recherches vont s'efforcer d'identifier les produits de sécrétion thyroïdienne :

- En 1909 les travaux d'Edward Kendall ont conduit à l'isolation de la thyroxine et identification de sa structure chimique : $C_{11}H_{10}O_3NI_3$ [4].
- Quelques années plus tard les travaux de Charles Harington entre 1924 et 1928 ont conduit à l'explication complète de la formule de la thyroxine, à sa synthèse chimique, à sa mise en évidence dans le tissu thyroïdien, et à la mise en évidence de l'activité biologique de ses deux formes racémiques [4].

Il apparaît progressivement que le taux d'iode sérique total dépend de l'activité thyroïdienne : il est effondré dans le myxœdème, et augmenté dans le goitre exophtalmique. Le développement de méthodes plus spécifiques de dosage de l'iode organifié confirme ces données. En 1939, il est suggéré que cette fraction d'iode sérique est probablement de la thyroxine, hypothèse qui sera définitivement confirmée en 1954 grâce à l'utilisation de thyroxine marquée à l'iode radioactif [4].

En 1950, un nouveau composé iodé est découvert ; il est identifié deux ans plus tard, simultanément à Londres et à Paris [4], par les groupes de Rosalind Pitt-Rivers et de Jean Roche comme étant la triiodothyronine (T3). Il s'agit de la seconde hormone thyroïdienne, douée d'une activité hormonale cinq fois plus efficace que la thyroxine (T4).

Lorsque la radio-immunologie permettra de doser, dans les années 1970, ces deux nouvelles hormones dans différentes situations physiopathologiques (hyper et hypothyroïdie, jeûne...), il deviendra alors évident que la T4 n'est qu'une pro hormone et que la T3 est l'hormone active [4].

III. Physiopathologie :

A. Développement du système thyroïdien foetal :

La maturation de l'axe hypothalamo-hypophysaire et thyroïdien du fœtus commence pendant le premier trimestre de gestation et se poursuit au cours des premiers mois de vie postnatale.

Cette maturation inclut le développement embryonnaire des structures, la maturation de la régulation de la sécrétion thyroïdienne par l'axe hypothalamo-hypophysaire, la maturation des systèmes de régulation périphérique du métabolisme des hormones thyroïdiennes et enfin l'expression des récepteur nucléaires permettant l'action des hormones thyroïdiennes sur les tissus périphériques [7].

La glande thyroïde se développe à partir d'un épaissement du plancher pharyngé sur la ligne médiane (ébauche médiane) et l'extension caudale et bilatérale de la quatrième poche pharyngobranchiale (ébauche latérale). A 7 semaines de développement, l'ébauche médiane et les ébauches latérales ont fusionné et la thyroïde a migré dans la localisation définitive à la partie antérieure du coup [7].

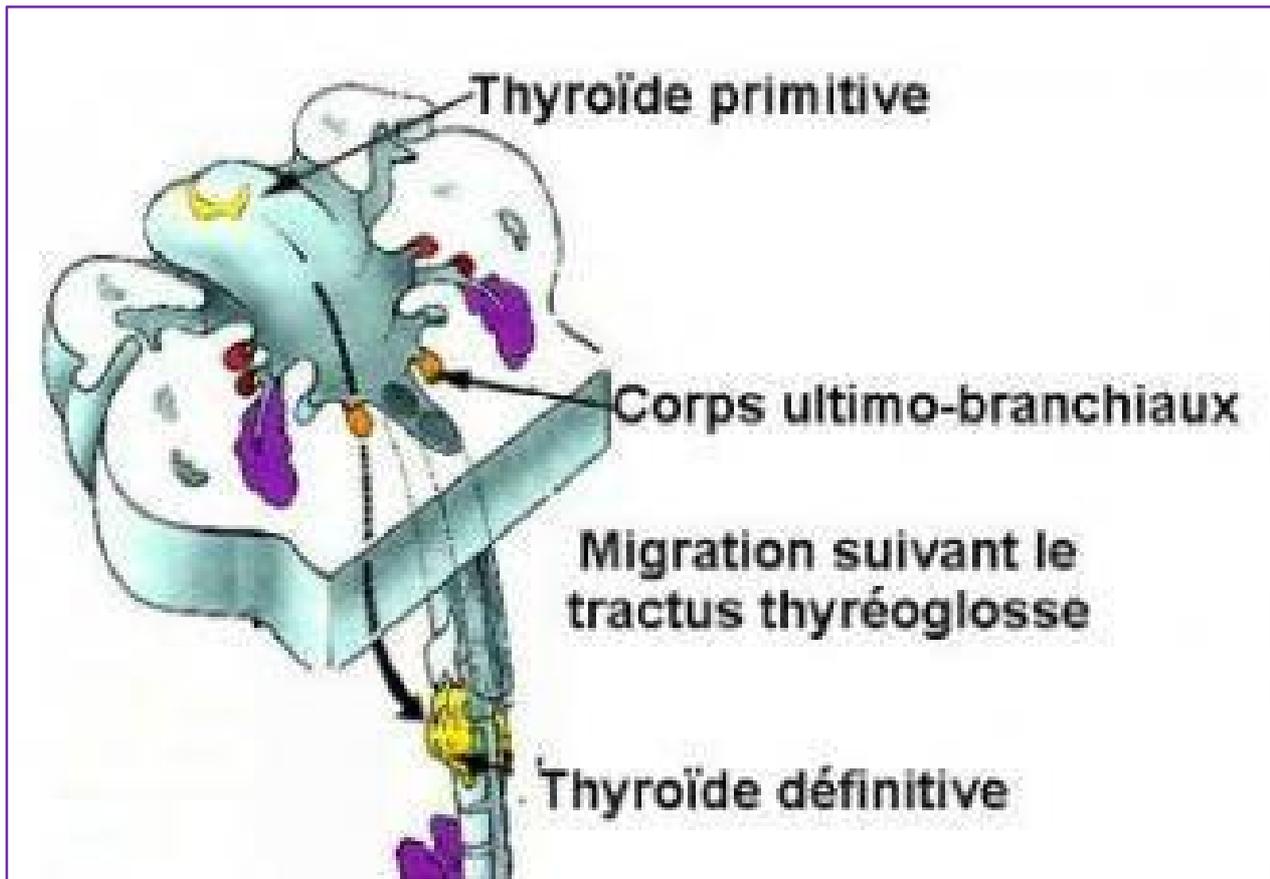


Figure 10 : développement embryonnaire de la glande thyroïde [9].

Ainsi, toute anomalie de la formation ou de la migration de cette ébauche aboutira à une dysgénésie thyroïdienne de type agénésie, hypoplasie ou ectopie [8].

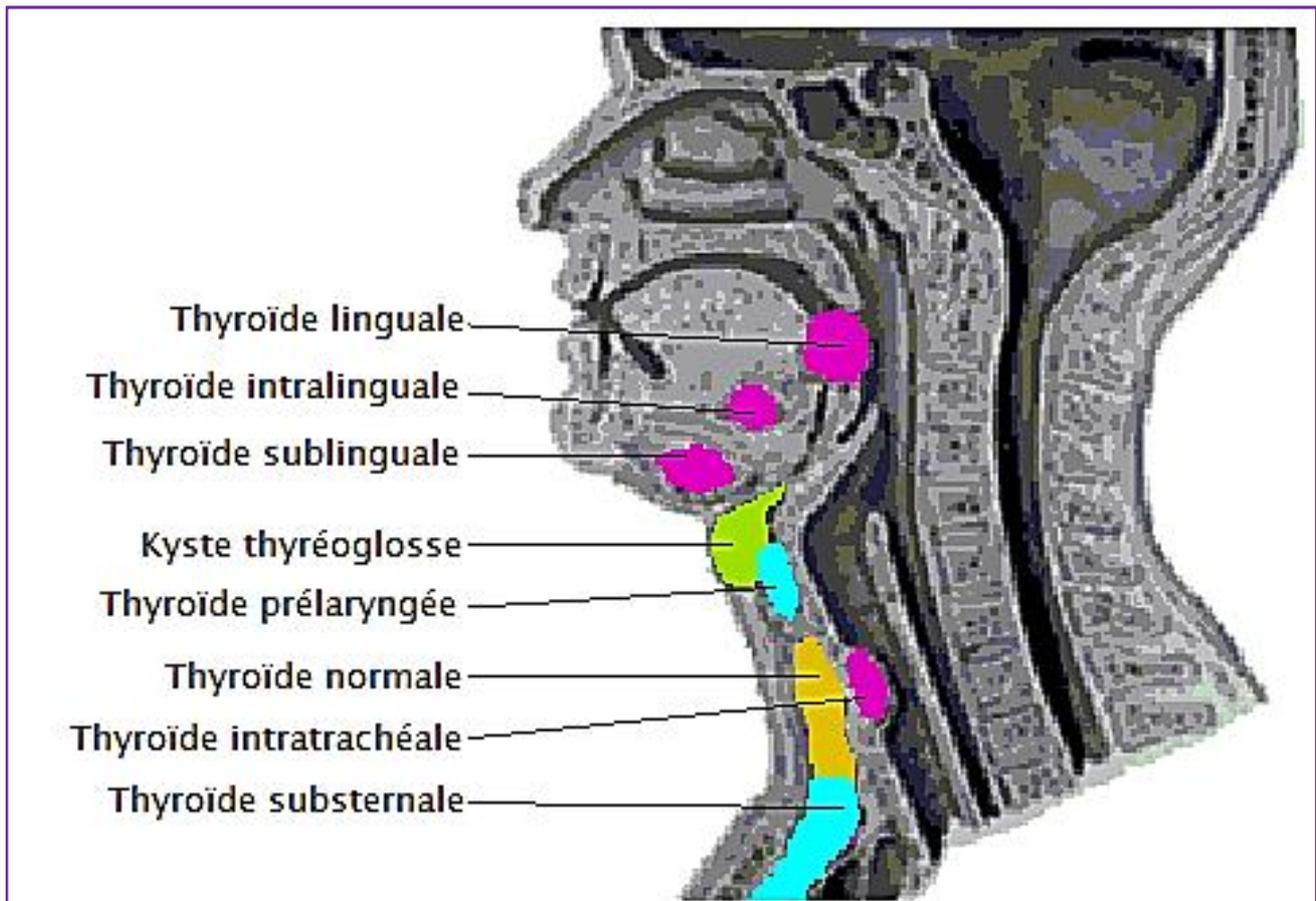


Figure 11 : siège des ectopies thyroïdiennes.

La TRH (thyrotropin releasing hormone) est présente dans l'hypothalamus à semaines de développement tandis que la TSH (thyroid stimulating hormone) peut être détectée dès 10-12 semaines de développement [10].

A 10 semaines de développement, l'accumulation de colloïde peut déjà être détectée dans les cellules folliculaires thyroïdiennes et de la synthèse de la thyroglobuline a commencé [10].

La maturité structurale de la glande thyroïde est pratiquement complète à 17 semaines de développement [7].

Des anomalies génétiques peuvent occasionner une hypothyroïdie congénitale. En effet, certains facteurs de la transcription sont probablement importants dans la mise en place de la glande, il s'agit de TTF-1 (thyroïde transcription factor1), TTF-2 (thyroïde transcription factor2) peut être spécifiquement impliqué dans la migration thyroïdienne [11] et Pax-8 indispensable à la différenciation des cellules endodermiques en cellules folliculaires [11].

Tableau 7 : causes génétiques de l'hypothyroïdie congénitale [12].

Gene	Protein function	Heredity	Thyroid volume	Associated malformation
<i>Central (pituitary) hypothyroidism</i>				
<i>TSHB</i>	TSH subunit	AR	↓- n	-
<i>TRHR</i>	TRH receptor	AR	↓- n	-
<i>POU1F1</i>	} pituitary transcription factors	AR/AD	↓- n	GH, PRL deficiency
<i>PROPI</i>		AR	↓- n	CPHD, pituitary mass
<i>LHX3</i>		AR	↓- n	CPHD, pituitary mass, rigid cervical spine
<i>LHX4</i>		AD	↓- n	CPHD, hindbrain-, sella turcica defect
<i>HESX1</i>		AR/AD	↓- n	CPHD, septo-optic dysplasia
<i>PHF6</i>		X-linked	↓- n	CPHD, epilepsy, septo-optic dysplasia
<i>Thyroid aplasia or hypoplasia</i>				
<i>TSHR</i>	thyrotropin receptor	AR	↓, ↑, or n	-
<i>PAX8</i>	} thyroid transcription factors	AD	↓	renal agenesis
<i>TITF1</i>		AD	↓- n	choreoathetosis, pulmonary disease
<i>TITF2</i>		AR	↓	defect palate, choanal atresia
<i>GNAS1</i>	signalling protein	AD	n	osteodystrophy
<i>Abnormal thyroid hormone synthesis</i>				
<i>TPO</i>	peroxidase	AR	↑	-
<i>THOX2</i>	oxidase	AR	↑- n	-
<i>TG</i>	storage protein	AR	↑- n	-
<i>Pendrin</i>	anion transporter	AR	↑- n	sensorineural hearing loss
<i>NIS</i>	Na ⁺ /I ⁻ symporter	AR	↑- n	-
<i>DEHAL1</i>	iodine recycling	AR	↑- n	-
<i>Defects of thyroid hormone action</i>				
<i>MCT8</i>	transmembrane T3 transporter	X-linked	↑- n	severe neurological abnormalities
<i>THRB</i>	nuclear thyroid hormone receptor	AD/AR	↑- n	hyperactivity, learning disorder
AD = Autosomal-dominant; AR = autosomal-recessive; GH = growth hormone; n = normal; PRL = prolactin.				

La TSH ne semble pas jouer un rôle dans la migration de la thyroïde mais probablement dans le développement normal de la glande [7].

B. Maturation du système hypothalamo-hypophysaire et thyroïdien fœtal :

La glande thyroïde fœtale est capable de concentrer l'iode et de synthétiser l'iodothyronine à partir de 10 semaines de développement.

Cependant, la production d'hormones thyroïdiennes par la thyroïde fœtale reste limitée jusqu'à 18 à 20 semaines de développement. A ce moment, la captation d'iode des cellules folliculaires thyroïdiennes augmente et la concentration sérique fœtale de T4 (thyroxine) commence à s'accroître.

La concentration de T4 totale et de T4 libre s'accroissent alors progressivement jusqu'aux dernière semaines de la grossesse.

La concentration sérique de T3 (Triiodothyronine) reste basse jusqu'à 30 semaines de développement et s'accroît ensuite en deux phases, une phase prénatale et une phase postnatale.

La fonction thyroïdienne fœtale se développe sous l'influence de la TSH dont la concentration s'accroît dans la deuxième partie de la gestation [7].

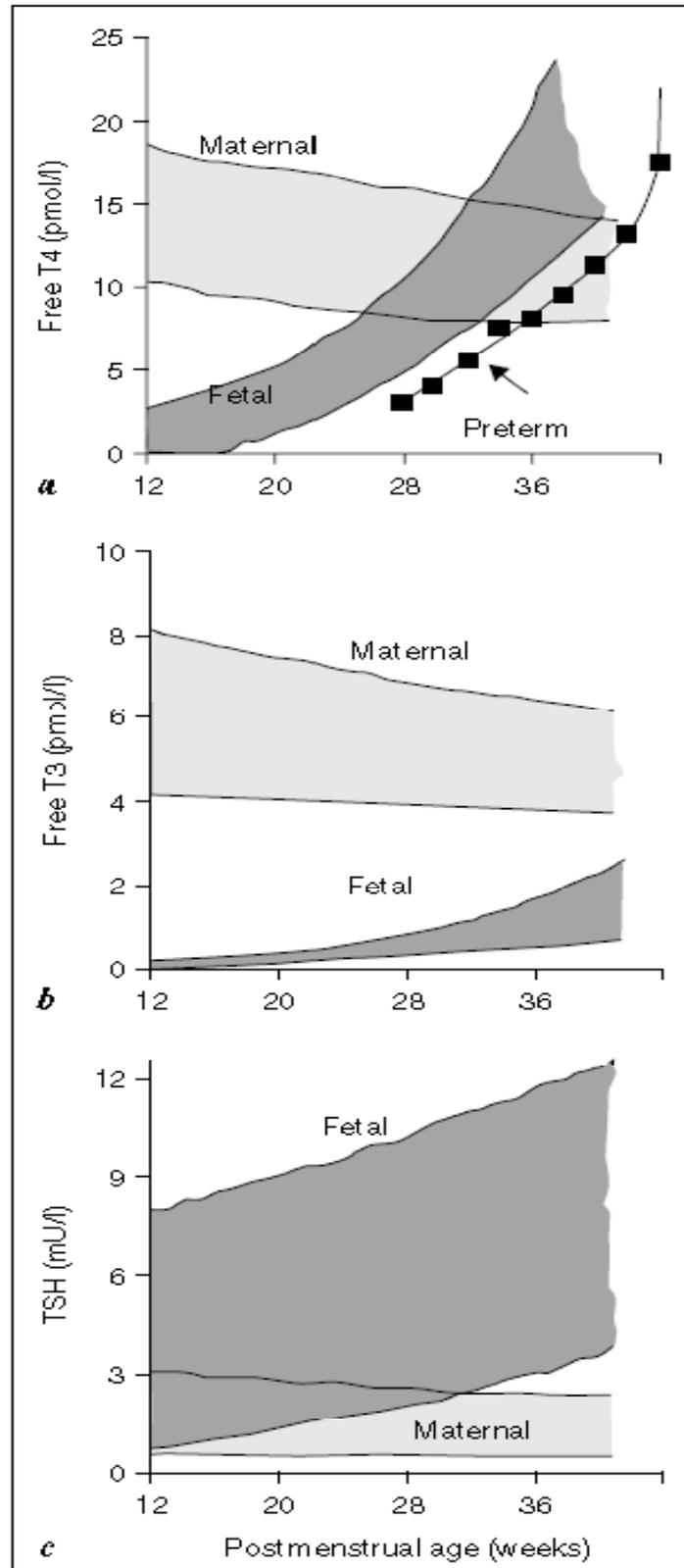


Figure 12: Variations des taux des hormones thyroïdiens à partir de la 12^{ème} SA jusqu'à la naissance obtenus in vivo par cordocentèse[12].

Dans les premières minutes de la vie post natale, la TSH augmente brutalement avec un pic sérique à 30 min de vie. La concentration de la TSH circulante reste ensuite modérément élevée pendant deux à trois jours. On observe également une augmentation des concentrations de T4 et T3.

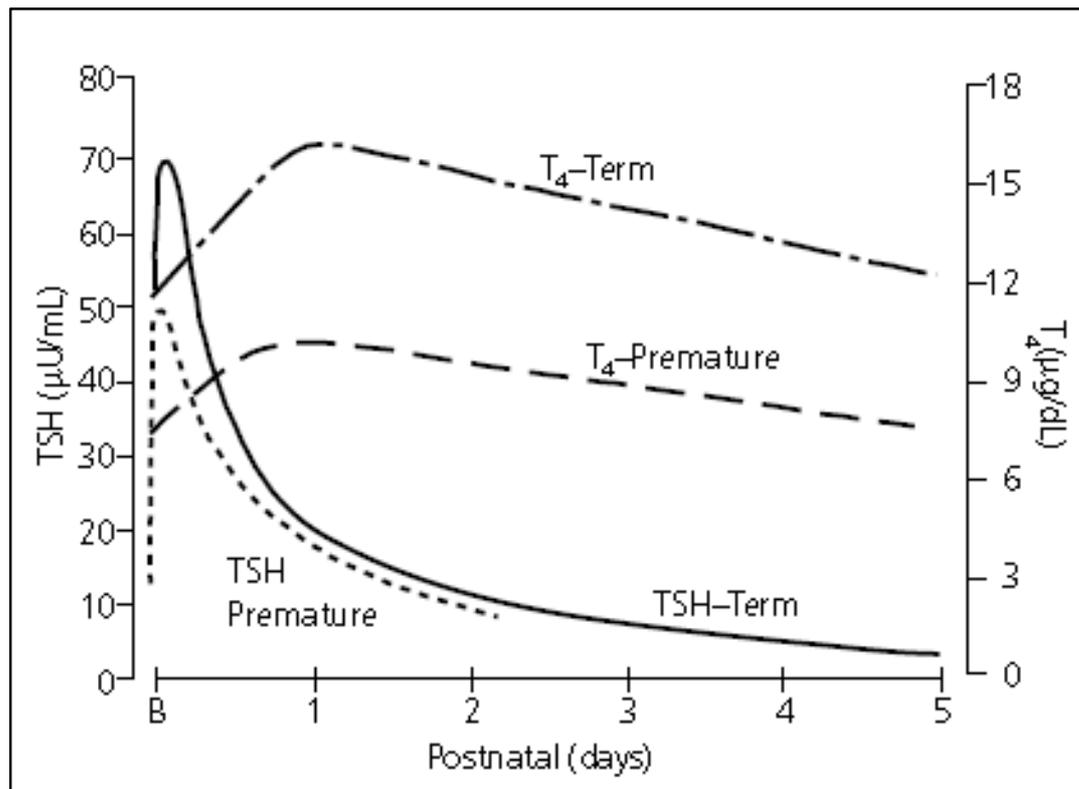


Figure13: variations des concentrations sériques de TSH et T4 chez les nouveau-nés à terme et les prématurés pendant les 5 premiers jours de vie [13].

C. Effets des hormones thyroïdiennes (HT) :

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle important dans la croissance et la morphogenèse.

- Croissance et développement du système nerveux :

Les HT sont indispensables à la croissance normale et à la maturation du système nerveux central.

Les HT ont un rôle fondamental dans la myélinisation des fibres nerveuses, le développement des axones et des dendrites. Un retard de développement du système nerveux central n'est guère rattrapable [6].

- Effets sur différents organes :

L'hyperthyroïdie augmente le débit cardiaque et coronaire, le rythme cardiaque, la contractilité et la vitesse de conduction, le taux d'éjection du ventricule gauche; ces effets ressemblent à ceux des catécholamines et sont atténués par les bêtabloquants. En effet, les HT potentialisent les processus bêta-adrénergiques modulés par l'AMPc. Par contre, elles n'ont que peu ou pas d'effet sur les processus alpha-adrénergiques.

Au niveau musculaire, au cours de l'hypothyroïdie on observe une diminution du nombre de myofibrilles [6].

- Effets métaboliques :
 - Thermogenèse : les HT augmentent la consommation d'oxygène et la production de chaleur par l'organisme [6].
 - Métabolisme glucidique : les HT ont une action hyperglycémiant par accroissement de l'absorption intestinale du et diminution de la glycogénogenèse hépatique. Elles augmentent par ailleurs la consommation cellulaire de glucose [6].
 - Métabolisme protidique : les HT favorisent le catabolisme protidique

qui traduit fonte musculaire avec élévation de la créatininurie au cours de l'hyperthyroïdie [6].

- Métabolisme lipidique : les HT favorisent le catabolisme et la mobilisation des lipides et augmentent l'excrétion biliaire du cholestérol et son excrétion fécale. En hypothyroïdie, l'effet sur l'excrétion fécale est plus diminué que l'effet sur la synthèse du cholestérol, ce qui explique l'hypercholestérolémie [6].
- Métabolisme phosphocalcique : les HT augmentent la synthèse et la résorption osseuses. La densité osseuse diminue au cours de l'hyperthyroïdie, et augmente en hypothyroïdie [6].

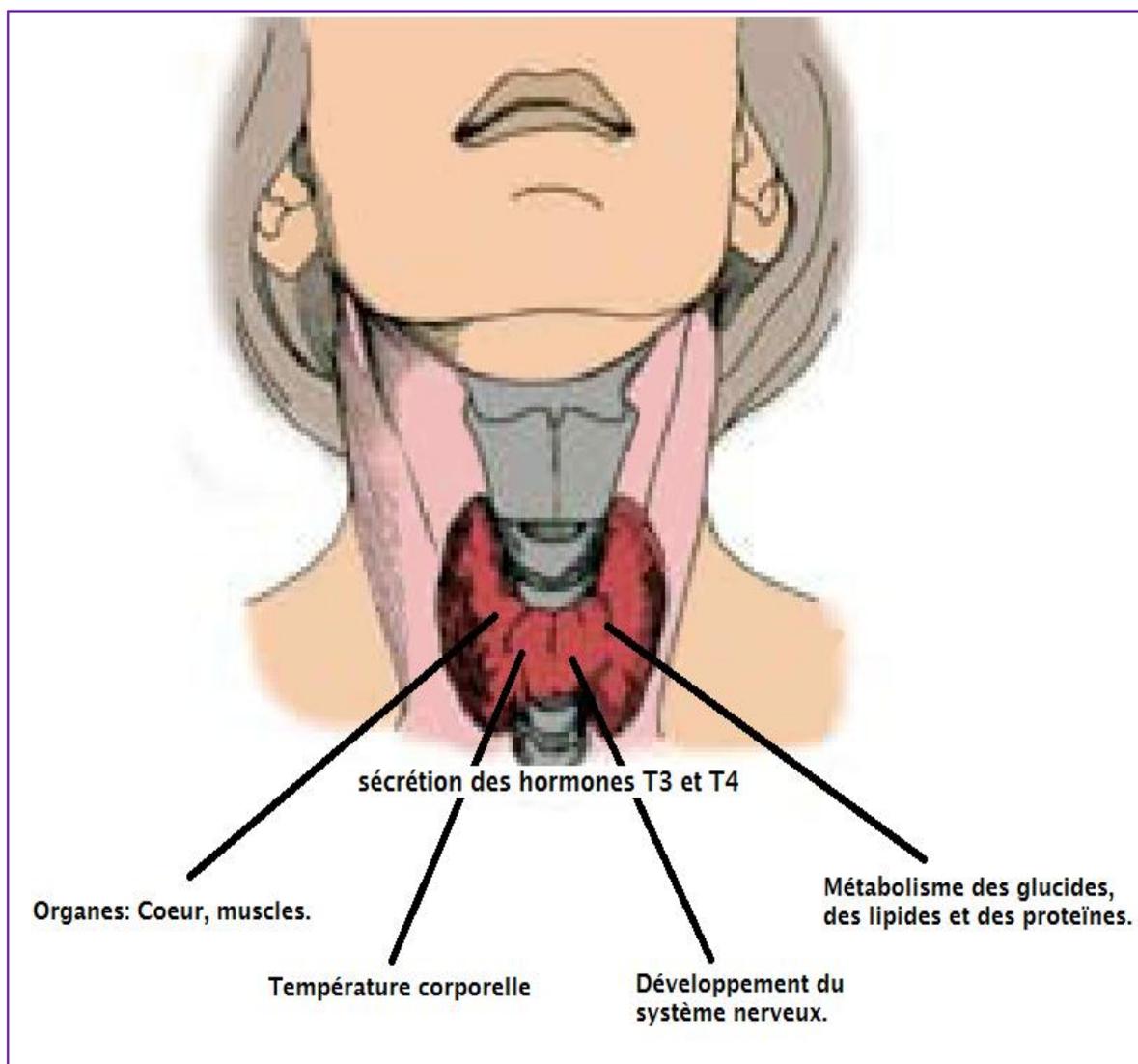


Figure 14 : effets métaboliques des hormones thyroïdiennes [6].

D. Rôle du placenta dans le développement et la fonction de la thyroïde fœtale :

Le placenta est une barrière relative au transfert materno-fœtal d'hormones thyroïdiennes, en conséquence la maturation du système thyroïdien fœtal est relativement indépendante de l'influence maternelle [7]. En effet, la TSH et les hormones thyroïdiennes ne franchissent pas la barrière placentaire, en revanche l'iode, les gammaglobulines comme les anticorps antithyroïdiens, les anticorps bloquants ou stimulants la thyroïde, et certains médicaments tels les antithyroïdiens de synthèse peuvent franchir cette barrière et occasionner des dysthyroïdies transitoires chez le nouveau-né [7].

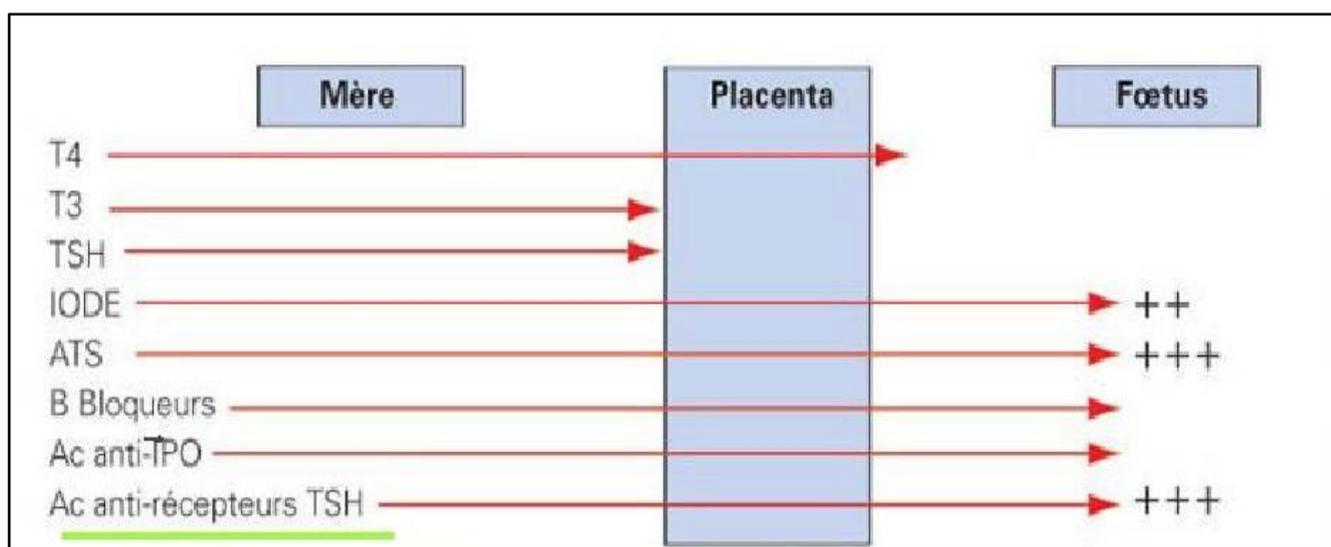


Figure 15 : Perméabilité placentaire aux substances affectant la fonction thyroïdienne
[14].

Ces données indiquent un transfert transplacentaire de T4. Ainsi, le fœtus n'est sous la dépendance que de la T4 maternelle qui permet la production de T3 hormone active dans le tissu cérébral fœtal grâce à la désiodase de type D2 [15].

Il n'y a cependant pas de donnée quantifiant exactement ce transfert de T4 qui est probablement très variable d'un sujet à l'autre [7].

E. Contrôle de la fonction thyroïdienne :

La fonction thyroïdienne est contrôlée à plusieurs niveaux. Le tripeptide hypothalamique thyrotropin-releasing hormone (TRH), produit principalement à partir du noyau paraventriculaire (NPV), stimule la production de thyroid stimulating hormone (TSH) par l'antéhypophyse. À son tour, la TSH stimule la prolifération des cellules folliculaires thyroïdiennes et la production des hormones thyroïdiennes (T3 et T4). En retour, celles-ci inhibent la sécrétion hypothalamique de TRH et hypophysaire de TSH.

D'autres facteurs modulent également la fonction thyroïdienne. Il s'agit par exemple des multiples afférences neuronales qui stimulent ou inhibent la libération de la TRH dans le NPV.

D'autres facteurs agissent directement sur la thyroïde comme les neurotransmetteurs produits par les extrémités axonales des nerfs du système nerveux végétatif, certaines cytokines, qui sont plutôt inhibitrices, ou certains facteurs de croissance.

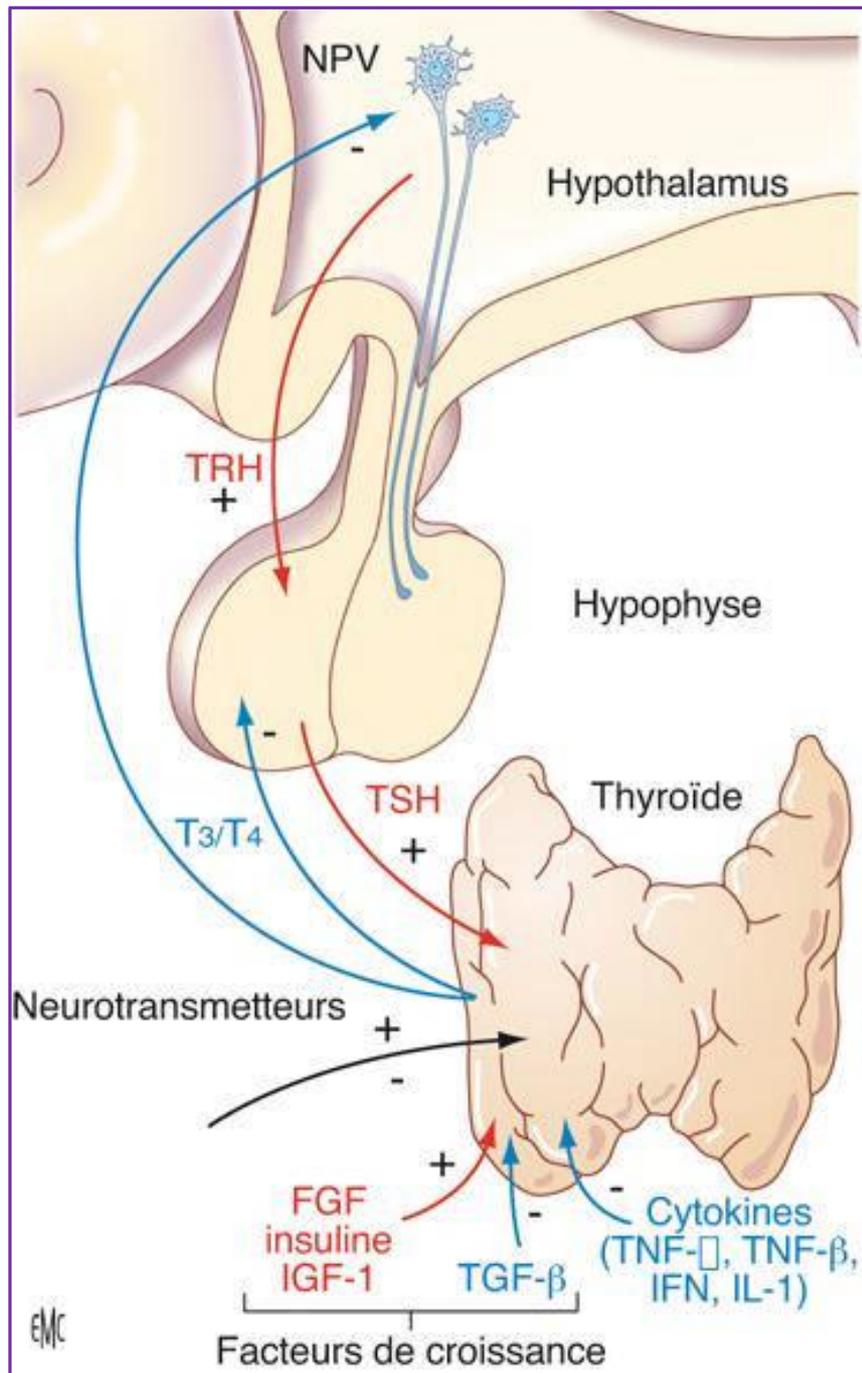


Figure 16 : Contrôle de la fonction thyroïdienne [11].

FGF : fibroblast growth factor ; IFN : interféron ; IGF-1 : insulin-like growth factor ; IL-1 : interleukine 1 ; TGF : transforming growth factor ; TNF : tumor necrosis factor.

F. Etiopathogénie :

La carence en hormones thyroïdiennes agit différemment selon l'âge de l'enfant, elle entrave la multiplication des neuroblastes lors des semaines 8 à 12 post-conceptionnelle, à la naissance, elle minore la multiplication des cellules et des connexions nerveuses, en même temps qu'elle inhibe la croissance staturo-pondérale.

La première multiplication se fait donc sous le contrôle des hormones maternelles, la seconde se faisant ensuite grâce à celles de l'enfant. La carence hormonale entraîne un ralentissement qui touche toutes les fonctions vitales.

L'hypothyroïdie congénitale du nouveau-né est avant tout primitive : 85% dysgénésies thyroïdiennes (ectopies, athyréoses et hypoplasies), les troubles de l'hormonogénèse représentent 15 %.

Plus tard les formes acquises sont avant tout auto-immunes, parfois métaboliques ou lésionnelles [2].

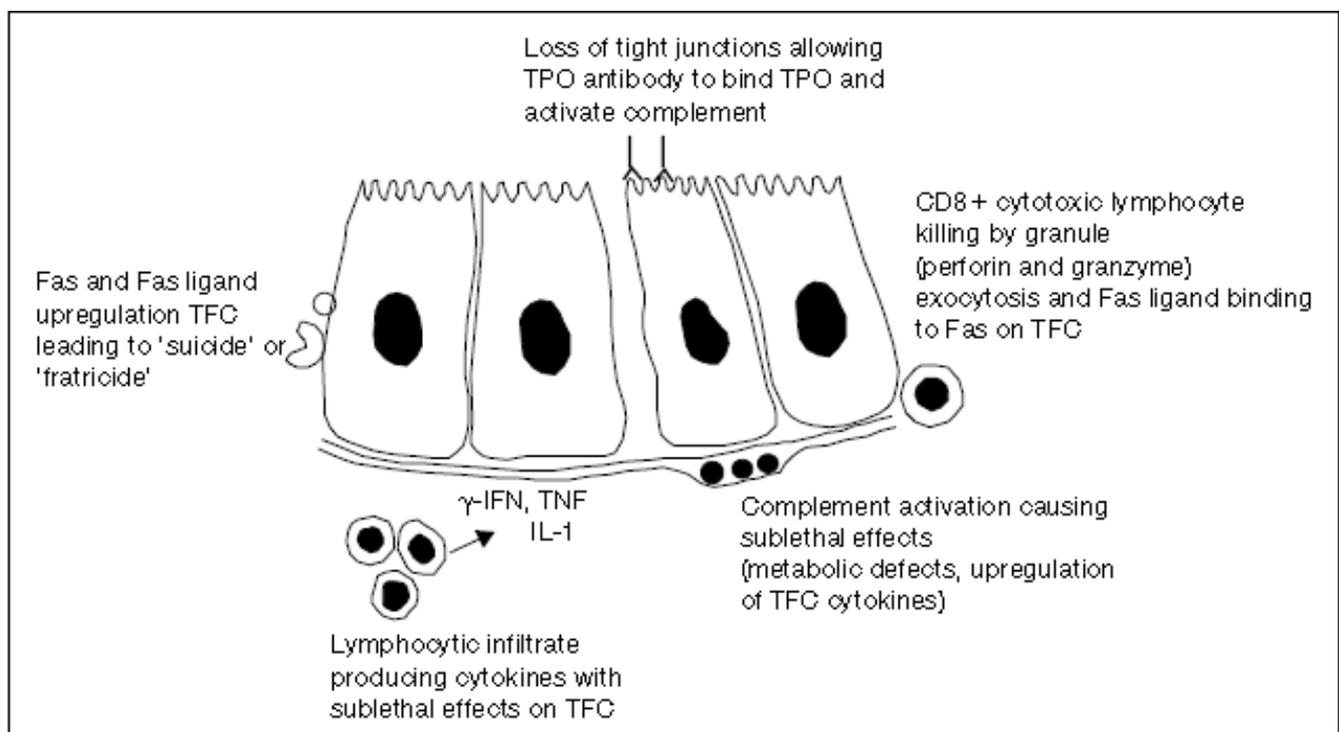


Figure 17 : mécanisme physiopathologique au cours de l'hypothyroïdie auto-immune [12].

IV. Epidémiologie :

Dans ce travail les résultats de notre série concernant la répartition selon le sexe est comparée d'une part aux séries nationales et d'autres parts aux séries internationales.

A. A l'échelle nationale :

La prédominance du sexe féminin retrouvée dans notre série a été signalée dans d'autres séries nationales publiées comme SOUALI.M [16] de Rabat et SADIK.A [17] de Casablanca (1982) ainsi que HOUMADA.M [18] à Fès (2012) qui ont trouvé une prédominance féminine, représentée respectivement par 56% ,65% et 63%. Par contre RHESSALA.A [19] de Casablanca (1985) a trouvé une légère prédominance masculine de l'ordre de 57%.

Toutefois il faut signaler que les séries de SOUALI.M et de RHESSALA.A traitent l'hypothyroïdie congénitale, mais qui incluent que des enfants, ceci peut être expliqué par l'absence d'un dépistage précoce vu l'ancienneté de ces études et le retard du diagnostic chez ces patients.

Tableau 7 : Comparaison des séries selon sexe (séries nationales).

Série	Nombre de cas	Fréquence de Garçon en (%)	Fréquence de Fille en (%)
SOUALI.M	50	44	56
SADIK.A	20	35	65
HOUMADA.M	24	37	63
RHESSALA.A	14	57	43
NOTRE SERIE	28	46	54

B. A l'échelle internationale :

Cette prédominance féminine retrouvée dans notre série est confortée par les résultats trouvés dans d'autres séries, à savoir dans les séries de HOUNDETOUNGAN.G [20] au Cotonou (Benin) et d'OLIVIERI.A [21] basée sur le Registre national Italien des enfants atteint d'HC, dont le pourcentage est respectivement de 51% et 63% pour un sexe ratio M/F respectivement de 0,96 et 0,58 contre 0,87 dans notre série.

Tandis que dans d'autres séries une prédominance masculine est soulevée, comme c'est le cas dans les séries de AMARESH.P [22] au Tirupati en Inde et de RAZAVI.Z [23], menée à l'hôpital de Bissât à Hamadān en Iran où le pourcentage des sujets males approximativement le même, soit de 53% dans les deux séries et un sexe ratio M/F est respectivement de 1,13 et 1,15.

Tableau 8 : Comparaison des séries selon sexe (séries internationales).

Série	Nombre de cas	Fréquence de Garçon en (%)	Fréquence de Fille en (%)
BENIN	35	49	51
ITALIE	3800	37	63
INDE	17	53	47
IRAN	150	53	47
NOTRE SERIE	28	46	54

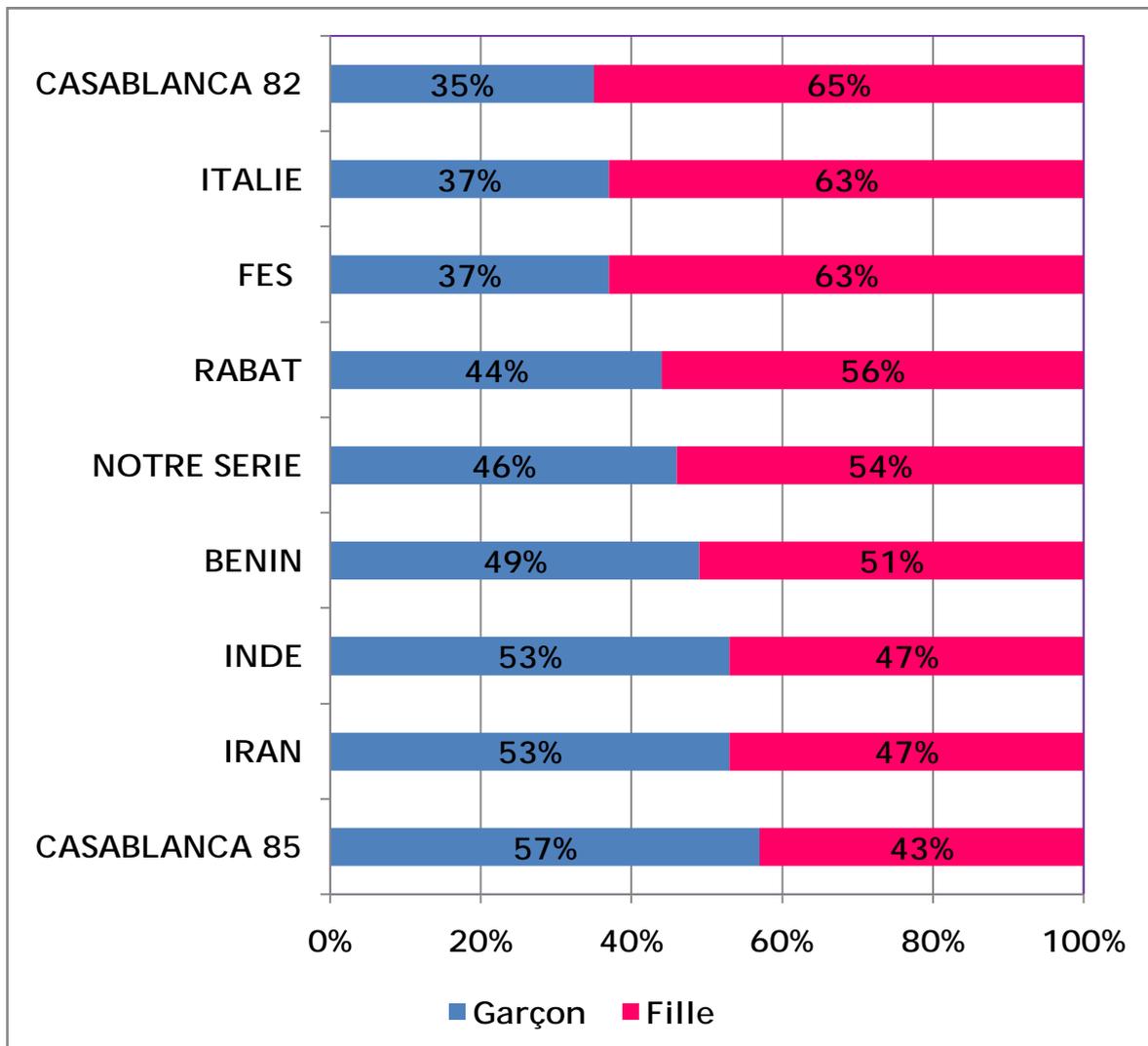


Figure 18 : comparaison de toutes les séries selon le sexe.

V. Les antécédents :

A. Consanguinité :

L'hypothyroïdie congénitale est une pathologie dont la prévalence variée d'un pays à un autre et semblerait que certaines ethnies soient plus touchées que d'autres.

En effet, des études menées dans ce sens comme celle entreprise par ROSENTHAL et al [24] au nord-ouest du Royaume-Uni sur différentes races, nationalités et minorités, spécialement musulmanes et asiatiques a prouvé que la prévalence de l'HC est plus élevée dans ces groupes par rapport à la population générale. Cette différence significative peut être expliquée par la consanguinité parentale fréquente dans ces groupes que d'autres. Une étude menée par SACK.J et al [25], a montré à son tour que l'incidence de l'HC est plus élevée chez les familles arabes que dans le reste des pays industrialisés, due probablement au haut degré de consanguinité chez la population arabe.

Dans notre étude le taux de consanguinité retrouvé est de 32% ; pourcentage qui s'accorde parfaitement avec celui de HASHEMIPOUR.M[26] qui a trouvé un taux égal à 31,14% chez la population d'Ispahan en Iran , son étude a montré qu'effectivement l'HC est 1,5 fois plus fréquente chez les nouveau-nés issus de mariages consanguins que les nouveau-nés de mariages non consanguins. Tandis que ce taux est de 25% dans la série de HOUMADA.M [18].

B. Age maternel :

Plusieurs études s'accordent pour dire que l'âge maternel avancé est un facteur de risque de l'HC et que son incidence est plus élevée chez les nouveau-nés issus de mères âgées de plus de 39 ans.

En effet HARRIS & PASS [27] ont trouvé une incidence de l'HC de 1 /1328 chez les enfants de mères âgées de plus de 39 ans, alors que son incidence chez ceux de mères de moins de 20 ans est de 1/1765.

Cependant notre étude a montré que la plupart de nos cas sont issus de mères jeunes, soit 85,7% des mamans font parties de la tranche d'âge comprise entre 20 et 39 ans, avec une moyenne d'âge de 28,14 ans. RAZAVI.Z [23] fait le même constat avec une moyenne d'âge maternel de 25 ans.

C. Etude de la grossesse :

1) Terme de naissance :

Plusieurs auteurs ont signalé une incidence plus élevée de l'HC chez les prématurés que chez les nouveau-nés à terme. Il n'est pas clair pour autant que l'HC la plus fréquente chez les prématurés soit permanente ou transitoire, néanmoins l'augmentation de l'incidence de la prématurité ces vingt dernières années peut expliquer l'ascension de cette incidence auprès des prématurés [28].

D'autres études ont montré une incidence de l'HC jusqu'à sept fois plus élevée chez les nouveau-nés post matures que chez les nouveau-né à terme [29].

Pour notre part, les prématurés constituent 11% des cas dans notre série alors que dans la littérature, des taux moins élevés ont été rapportés soit par exemple 2,3% dans la série de DALILI.S [29].

L'incidence de l'HC chez nos prématurés est cependant moins élevée que chez les nouveau-nés à terme (0,76% chez les prématurés contre 2,17% pour ceux nés à terme), cette discordance avec la littérature peut être expliquée par un taux faible des prématurés au sein de notre série.

2) Voie d'accouchement :

Selon la littérature la voie d'accouchement n'a aucune incidence sur l'HC, mais il a été constaté par certains auteurs que le taux de naissance par césarienne est plus élevé chez les nouveau-nés atteints de CH que d'autres.

En effet, DALILI.S [29] a trouvé un taux de césarienne de 62,4% dans sa série, alors que notre série ne compte que 21%.

D. Poids de naissance :

Certains auteurs affirment que l'incidence de l'HC est plus marquée chez les nouveau-nés hypotrophes que dans la population normale.

Dans notre série le poids moyen est de 3146,43g, J.ALM [30] quant à lui a trouvé un poids moyen de 3530g.

Nos nouveau-nés hypotrophes constituent 11% des cas, alors que DALILI.S [29] compte 31,7% d'hypotrophes dans sa série.

Les nouveau-nés macrosomes sont plus nombreux dans notre série que dans celle de DALILI.S [29] avec des fréquences respectives de 21% contre 7,2%.

VI. Signes cliniques :

Dans le cas de l'hypothyroïdie congénitale, les symptômes ne sont pas spécifiques et sont souvent absents chez de nombreux patients dans la période néonatale et la petite enfance. Par conséquent, il est difficile d'identifier cette maladie à partir des symptômes cliniques dans son stade précoce, elle est ainsi souvent sous diagnostiquée. Ces patients se présentent en consultation à un âge avancé pour divers motifs, le plus souvent pour un retard psychomoteur. En effet, on se basant uniquement sur les données cliniques, le syndrome est reconnu chez seulement 10% des nourrissons dans le premier mois, 35% pendant les trois premiers mois, 70% la première année et de 100% à l'âge de 3-4 ans [31].

Les signes et les symptômes de l'hypothyroïdie congénitale varient en fonction de la cause, la gravité et la durée de la carence en hormones thyroïdiennes en période prénatales [32].

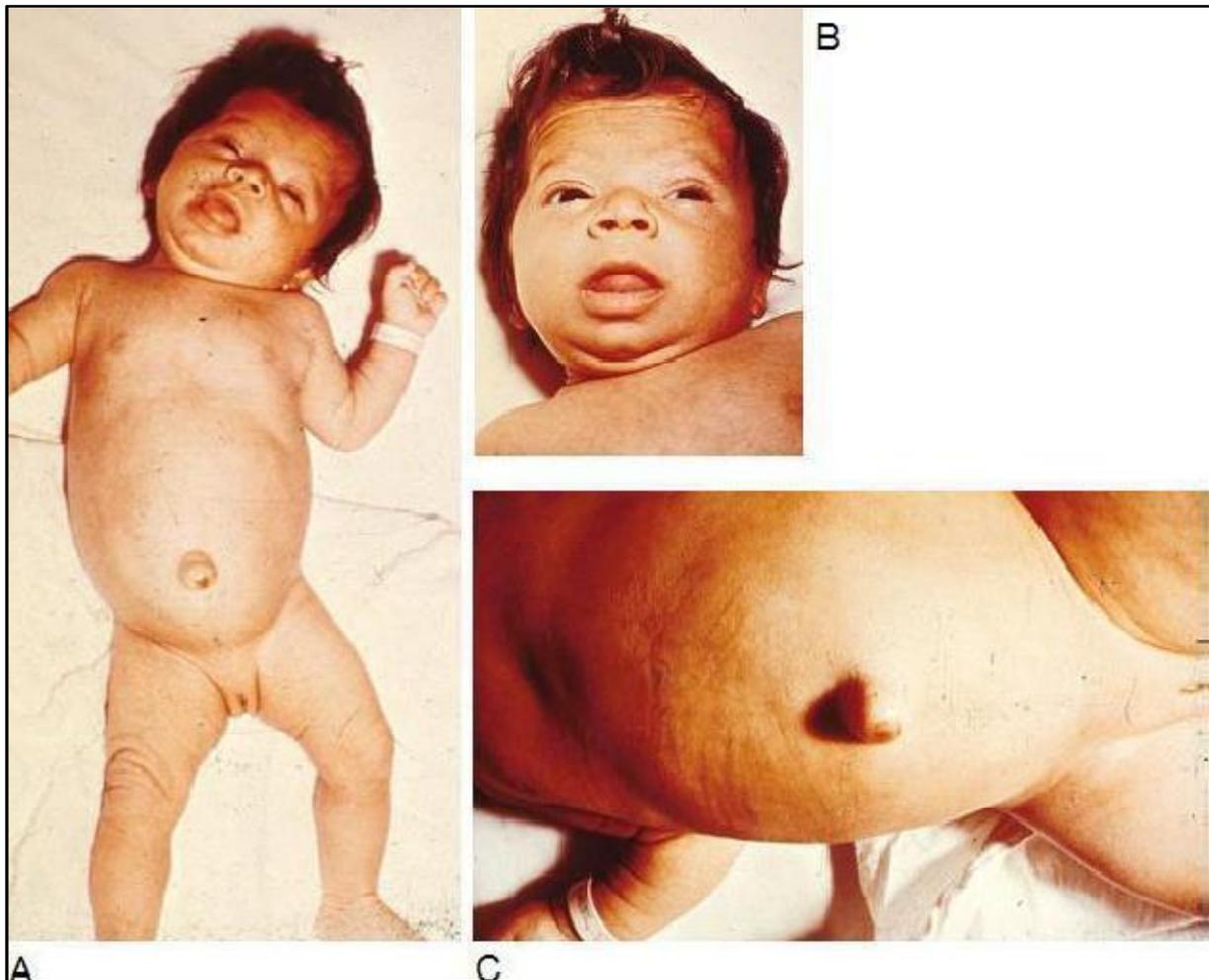


Photo 6 : Aspect général d'un nourrisson de 3 mois atteint d'hypothyroïdie congénitale non traitée [28].

A : Nourrisson de 3 mois avec une posture hypotonique.

B : même nourrisson présentant un myxœdème et Macroglossie.

C : image montrant un abdomen distendu et une hernie ombilicale.

Malgré la non spécificité des signes cliniques rencontrés dans les premières semaines de vie ; c'est leur association à des degrés divers qui permet d'évoquer le diagnostic chez le nouveau-né :

- L'ictère néonatal prolongé : persistant au-delà du 10^{ème} jour de vie, souvent jugé banal, car il apparaît après un intervalle libre. C'est un ictère non cholestatique à bilirubine non conjuguée [33]. Il semble que le mécanisme de l'ictère est lié à un retard de maturation de l'activité de la bilirubine glucuronosyltrasférase [34].

NAJATI et al ont mené une étude pour préciser l'étiologie de l'ictère néonatal prolongé, l'hypothyroïdie a été retrouvée dans 4% des cas [35].

Ce signe est rapporté par RHESSAL.A [19], HOUMADA.A [18] ET J.ALM [30] avec une fréquence respective de 21%, 26% et 59%.

Dans notre série l'ictère néonatal est rapporté avec une fréquence de 26%.

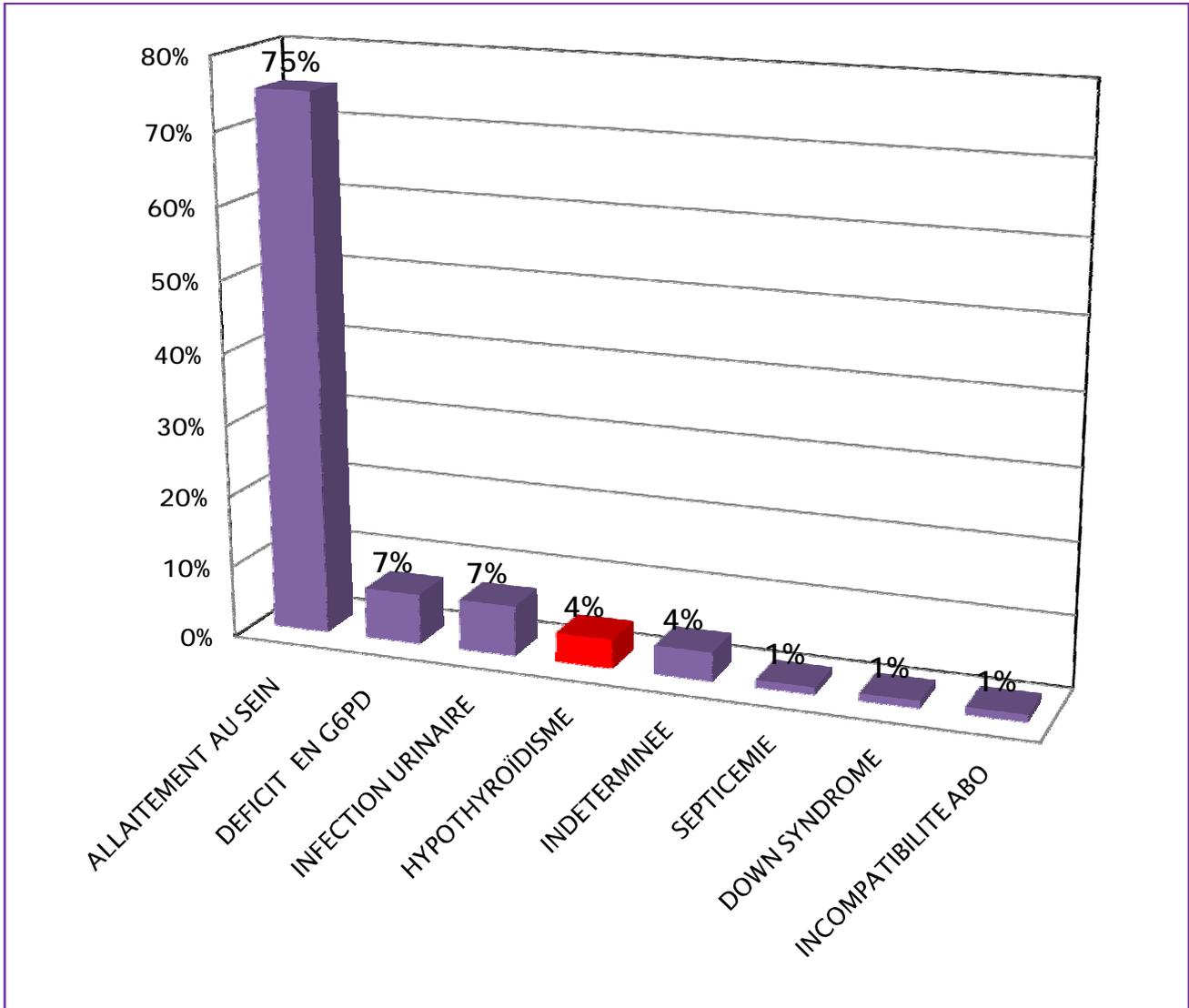


Figure 19: Les étiologies des ictères néonataux prolongés chez 100 nouveau-nés en pourcentage [35].

- Les nouveau-nés de notre série sont souvent hypotoniques, et la gesticulation spontanée est pauvre. En effet ceci est noté chez 54% de nos malades, HOUMADA.A [18] et J.ALM [30] ont trouvé des taux plus bas soit respectivement de 9% et 3%.
- L'hypothermie néonatale : son incidence dans la littérature est variable, 40% selon SADIK.A [17], 28% selon RHESSALA.A [19], 10 % selon SOUALI.M [16], 3% selon HOUMADA.A [18] et J.ALM [30]. Dans notre étude elle est constatée avec une fréquence de 46%.
- Un état de léthargie apparente est retrouvé chez 36% de nos patients, en générale se sont des nouveau-nés calmes, somnolent et ne réclament pas le biberon. Dans les autres séries les taux retrouvés était de 44% pour HOUMADA.A, 34% pour J.ALM, 30% pour SADIK.A et enfin 21% pour RHESSALA.A.
- Une difficulté alimentaire en rapport avec une faible succion et un trouble de la déglutition a été signalée chez 29% de nos patients contre 35% chez J.ALM [30].
- Une peau sèche, froide et marbré, en rapport avec une circulation sanguine diminuée [31] est retrouvée chez 18% des cas, aussi bien dans notre série que dans celle de J.ALM.
- Une fontanelle antérieure anormalement perméable a été retrouvée chez 14% des cas dans notre série contre 3% dans la série de HOUMADA.A.
- La hernie ombilicale, souvent associée à un abdomen étalé, est signalée chez seulement 7% de nos cas contre 38% pour HOUMADA.A, 32% pour J.ALM et 21% pour RHESSALA.A.

- Le visage infiltré ou le myxœdème est un signe caractéristique de l'hypothyroïdie, il est noté avec une fréquence de 44 % selon HOUMADA.A, de 43% selon RHESSALA.A, et 6 % seulement chez J.ALM, tandis que dans notre série il est retrouvé chez 21% de nos patients.
- La Macroglossie est retrouvé dans notre série à une fréquence égale à 21%, contre une fréquence de 25% rapportée par J ALM et al.

Tableau 9: répartition des signes cliniques des nouveau-nés selon les études.

SIGNES	SADIK.A	RHESSALA.A	HOUMADA.A	J ALM et al.	Notre série
Hypotonie	?	?	9%	3%	54%
Hypothermie	40%	28%	3%	3%	46%
Ictère néonatale	?	21%	26%	59%	32%
Léthargie	30%	21%	44%	34%	32%
Difficulté alimentaire	?	?	?	35%	29%
Myxœdème	?	43%	44%	6%	21%
Macroglossie	?	?	?	25%	21%
Peau sèche	?	?	?	18%	18%
Fontanelle antérieure large	?	36%	44%	?	14%
Hernie ombilicale	0%	21%	38%	32%	7%

VII. Biologie :

A. Les hormones thyroïdiennes :

La production hormonale de la glande thyroïde est composée pour 80 % par la thyroxine (T₄) et pour 20 % par la triiodothyronine (T₃). Dans le sérum, l'origine de la T₄ est uniquement thyroïdienne, alors que 80 % de la T₃ provient d'une désiodation de la T₄ en périphérie. La T₃ est un moins bon reflet que la T₄ du fonctionnement de la thyroïde [36].

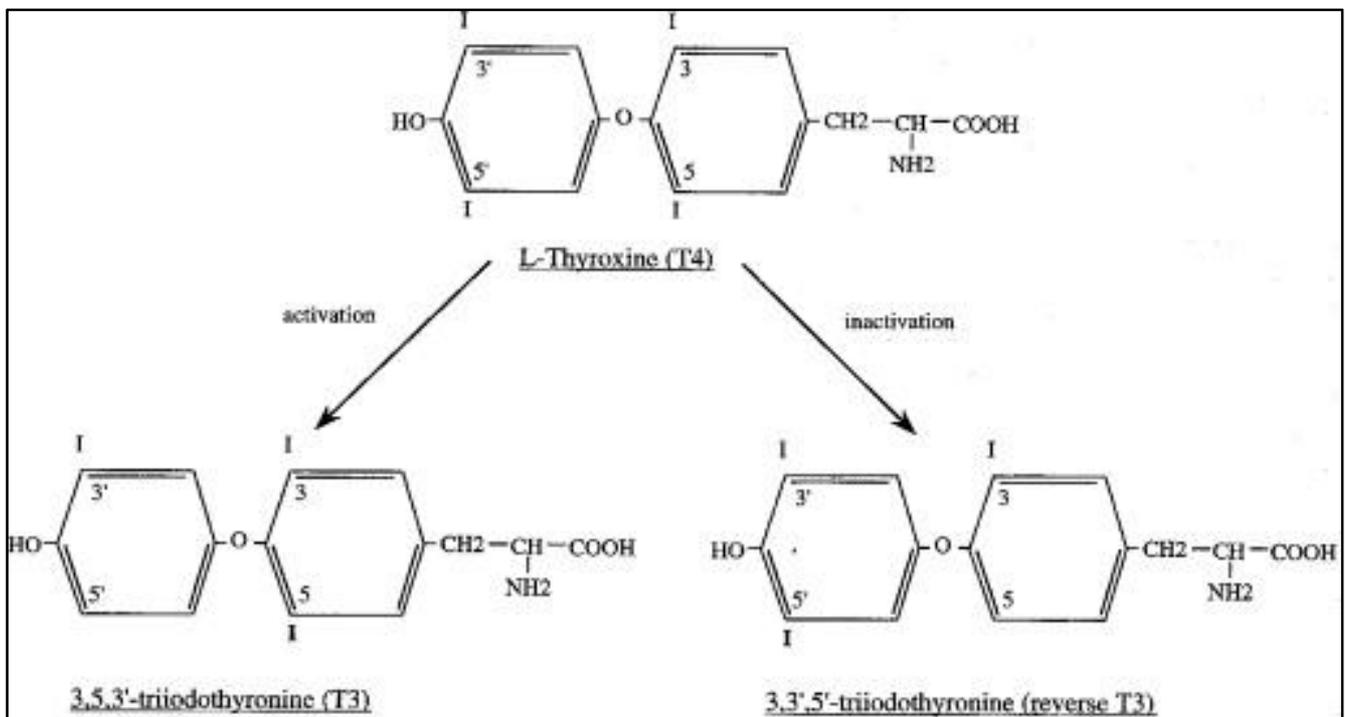


Figure 20 : Métabolisme des hormones thyroïdiennes [37].

Les structures représentées sont celles de la thyroxine (T₄), dont une partie est transformée en 5'-désiodation à la forme active de l'hormone thyroïdienne T₃, et l'autre partie est transformée en 5'-désiodation de l'isomère inactif de T₃ ou reverse-T₃.

Dans le sérum seulement 0,02 % de la T4 et 0,3 % de la T3 existe sous forme libre, le reste est lié aux protéines de transport [36].

Le dosage de la fraction libre de T4 (FT4) et de T3 (FT3) a supplanté celui des hormones totales (libres + liées) en raison d'une meilleure sensibilité et spécificité diagnostiques [36].

Valeurs normales [38] :

- FT4 (T4 libre) : 9,5 à 25 pmol/L (7,4 à 19,4 ng/L).
- FT3 (T3 libre) : 3 à 9 pmol/L (2 à 6 ng/L).

Dans notre série, la FT3 et la FT4 sont dosées chez 3 patients seulement, les taux retrouvés étaient tous normaux.

Dans la série de HOUMADA.A [18] la FT3 est dosée chez 11 malades, tandis que la FT4 est dosée chez 9 autres. Les taux retrouvés étaient tous inférieurs à la valeur normale, soit inférieur à 3 pmol/L pour la FT3 et inférieur à 9 pmol/L pour la FT4.

Dans les séries de SOUALI.M, SADIK.A, RHESSALA.A et J.ALM, les dosages réalisés sont ceux de la triiodothyronine (T3) totale et de la thyroxine (T4) totale.

B. TSH (thyroid stimulating hormone) :

La TSH est l'une des quatre hormones glycoprotéiques produites par l'antéhypophyse. Elle est constituée de deux sous-unités α et β : la sous-unité α est commune aux autres hormones hypophysaires (lutropine LH, follitropine FSH et choriogonadotropine HCG), la sous-unité β porte l'information spécifique déterminant la liaison au récepteur et l'expression de l'activité biologique hormonale [23].

La thyroïdostimuline ou TSH (thyroid stimulating hormone) est le troisième paramètre majeur dans l'exploration thyroïdienne, la sensibilité de son dosage a connu une amélioration progressive [40]:

Tableau 10 : la sensibilité du dosage de la TSH au fil du temps

Génération	Sensibilité
1ère	0,5 mUI/L
2ème	0,1 - 0,2 mUI/L
3ème	0,01 - 0,03 mUI/L
4ème	0,001 mUI/L

Les dosages actuellement utilisés en routine sont ceux de 2ème et de 3ème Génération [40].

– Les valeurs normales de la TSH : 0,2 à 4 mUI/L [38].

Dans notre série la TSH est dosée chez tous les malades, son taux est toujours supérieur à 4,2 mUI/L, avec une moyenne de 65,54 mUI/L.

Dans la série de SADIK.A [17] ces dosages sont supérieures aux valeurs normaux dans seulement 72% des cas, alors que la série de RHESSALA.A [19], de HOUMADA.A [18] et de J.ALM [30] rapportent que tous les malades ont un taux supérieure à la limite supérieure de la normale.

C. Les variations physiologiques :

Les hormones thyroïdiennes ont des propriétés pléiotropes actives très tôt dans la vie extra-utérine. Elles interviennent dans la régulation cardiovasculaire, le métabolisme de base, les fonctions digestives mais surtout dans le développement neurosensoriel. Pendant la vie intra-utérine, la régulation thyroïdienne est assurée par le fœtus (dont le rôle augmente avec l'âge gestationnel) et le placenta, à la fois grâce à ses propriétés endocrines propres et parce qu'il est perméable à la thyroxine libre (FT4) maternelle [41].

1) Chez le nouveau-né à terme :

A la naissance, les nouveau-nés à termes présentent un pic de FT4 et de TSH dans les premières heures de vie, suite à l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il est probable que les propriétés des hormones thyroïdiennes sur le système cardiovasculaire et respiratoire participent à la bonne adaptation du nouveau-né à la vie extra-utérine [42].

Les valeurs normales sont les suivantes :

- la TSH dans le cordon est d'environ 10 mUI/L, puis s'élève et passe par un maximum (80 à 90 mUI/L) à 30-60 min et revient à la normale vers j3-j4 (d'où la date optimale du dépistage de l'hypothyroïdie, à j5) [38].
- la concentration de T4 libre dans le cordon est semblable aux valeurs normales de l'adulte. Puis, sous l'influence du pic de TSH, elle s'élève environ d'un facteur 2 à 5, atteint un maximum vers 24 heures, et revient à la normale en 2 ou 3 semaines [38].
- la concentration de T3 libre dans le cordon est plus basse que les valeurs normales de l'adulte ; puis elle s'élève, sous l'influence du pic de TSH et de la désiodation de T4, d'un facteur de 4 à 6 environ, atteint un maximum vers 24 heures, et revient en quelques jours à une valeur

supérieure aux valeurs normales de l'adulte [38].

2) Chez le prématuré :

Chez le prématuré inférieur à 32 semaine d'aménorrhée (SA), les taux de FT4 et de TSH au cordon sont similaires à ceux des nouveau-nés à terme mais on ne trouve pas le pic de FT4 et de TSH qui suit la naissance [43]. Il existe même une diminution des taux de FT4 avec un nadir au 7^{ème} jour de vie [44]. Ces taux bas de FT4 s'accompagnent de taux de TSH normaux ou bas et se normalisent spontanément après 6 à 8 semaines de vie [45]. C'est la définition de l'entité biologique dite d'« hypothyroxinémie transitoire du prématuré », qui selon certains auteurs serait impliquée dans la morbi-mortalité notamment neurologique, mais probablement cardiovasculaire et pulmonaire des grands prématurés [42].

3) Chez l'enfant et l'adulte :

La T4 et la TSH se modifient peu avec l'âge. En revanche, la T3 est plus élevée chez l'enfant, dépassant la limite supérieure de la normale de l'adulte, et diminue progressivement avec l'âge, pour atteindre les valeurs normales chez l'adulte [38].

4) Nycthémère :

Les variations concernent surtout la TSH, qui présente un maximum entre 1 h et 2 h du matin [38].

VIII. Imagerie :

A. La radiographie du squelette du pied et du genou :

montre l'absence des points d'ossification épiphysaire fémoral inférieur (Béclard) et tibial supérieur (Todd) (Photo 3) ce qui oriente vers un début prénatal de l'hypothyroïdie [46] et un plus grand risque de retard de développement psychomoteur [2].

Le retard de la maturation osseuse est pratiquement constant et intense : les points fémoraux inférieurs et tibiaux supérieurs normalement présents chez le nouveau-né à terme sont absents ou fragmentés. Cette dysgénésie épiphysaire est pratiquement pathognomonique. Bilatérale et symétrique, elle affecte les points d'ossification des extrémités fertiles des os longs, et surtout les petits os du carpe et du tarse (cuboïde avec aspect en cocarde).

Ce sont les seules radios demandées aujourd'hui chez les nouveaux-nés dépistés [85].

Dans notre série et dans la série de RHESSAL.A [19] et de HOUMADA.A [18], aucun patient n'a bénéficié d'une radiographie du squelette du pied et du genou.

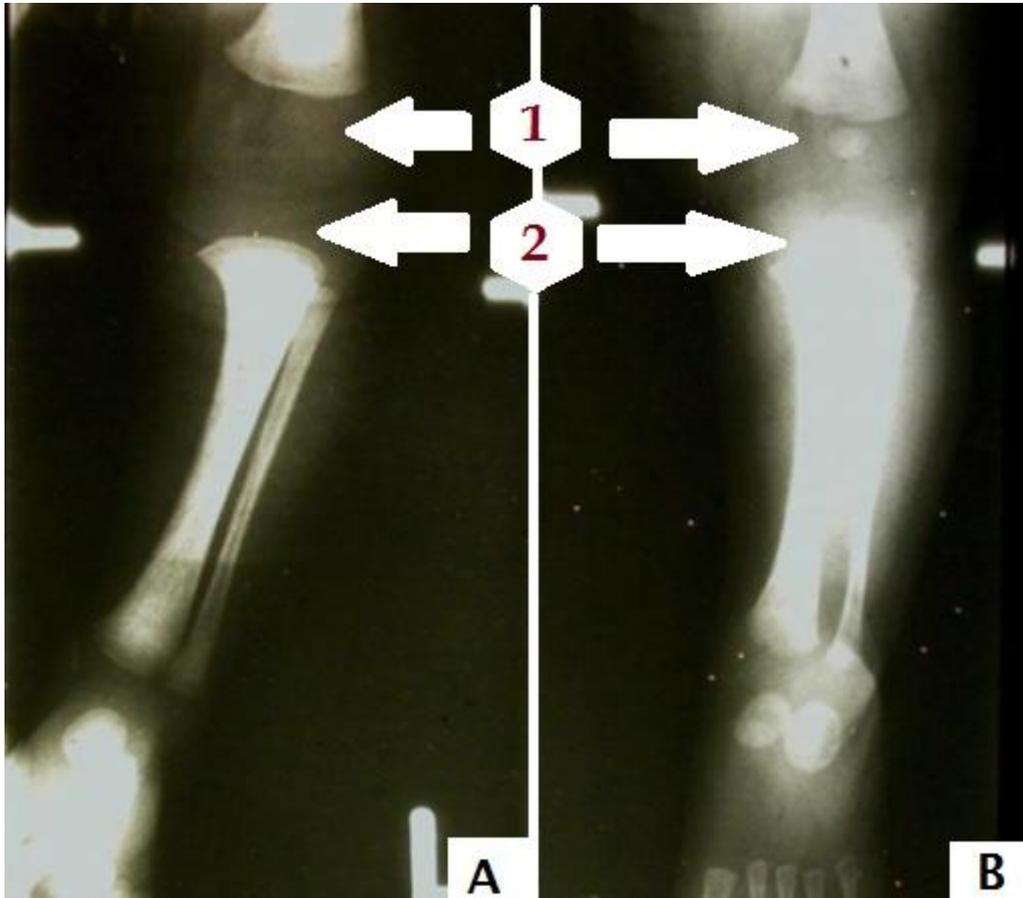


Photo 7 : comparaison de radiographie de membre inférieur gauche d'un nourrisson malade et un autre sain [28].

A : radiographie d'un nourrisson atteint d'hypothyroïdie congénitale montrant l'absence des points d'ossification au niveau de l'extrémité inférieure fémorale(1) et tibial supérieure(2). Par rapport à B : radiographie normal d'un nourrisson sain.

B. L'échographie cervicale :

La situation superficielle et la faible taille de la glande thyroïde en font un organe idéal pour une exploration par les ultrasons [47].

Grâce aux appareils à haute définition, l'imagerie de la glande peut visualiser des structures de taille millimétrique [47].

La formation de l'échographiste, l'expérience et les performances techniques de l'appareil sont décisives dans la qualité de réalisation et d'interprétation de l'examen [47].

Les images obtenues sont cependant difficilement interprétables par le clinicien, qui doit faire confiance à l'interprétation fournie.

L'échographie thyroïdienne est le meilleur examen pour apprécier la taille et le volume de la glande en relevant les mesures transversales et longitudinales de chaque lobe et de l'isthme [47].

Cet examen s'est imposé depuis deux décennies comme l'examen morphologique de référence. Facilement accessible, il explore dans un même temps la thyroïde et les structures adjacentes notamment les chaînes ganglionnaires [47].

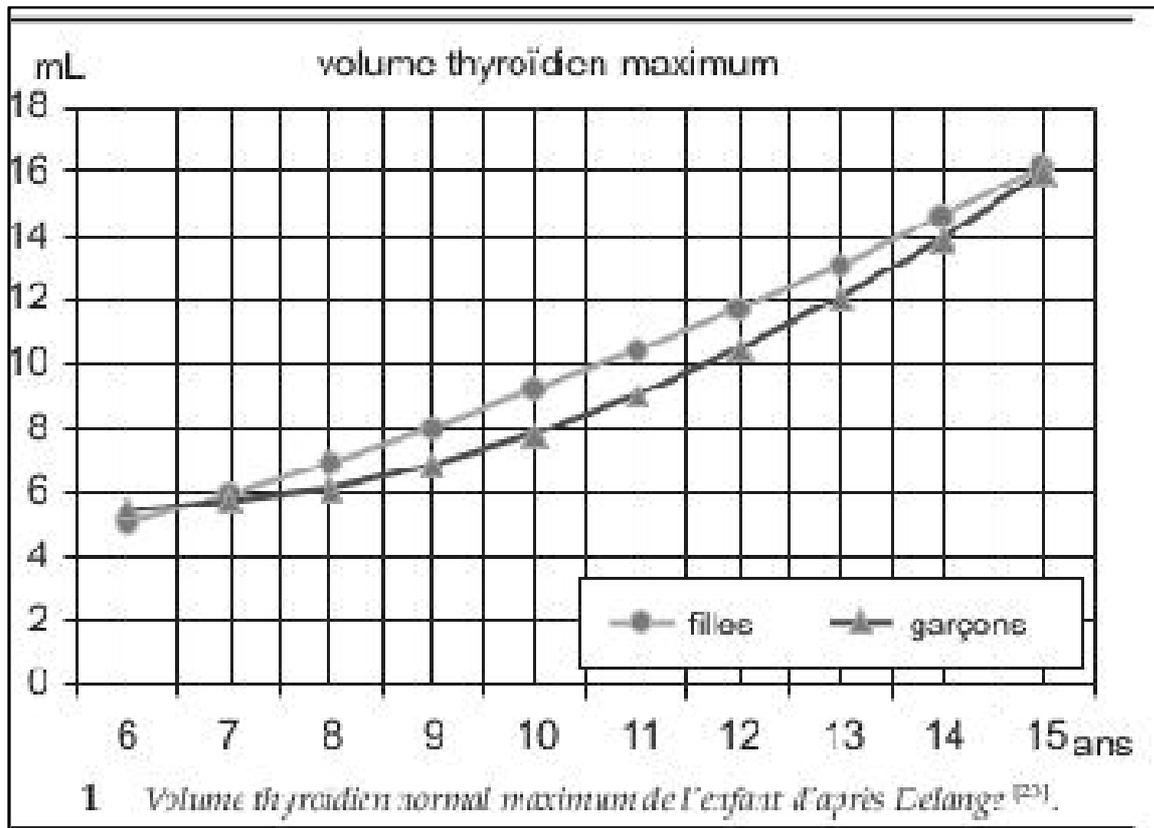


Figure 21 : le volume thyroïdien normal maximum de l'enfant en fonction de l'âge [48].

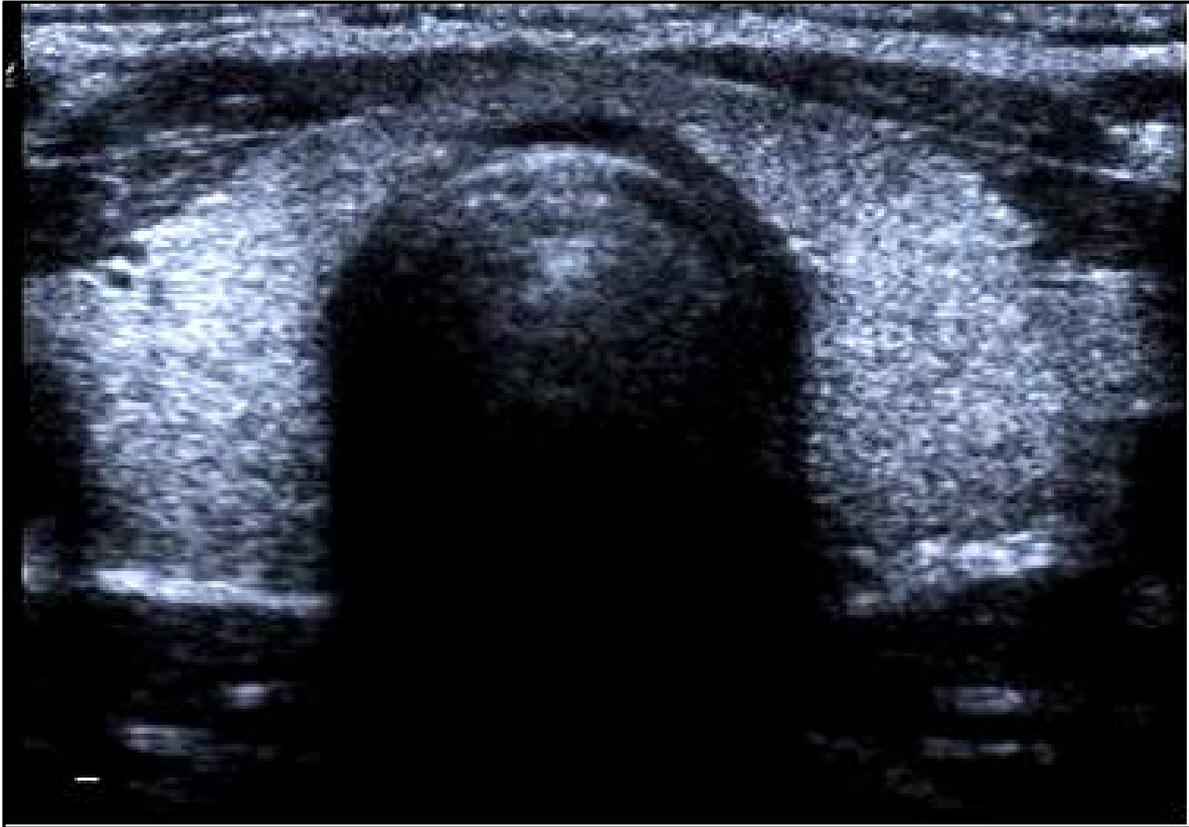


Photo 8: Échographie thyroïdienne normale d'échogénicité homogène [48].

L'échographie a beaucoup d'intérêt en cas de :

- Goitre : correspond à une hypertrophie de la thyroïde. Classiquement, la hauteur d'un lobe est supérieure à 60 mm et son épaisseur est supérieure à 20 mm. Dans le goitre multi nodulaire, l'échographie permet de dénombrer les nodules et de sélectionner le ou les nodules ayant des caractéristiques suspectes, elle permet surveillance de la croissance d'un ou plusieurs de ces nodules. Dans notre série un seul cas présente un goitre modéré homogène hyper vascularisé au Doppler sans ADP. Tandis que chez un autre le corps thyroïdien est légèrement augmenté de volume homogène avec ADP latéro-cervicales.
- Dans les troubles de l'hormonogénèse la glande peut être en place et d'aspect échographique normal, dans notre série ceci est observé chez 7 de nos patients.
- Dans la dysgénésie thyroïdienne cause de l'hypothyroïdie congénitale permanente primaire, la glande thyroïdienne peut être hypoplasique homogène normo vascularisé au Doppler comme c'est le cas chez deux de nos malades (observation N°18 et N°20). Dans l'agénésie ou l'ectopie thyroïdienne on note une absence de visualisation de corps thyroïde dans la loge thyroïdienne. Ceci est noté dans notre série chez un seul cas (observation N°7).

C. La scintigraphie :

Utilisée depuis plus de 50 ans, la scintigraphie est une technique d'imagerie reproductible, fondée sur la capacité de la thyroïde à capter des traceurs isotopiques (Iode 123, Technetium 99) émettant des rayonnements gamma détectés par une gamma-caméra, permettant ainsi de dresser une cartographie du parenchyme thyroïdien et de ses lésions en fonction de leur aptitude à fixer ou non le traceur.

Elle fournit donc des renseignements à la fois morphologiques et fonctionnels.

Dans l'hypothyroïdie congénitale, la scintigraphie à l'iode 123 réalisable chez le petit enfant précise la nature d'une dysgénésie thyroïdienne (athyréose, thyroïde ectopique ou hypoplasique).

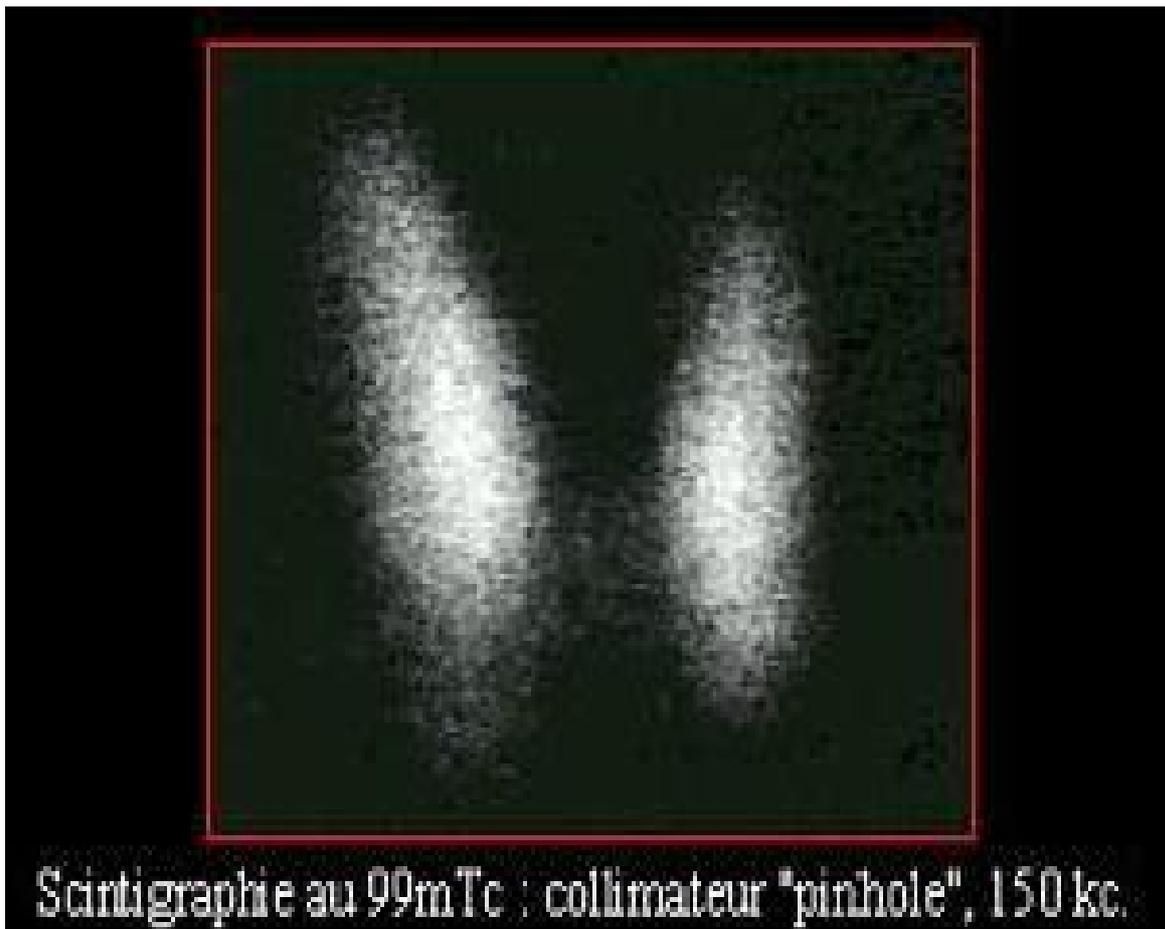


Photo 9 : Aspect scintigraphie normal de thyroïde.



Photo 10 : Une Scintigraphie qui montre la présence d'une image en regard de la cavité buccale fixant le traceur et correspondant à une ectopie thyroïdienne [49].

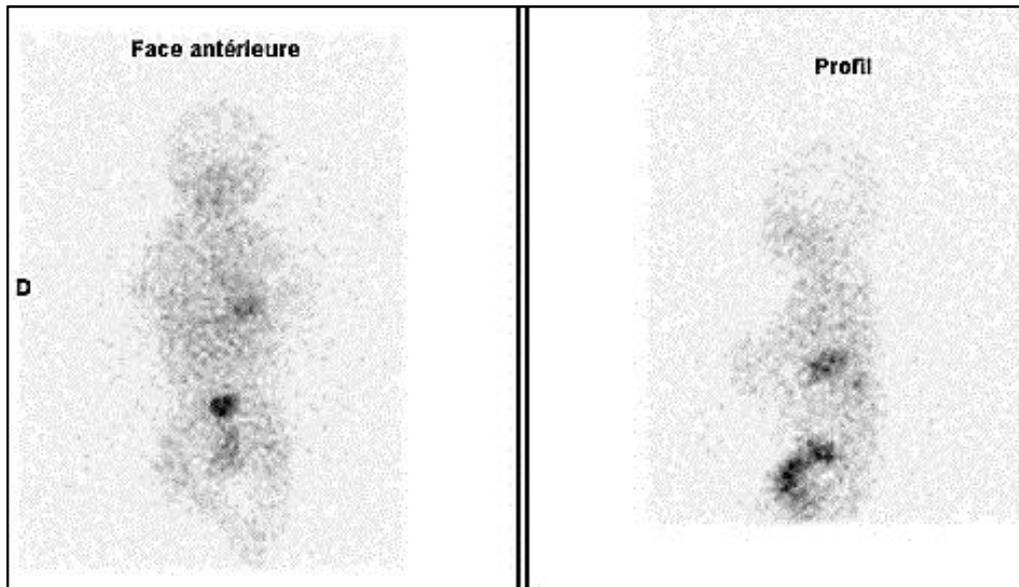


Photo 11 : une scintigraphie montrant une athyréose par absence de foyer de fixation dans la loge thyroïdienne ou sur les sites habituels d'ectopie [50].

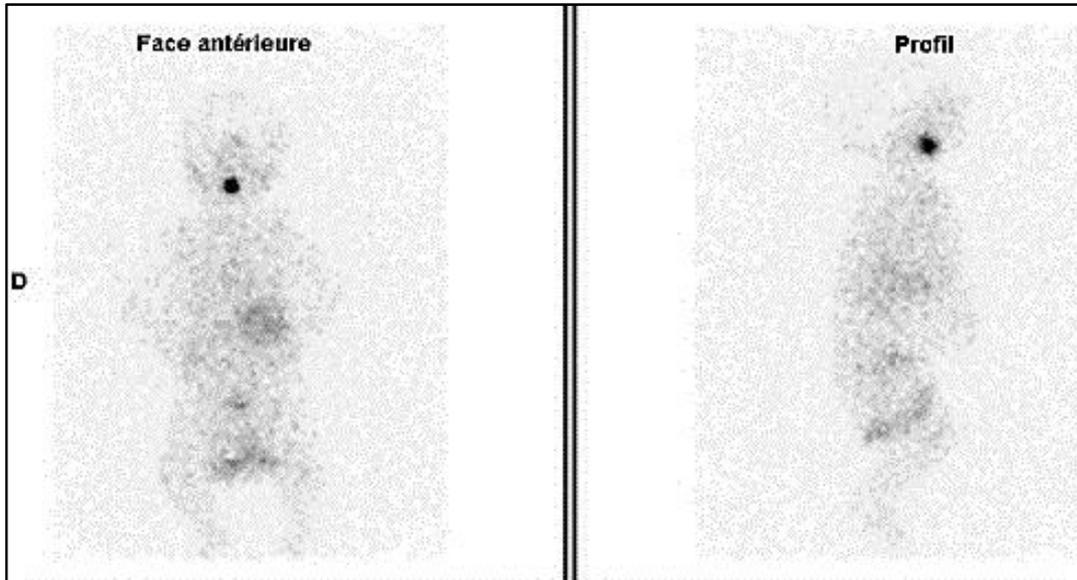


Photo 12: ectopie à la base de la langue se présentant sous forme d'un petit foyer arrondi fixant le traceur une heure après l'injection [50].

Dans notre série et celle de J.ALM [30] et al aucun patient n'a bénéficié d'une scintigraphie pour des problèmes de coût et d'inaccessibilité.

Dans les autres séries la scintigraphie a montré :

- une cartographie blanche dans 2 cas pour la série de HOUMADA.A [18], 5 cas pour SADIKA.A [16] et aucun pour RHESSALA.A [19].
- une ectopie thyroïdienne en sublingual chez un cas aussi bien dans la série de SADIK.A et HOUMADA.A.
- une discrète reviviscence du parenchyme thyroïdien dans un cas, un nodule iso fixant lobaire droit sur goitre diffus homogène chez un seul malade et enfin un corps thyroïdien en place dans un seul cas dans la série de HOUMADA.A.

IX. Confrontation des données échographiques et scintigraphiques :

En raison des différences considérables en matière de la transmission et du pronostic, la détermination de la cause de l'hypothyroïdie congénitale est importante.

La scintigraphie radio-isotopique est une référence standard pour l'imagerie de l'hypothyroïdie congénitale, elle est considérée comme indispensable pour la détermination de l'étiologie spécifique de l'hypothyroïdie congénitale [51; 52].

Quoique la scintigraphie soit la seule méthode fiable pour identifier l'ectopie thyroïdienne, ses résultats peuvent être difficiles à interpréter suite à des différentes conditions qui peuvent interférer avec la fixation radio-isotopique [53].

Et bien que l'échographie soit une technique prometteuse de l'imagerie de la thyroïde, elle reste malheureusement peu utilisée chez les nouveau-nés avec une hypothyroïdie congénitale [54], malgré que plusieurs études ont montré son intérêt [52 ; 53 ; 55 ; 56].

Yun-Woo Chang et al [57]. ont analysé différents cas d'hypothyroïdies congénitales avec des résultats échographiques et scintigraphiques discordants :

Summary of Scintigraphic and US Findings according to Final Diagnosis												
Final Diagnosis	No. of Patients*	Scintigraphy						US				
		Nonvisualized		Thyroid in Normal Position				Nonvisualized		Thyroid in Normal Position		
		Thyroid	Ectopy	Small	Normal	Enlarged	Thyroid	Ectopy	Small	Normal	Enlarged	
Aplasia	13 (4.3)	13	13	
Thyroid present but not seen at scintigraphy	42 (14.0)	42	30	10	2	
Ectopy	27 (9.0)	...	27	6	21	
Hypoplasia†	140 (46.7)	106	33	1	63	63	14	
Dyshormonogenesis	68 (22.7)	68	7	18	43	
Transient elevated TSH level	2 (0.7)	2	2	
Maternal antibody-induced congenital hypothyroidism	7 (2.3)	6	1	5	2	...	
Hypopituitarism	1 (0.3)	1	1	
Total	300 (100)	55	27	115	34	69	19	21	108	93	59	

* Data in parentheses are percentages.
† Three cases of hemiplasia are included in the count of hypoplasia. At scintigraphy, the thyroid in normal position was normal in size in two cases and enlarged in one. At US, the thyroid in normal position was small in two cases and enlarged in one.

Parmi 55 patients ne présentant pas de fixation radio-isotopique, la glande thyroïde apparaît sur l'échographie chez 42 patients soit 76% des cas.

Une thyroïde ectopique est non détectée par l'échographie (sensibilité=78% ; spécificité= 100%) chez 6 patients pourtant le diagnostic d'ectopie est basé sur les données scintigraphiques.

La corrélation entre la fixation radio-isotopique et le volume de la thyroïde à l'échographie est statistiquement significatif $P < 0,001$:

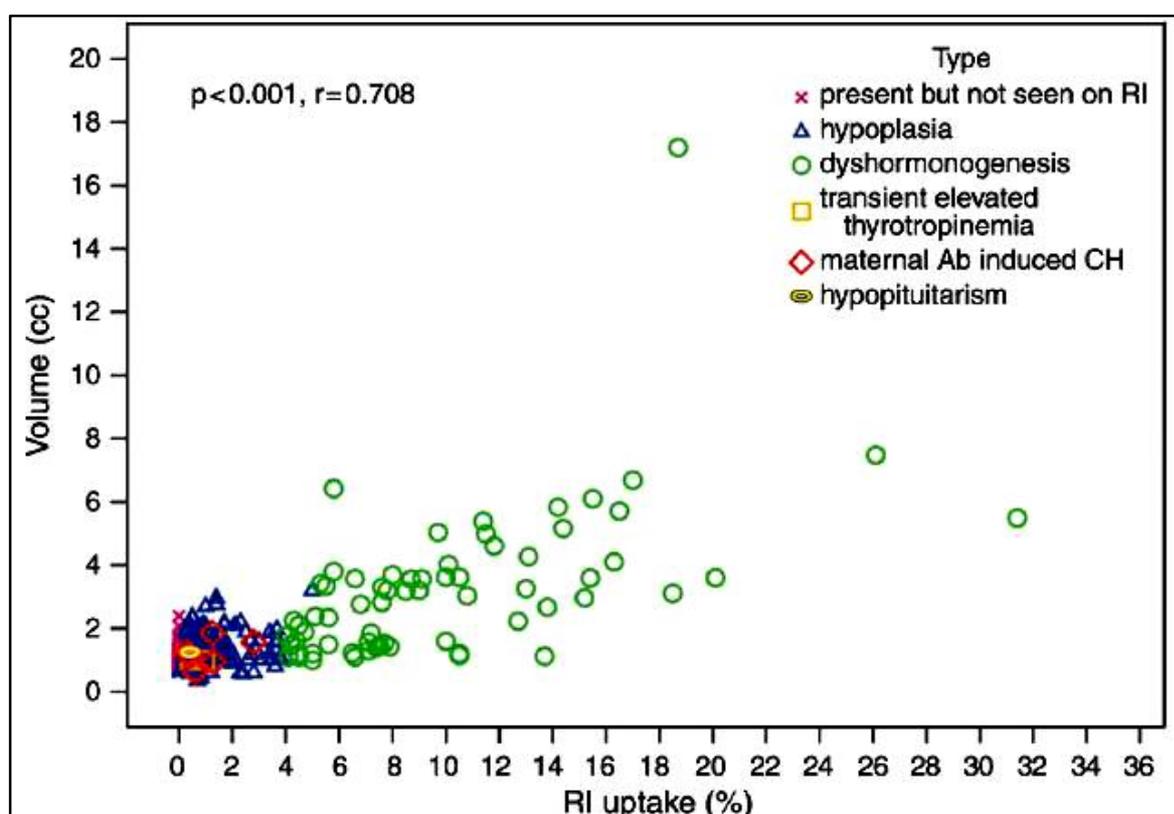


Figure 22: graphique montrant la corrélation existante entre le taux de fixation du radio-isotope et le volume à l'échographie d'une glande thyroïde eutopique [57]

Ab = anti body, CH = congenital hypothyroidism.

La corrélation entre les données biologiques de la fonction thyroïdienne (thyrotropine ; thyroxine ; thyroglobuline) et les données radiologiques (la fixation radio-isotopique et le volume échographique de la thyroïde avec les sous types de l'hypothyroïdie congénitale) est significative $P < 0,005$ [57]:

Subtype of Congenital Hypothyroidism	Age at Scanning (wk) [*]	Mean Serum TSH Level at Scanning (μ U/mL) [†]	Mean FT ₄ Level (ng/dL) [†]	Mean Thyroglobulin Level (ng/mL) [†]	Radioisotope Uptake (%) [†]	US Volume (mL) [†]
Aplasia	3.5 ± 2.6 (2–12)	263.75 (5.9–687.5)	0.48 (0.01–1.63)	76.23 (23.4–174.6)	0	0
Thyroid present but not seen at scintigraphy	4.6 ± 3.8 (1–24)	12.83 (0.23–78.8)	1.34 (0.34–3.39)	86.4 (32.32–157.97)	0	1.12 ± 0.39 (0.61–2.40)
Ectopy	6.1 ± 9.2 (1–48)	168.67 (8.5–860.17)	0.62 (0.001–3.4)	278.62 (28.4–681.7)	Ectopy	Ectopy
Hypoplasia	5.3 ± 3.5 (1–16)	31.99 (5.4–480)	1.07 (0.13–2.8)	194.46 (18.5–1916.3)	1.15 ± 0.97 (0.1–5.0)	1.29 ± 0.51 (0.36–3.20)
Dyshormonogenesis	3.5 ± 1.5 (1–9)	153.02 (18.22–1325.8)	0.46 (0.01–1.6)	1192.21 (30.5–9945)	9.84 ± 5.34 (4.0–31.4)	3.19 ± 2.36 (1.0–17.2)
Transient elevated TSH level	3.0 (3–3)	7.79 (6.71–8.87)	1.2 (1.14–1.21)	...	0.70 ± 0.30 (0.4–1.0)	1.14 ± 0.01 (1.0–1.01)
Maternal antibody induced congenital hypothyroidism	3.1 ± 1.1 (2–5)	263.47 (6.19–1392.9)	0.73 (0.39–1.16)	300.55 (20.75–862.6)	1.03 ± 0.74 (0.30–2.8)	1.94 ± 0.52 (0.62–1.85)
Hypopituitarism	7.0	2.95	0.66	...	0.4	1.25

Note.— Data are means ± standard deviations. Data in parentheses are ranges.
^{*} Mean age, 4.7 weeks ± 4.1.
[†] $P < .001$

14% des enfants suivis pour hypothyroïdie congénitale sans fixation radio isotopique à la scintigraphie, avaient une glande thyroïde (71% petite ; 24% normale ; 5% grande) en position normale sur les données de l'échographie [57]:

Cause of Clinical Diagnosis between Groups with No Uptake at Scintigraphy but Thyroid Visualization At US

Cause of Final Diagnosis	No. of Patients	Age at Scanning (wk)*	Initial Radioisotope Uptake	No. with Follow-up Uptake†
Hypopituitarism	3	3 (1–5)	0	0
Maternal antibody–induced congenital hypothyroidism	4	7.8 (1 – 24)	0	2 (0.25)
Transient elevated TSH level	5	2.7 (2.3)	0	1 (0.5)
Unknown	30	4.7 (2–10)	0	21 (0.54)‡
Total	42	4.6 (1 – 24)	0	24 (0.6)

* Data in parentheses are ranges.

† Data in parentheses are percentages.

‡ Persistent no uptake in two patients.

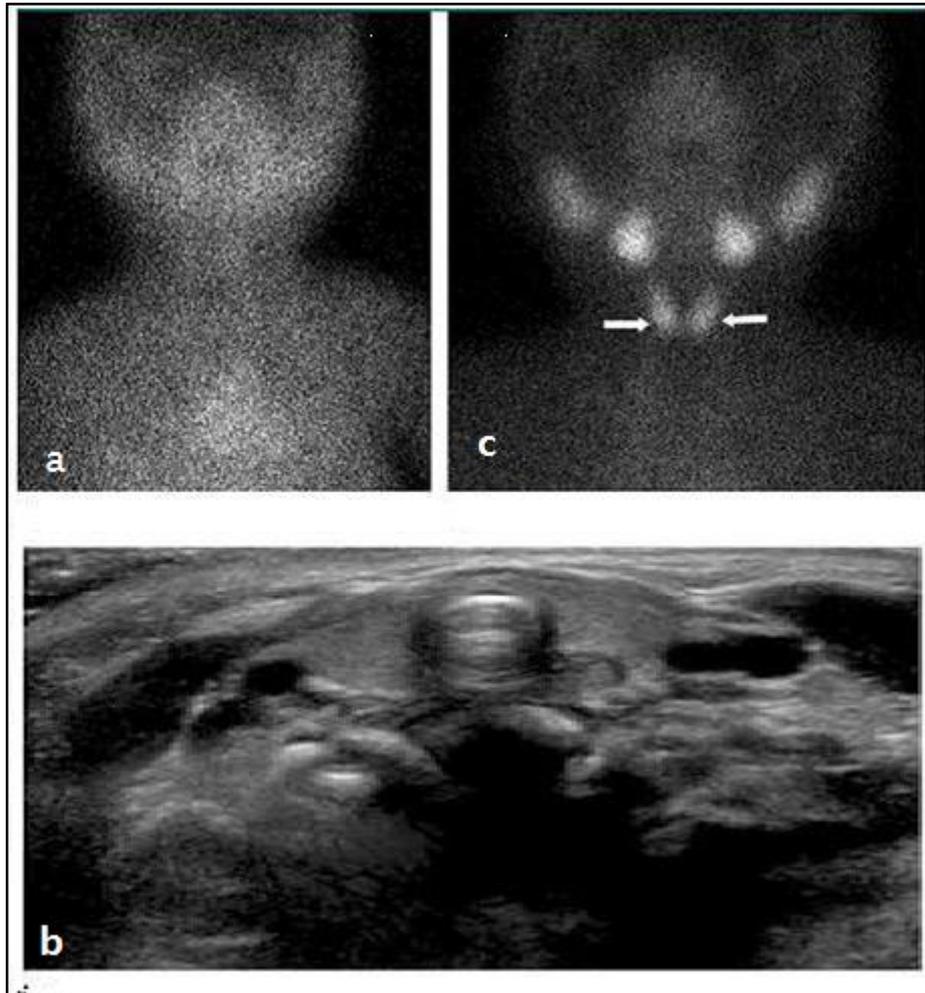


Photo 13: image d'un nouveau-né de 2 semaines montrant une discordance entre données de scintigraphie et d'échographie.

- (a) Scintigraphie antérieure montrant aucune fixation au niveau de la glande thyroïdienne.
- (b) Echographie cervicale réalisée le même jour mettant en évidence l'existence d'une glande thyroïdienne eutrophique.
- (c) Une scintigraphie refaite après 17 mois, avec présence de fixation au niveau de la thyroïde.

En conclusion : L'utilisation de la scintigraphie et de l'échographie conjointement aboutis à une meilleure description de l'hypothyroïdie congénitale plus qu'un seul examen [57].

X. Les pathologies associées :

Plusieurs études menées ces deux dernières décennies ont démontré une fréquence anormalement élevée d'anomalies congénitales extra thyroïdiennes et malformations associées, décrites chez les nouveau-nés atteints d'hypothyroïdie congénitale, les données publiées varient considérablement d'un pays à un autre et selon les ethnies [23]. En effet OLIVIERI et al [58] ont trouvé que la prévalence des anomalies congénitales associées était quatre fois plus élevée chez les sujets ayant une hypothyroïdie congénitale que celle rapporté dans la population italienne.

Cette fréquence élevée de malformations congénitales associées suggère l'implication possible de facteurs intra-utérins ou de gènes communs dans la différenciation de plusieurs organes, y compris la thyroïde. En effet, des données récentes convergent vers le fait que certaines mutations de gènes qui interviennent dans l'organo- genèse de la glande thyroïde peuvent aussi être la cause des malformations cardiaques associées [59].

Dans notre étude la prévalence des malformations associées retrouvées était de 54% contre 62,5% chez HOUMADA.M [18], 59% chez AMARESH.P [22], 20% chez RAZAVI.Z [23], et 14,6% dans la série de GU.YH [60] menée au Japon, tandis que dans la série d'OLIVIERI.A [21] seulement 8,4% des patients ont des malformations associées.

Les anomalies cardiaques et musculo-squelettiques ont été les anomalies les plus fréquemment associées à l'hypothyroïdie congénitale rapportées dans la littérature [23].

1) Les cardiopathies associées :

Dans notre série les malformations cardiaques sont rapportées dans 43 % des cas contre 29% dans la série d'AMARESH.P [22] ,17% dans la série de HOUMADA.M [18], mais seulement de 8,9% dans celle de GU.YH [60], 5,5% chez d'OLIVIERI.A [21], et 4,9% dans la série de RAZAVI.Z [23] ; en tête de liste on trouve surtout les atteintes septales (CIV et CIA) et la persistance du canal artériel (CAP), dont la fréquence dans notre série est de :

- 7 % de cas présentent une CIV contre 2% dans la série de RAZAVI.Z [23].
- 4 % des patients sont porteurs d'une CIA contre 3% dans la série de RAZAVI.Z [23] et 17% dans la série d'AMARESH.P [22].
- 32% de nos patients ayant un CAP contre 0,7% dans la série de RAZAVI.Z [23] et 12 % dans la série d'AMARESH.P [22].

2) Le syndrome de Down :

Le syndrome de down (DS) ou trisomie 21 est une anomalie chromosomique congénitale, provoquée par la présence d'un chromosome surnuméraire pour la 21^{ème} paire. Ses signes cliniques sont très nets : un retard cognitif est observé, associé à des modifications morphologiques particulières (photo 10 et 11). Il est le plus souvent associé à l'hypothyroïdie congénitale, cette fréquence est relatée dans plusieurs littératures, dont certaines avancent que la prévalence de l'hypothyroïdie congénitale est anormalement élevée chez les nouveau-nés atteints de DS par rapport à la population générale. Toutefois, les preuves sont peu convaincantes et les données sont souvent controversées. En effet dans notre série et celle de HOUMADA.A [18] les fréquences retrouvées sont respectivement de 21% et 25% des cas, tandis que des fréquences moins marquantes ont été rapportées par d'autres auteurs comme RAZAVI.Z [23] avec 8% des cas et GU.YH [60] avec 5,7% des cas.

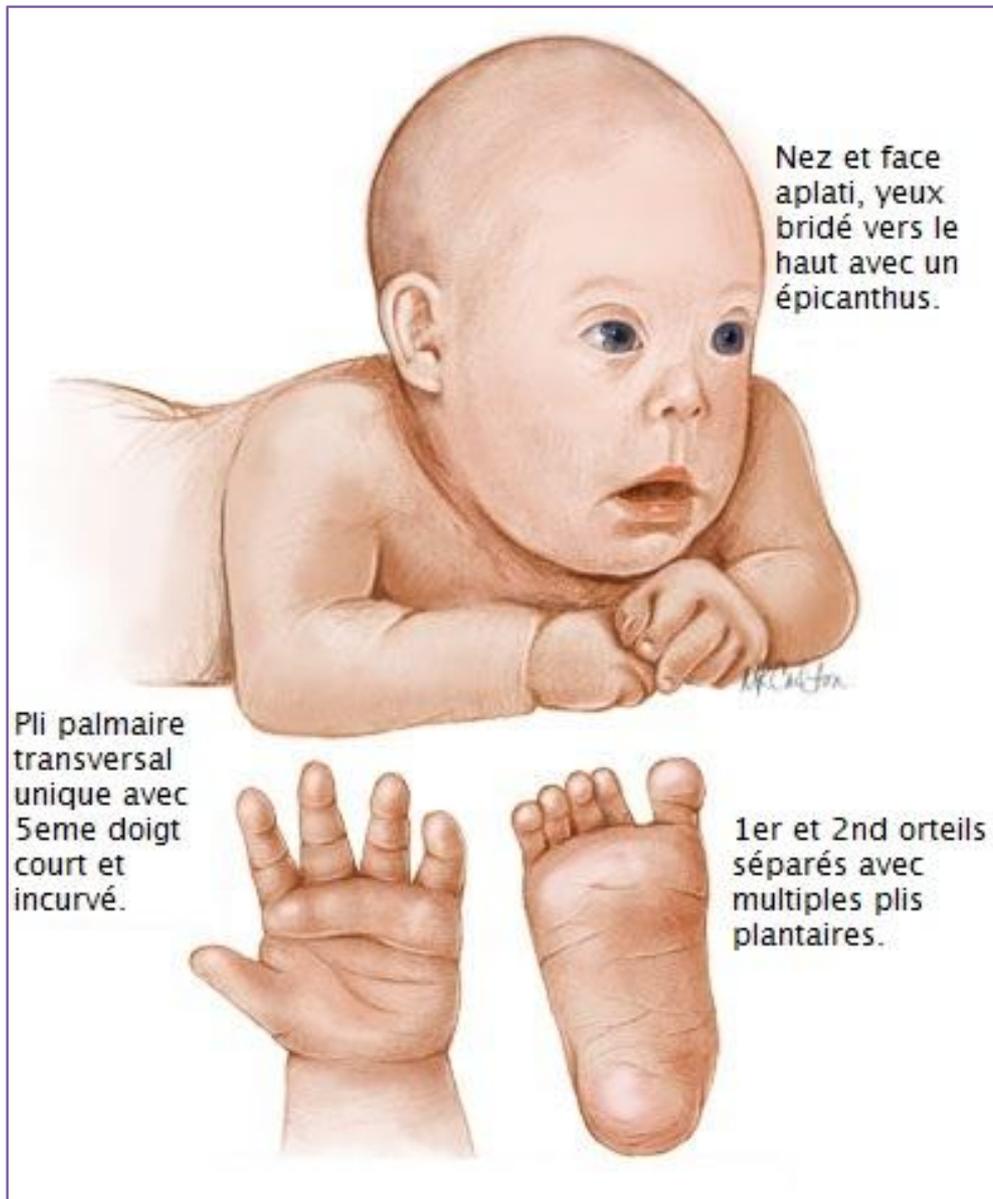


Photo 14 : Aspect général d'un nourrisson atteint de syndrome de Down.

Tableau 11: fréquences des pathologies associées à l'HC selon les séries.

Série	Malformations congénitales	Cardiopathie	Down syndrome
OLIVIERI.A	8,4%	5,5%	N.S*
GU.YH	14,6%	8,9%	5,7%
RAZAVI.Z	20%	4,9%	8%
AMARESH.P	59%	29%	N.S*
HOUMADA.M	62,5%	17%	25%
NOTRE SERIE	54%	43%	21%

*N.S : non signalé.

XI. Les étiologies :

A. Hypothyroïdie congénitale permanente :

1) Hypothyroïdie primaire :

a) Dysgénésies thyroïdiennes :

Ce sont des anomalies qui résultent d'un trouble de la morphogénèse et comportent les athyréoses, les ectopies thyroïdiennes (C'est une masse de tissu thyroïdien située dans le canal thyroéglasse. La situation à la base de la langue étant la plus fréquente), l'agénésie et l'hémi agénésie thyroïdienne.

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 [61], et d'autres mécanismes non mendéliens [62, 63] sont donc probablement concernés. De nombreux travaux orientent vers une origine génétique [64] et il n'y a pas d'arguments consistants en faveur d'un rôle important des facteurs d'environnement [65].

Dans notre série le diagnostic étiologique n'a pas pu être déterminé pour la majorité de nos patients puisque le raisonnement diagnostique se base sur les données conjointes de l'échographie thyroïdienne et de la scintigraphie, chose que malheureusement nous n'en disposons pas dans cette étude, vu que pas un seul patient n'a bénéficié de cet examen clef qui est la scintigraphie et seulement 43% de nos patient avaient réalisé une échographie thyroïdienne objectivant un seul cas de dysgénésie.

Cependant dans la littérature, HOUMADA.M a objectivé chez 2 cas une athyréose, un seul cas d'ectopie et l'agénésie chez un patient ; SOUALI.M a observé quant à lui 44% de dysgénésie, SADIK.A a observé un seul cas d'ectopie et

RHESSAL.A a rapporté qu'un seul cas d'ectopie thyroïdienne, alors que l'athyréose reste seulement une suspicion devant la sévérité de la symptomatologie néonatale.

Dans la série d'OLIVIERI.A, l'ectopie est signalée chez 40% des patients contre 26% d'agénésie observée.

AMARESH.P rapporte dans sa série l'agénésie chez 11 cas, un cas d'hémi agénésie du lobe gauche, et un cas présentant une ectopie de la glande.

b) Troubles de l'hormonosynthèse :

Il s'agit d'un défaut au niveau de la voie de synthèse des hormones thyroïdiennes, ils sont responsables de 15% des hypothyroïdies congénitales dans les études européennes et sont de transmission autosomique récessive [15]. Plus fréquents dans notre contexte marocain selon une étude réalisée à l'Hôpital d'Enfants de Rabat portant sur 49 cas entre 1980 à 1984, qui a montré que 60% des cas d'hypothyroïdie congénitale sont par troubles de l'hormonosynthèse, et ceci en raison du taux élevé de la consanguinité [66].

Ceci est noté dans la littérature avec des fréquences variables : 53% selon HOUMADA.M [18], 43% selon RHESSALA.A [19], 35% selon SADIK.A [17], 56% selon SOUALI.M [16], confirmé chez 34% des cas par OLIVIERI.A [58] et retrouvé seulement chez 6% des cas dans la série d'AMARESH.P [22].

c) Résistance à la TSH thyroïdiennes :

Elle est rare, les mutations inactivatrices du récepteur de la TSH ou d'autres gènes concernés, s'accompagnent d'une TSH élevée, d'une T4 normale ou basse et parfois d'une absence de captation transitoire sur la scintigraphie [67].

2) 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 [68].

3) Hypothyroïdie périphérique :

- 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 [47]. 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 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 [69].
- 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 [67].

B. Hypothyroïdie congénitale transitoire :

La plupart des hypothyroïdies congénitales transitoires ont une origine environnementale ou iatrogène. La carence en iode constitue une cause importante d'hypothyroïdie sévère transitoire chez le nouveau-né, la surcharge iodée liée à l'application d'antiseptiques iodés à des nouveau-nés ou pendant la grossesse est aussi responsable d'hypothyroïdie transitoire surtout chez les prématurés [15].

Certaines hypothyroïdies transitoires sont dues au traitement maternel par les antithyroïdiens de synthèse. Ou bien par freination de l'axe hypophyso-thyroïdien néonatal lors de la maladie de basedow chez la mère, soit par passage excessif d'hormones thyroïdiennes en transplacentaire (mères non équilibrées durant la grossesse), soit par suite d'une hyperthyroïdie foétale induite par les anticorps anti récepteurs à la TSH lorsque la stimulation cesse du fait de l'élimination post-natale des anticorps [70].

Ces hypothyroïdies transitoires représentent une fréquence de 1,75% dans l'étude réalisée au Centre National de Référence en Néonatalogie et en Nutrition du CHU de Rabat [71].

Dans notre série l'hypothyroïdie congénitale transitoire est objectivée chez aucun cas tandis que chez HOUMADA.M 2 cas sont rapportés, il s'agit d'un traitement maternel par les antithyroïdiens de synthèse chez un seul cas, alors que l'autre cas il s'agit d'une maladie de basedow chez la mère non traitée pendant la grossesse.

Le tableau suivant résume les principales étiologies de l'hypothyroïdie congénitale :

Tableau13: principales causes de l'hypothyroïdie congénitale[67].

Hypothyroïdie congénitale	
Permanente	Transitoire
<p>∅ Primaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dysgénésie (ectopie, agénésie, hypoplasie, hémiagénésie). - Troubles de l'hormonosynthèse (mutation thyroglobuline, transporteur d'iode/sodium). - Résistance à la TSH (mutation du récepteur TSH, pseudo hypoparathyroïdie). <p>∅ Centrale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Syndrome d'interruption de la tige hypophysaire. - Mutation inactivatrices du récepteur de TRH. <p>∅ Périphérique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Résistance aux hormones thyroïdiennes (mutation du récepteur [TRβ]) - Anomalie du transport des hormones thyroïdiennes (mutation MCT8). 	<ul style="list-style-type: none"> - Carence en iode sévère ou surcharge iodée. - Traitement maternel par anti thyroïdiens. - Passage transplacentaire d'anticorps contre le récepteur de la TSH. - Mutation hétérozygotes inactivatrices de THOX2.

En plus du dosage des hormones thyroïdiennes, de la scintigraphie et de l'échographie, d'autres examens quoiqu'optionnels pourraient être demandés pour mieux cerner l'étiologie, à savoir le dosage de la thyroglobuline sérique et des anticorps maternelles anti récepteur de thyrotropine (maternal TRB-Ab). Car l'absence de fixation à la scintigraphie peut être aussi bien vue en cas d'aplasie de la glande, mais aussi en cas de défaut de captation de l'iode, ou par présence des anticorps maternelles anti récepteur de thyrotropine, soit en cas de mutation du gène de TSH β ou bien celle inactivatrice des récepteurs de TSH [28].

Tableau 13 : Les résultats des études effectuées pour identifier la cause sous-jacente de l'hypothyroïdie congénitale [28].

Anomalie	Scintigraphie	Echographie thyr	thyroglobuline sérique(Tg)	Maternal TRB-Ab*
Aplasie	Pas de Fixation	Absence de la glande	bas	Négative
Hypoplasie	↓ Fixation	petite, eutopique	Intermédiaire	Négative
Ectopie	↓ Fixation	Glande ectopique (hypoplasique)	Intermédiaire	Négative
TSHβ mutations	Pas de Fixation	Glande eutopique (hypoplasique)	Intermédiaire	Négative
mutation inactivatrice des récepteurs de TSH	↓ Fixation	Glande eutopique	Intermédiaire - haut	Négative
Défaut de captation de l'iode	↓ ou pas de Fixation	Glande eutopique	bas - Intermédiaire	Négative
Maternal TRB-Ab*	↓ ou pas de Fixation	Glande eutopique	bas- Intermédiaire	Positive

XII. Traitement :

La lévothyroxine est 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 [67].

Les comprimés peuvent être écrasés et dilués dans une cuillère. La lévothyroxine ne doit pas être donnée dans le biberon que l'enfant pourrait ne pas finir. Les formules de soja en diminuent l'absorption [67].

Il est recommandé de suivre un traitement journalier régulier, bien que les doses oubliées puissent être prises plus tard dans la journée ou le lendemain avec la dose suivante sans risque [67].

La dose doit être répétée si l'enfant vomit dans l'heure suivante à la prise. Si nécessaire et exceptionnellement la lévothyroxine peut être administrée en milieu de la réanimation par voie veineuse à une dose équivalente à 75% de la dose per os [67].

Chez le nouveau-né les doses initiales sont élevées entre 8 et 12 μ g/Kg/jr, en effet dans notre série la dose initiale est entre 8 et 10 μ g/Kg/jr.

La posologie a tendance à baisser avec le temps, elle n'est plus différente de celle de l'adulte chez le grand enfant : 2,5 μ g/kg/j.

Tableau 13 : principales posologies de la L-thyroxine en fonction de l'âge [46].

Tableau VI. – Principales posologies de L-Thyroxine Roche® en fonction de l'âge.

Âge	LT4 (µg/j)	µg/kg/j
0-6 mois	25-50	7-9
6-12 mois	50-75	6-7
1-5 ans	75-100	5-6
6-12 ans	100-150	4-5
> 12 ans	100-200	2-3

La posologie doit tenir compte des différentes formes galéniques : 10µg/Kg en comprimés[46], et 8µg/Kg en gouttes est généralement suffisant [72]. Dans notre cas, et vu la non disponibilité de la forme galénique en goutte, tous nos patients sont mis sous lévothyroxine en comprimé.

La T3 n'apporte pas d'avantages au traitement [73].

Une TSH élevée doit faire suspecter une mauvaise observance thérapeutique. Si ce n'est pas le cas, la dose est augmentée afin de maintenir la TSH et T4 libre dans la zone normale.

A cause de la vitesse de croissance de l'enfant, les contrôles de la fonction thyroïdienne ne devraient pas être espacés de plus de 3 mois dans la première année et de plus de 6 mois entre 1 et 3 ans d'âge. A partir de 3 ans, un bilan annuel est probablement suffisant chez un enfant qui grandit normalement. Si une mauvaise observance du traitement associée à un moins bon développement, un dosage des paramètres biologiques (T3, T4 et TSH) est justifié [74].

XIII. Pronostic et devenir à long terme:

A. Le pronostic :

Le pronostic de l'hypothyroïdie congénitale est principalement mental et statural. Il dépend surtout de la précocité du traitement hormonal substitutif.

Ainsi chez les enfants traités dans les deux premières semaines de vie et avec des doses élevées, on ne retrouve pas de retard psychomoteur.

L'étude épidémiologique menée en France sur les sujets nés entre 1979 et 1985 a confirmé l'efficacité de la prise en charge précoce de ces sujets qui ont eu un développement physique et une croissance normale ainsi que des performances scolaires globalement normales [15].

En définitive, plusieurs facteurs pronostiques déterminent le développement mental :

- La sévérité de l'hypothyroïdie avec des taux très bas de la thyroxine et un retard important de la maturation osseuse à la naissance.
- La qualité de la prise en charge médicale : la posologie de la lévothyroxine et le début précoce de l'hormonothérapie.
- La qualité des contrôles hormonaux pendant la première année du traitement.
- Et le niveau socio-économique de la famille [46].

B. Etat de santé à l'âge adulte :

En générale les patients pris en charge précocement auront une croissance et un développement normale, néanmoins deux études réalisées après la période d'adolescence chez de jeune adultes et concernant un nombre limité de sujet étudiés à l'âge moyen de 21 ans, mettent en évidence des perturbations de l'attention et de la mémoire [75, 76]. Il est aussi intéressant de noter dans l'une de

ces deux études [75] qu'à cet âge de vie, 63% des sujets étudiés ont un traitement inadéquat. En effet 45% de ces sujets sont en sous dosage thérapeutique et les 18% autres sont en surdosage thérapeutique par L-thyroxine [76]. Ces résultats amènent à souligner les difficultés de l'adhésion des jeunes adultes à une prise en charge régulière et adaptée de leur traitement et la nécessité d'informer les patients de l'importance d'une bonne observance thérapeutique.

C. Hypothyroïdie et grossesse :

L'hypothyroïdie non compensée pendant la grossesse est associée à de nombreuses complications (Préclampsie, avortement spontanée, mort fœtal in utero, prématurité, retard de croissances intra utérin), ces complications peuvent être évitées par un traitement adapté de l'hypothyroïdie. L'augmentation du risque de malformations fœtales reste controversée. Le déroulement et l'issue de grossesse des mères traitées pour HC ne sont pas connue vue la rareté des grossesses chez les sujets de cette population.

La qualité du contrôle de l'hypothyroïdie pendant la grossesse n'est pas connue chez les patientes traitées pour HC. Elle a été bien étudiée dans les cas d'hypothyroïdie acquise, où une forte augmentation des besoins en thyroxine a été mise en évidence dès le 1^{er} trimestre de la grossesse, soit vers la 5^{ème} jusqu'à la 16^{ème} semaine puis reste stable jusqu'à la fin de grossesse [77]. Cette augmentation est probablement similaire chez les patientes traitées pour HC bien qu'aucune étude n'ait été réalisée chez eux, ce qui rend une adaptation thérapeutique en début de grossesse plus que nécessaire.

XIV. Le dépistage néo-natal :

Un dépistage néonatal a pour objectif le repérage au sein d'une population les sujets atteints d'une maladie grave avant que celle-ci ne s'exprime cliniquement en laissant des séquelles physiques ou intellectuelles irréversibles, entraînant un handicap sévère, voire la mort.

Le dépistage néonatal, différent du diagnostic, consiste à identifier, souvent au moyen d'un test biologique, dans un groupe de nouveau-nés, ceux qui sont peut-être atteints et doivent faire rapidement l'objet d'examens complémentaires destinés à confirmer, ou à infirmer, le diagnostic suspecté. Le dépistage peut être soit systématique : c'est le dépistage de masse, soit ciblé et le test de dépistage n'est alors réalisé que sur une partie de la population présélectionnée sur certains critères [79].

1) Historique :

C'est Robert Guthrie (1916-1995) l'un des pionniers qui, au début des années 1960, a ouvert la voie au dépistage néonatal en apportant deux contributions majeures :

- L'idée d'utiliser le prélèvement de sang séché sur papier filtre ou papier buvard , dont les qualités : la facilité de recueil et d'acheminement postal, et l'excellente conservation des molécules à analyser, ont permis l'essor de programmes de dépistage de masse organisés autour de laboratoires centraux spécialisés.
- La mise au point d'un test d'inhibition de croissance bactérienne permettant le dosage de la phénylalanine sanguine en vue du dépistage néonatal de la phénylcétonurie [80].

Le second précurseur est incontestablement Jean Dussault (1941-2003) qui, en mettant en place le premier programme de dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale au Québec, par dosage de la thyroxine (T₄) dans le sang séché [81], a définitivement installé le dépistage néonatal systématique dans le paysage mondial de la médecine de prévention.

Le dépistage néonatal s'est ensuite progressivement développé dans d'autres grandes zones géographiques (fin des années 1970 en Europe occidentale) et, parallèlement, il s'est étendu à quelques autres anomalies congénitales. Depuis 1990, il s'ouvre sur de nouvelles technologies analytiques et d'exploration fonctionnelle.

2) Critères de choix des maladies dépistées :

Peu de maladies sont incluses dans les programmes de dépistage néonatal, cela s'explique par l'introduction, très tôt dans l'histoire du dépistage néonatal, de critères destinés à distinguer le possible du souhaitable. Ces critères sont au nombre de dix dites critères de Wilson et Jungner [82]:

- La maladie doit poser un important problème de santé publique.
- La maladie doit disposer d'un traitement efficace.
- Il faut pouvoir confirmer le diagnostic avec certitude et organiser le traitement.
- La maladie doit être reconnue au stade pré symptomatique.
- Le dépistage doit être réalisé au moyen d'un test fiable.
- Le programme doit être accepté par la population.
- L'histoire naturelle de la maladie doit être connue.
- Le protocole de traitement doit être défini.
- Le rapport coût/bénéfice doit être favorable.
- La pérennité du programme doit être assurée.

3) Protocole du dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale :

Initié au Québec puis aux États-Unis, le dépistage néonatal a d'abord reposé sur le dosage de la T₄ totale par des méthodes radio-immunologiques. L'expérience européenne, qui a débuté quelques années plus tard, a privilégié le dosage de la TSH, d'abord par des techniques radio-immunologiques, puis immunoradiométriques. Enfin sont apparues des méthodes immunoenzymatiques et immunofluorimétriques. Le dosage de la TSH a rapidement supplanté celui de la T₄ en raison de ses meilleures performances en termes de sensibilité et de spécificité, devenant ainsi le test de première intention pour la quasi-totalité des programmes. Ceux-ci se distinguent cependant par leurs stratégies dont les deux plus fréquentes sont:

- TSH seule;
- TSH plus T₄ ou T₄ libre (FT₄), pour les nouveau-nés dont la TSH dépasse le seuil d'action fixé [83].

Pour des raisons essentiellement économiques, la majorité des programmes utilisent la première option, ce qui n'est pas sans inconvénients.

La notion de positivité du test dépend évidemment de la stratégie utilisée. Le seuil d'action recommandé pour la TSH était assez élevé au début du dépistage; il n'a cessé de diminuer au fil de l'expérience, et se situe maintenant pour la plupart des programmes entre 15 et 30 mUI/l, selon qu'ils utilisent ou pas un dosage complémentaire de T₄ ou FT₄.

Quant au protocole du dépistage adopté au sein de notre service, il consiste à réaliser un prélèvement chez le nouveau-né à partir de son 3^{ème} jour de vie, le seuil de positivité du test du TSH est fixé à 20 mUI/l. Si le test est faiblement positif (TSH entre 10 et 20 mUI/l), on peut se contenter de demander aussitôt un prélèvement de contrôle pour confirmation. Pour un taux de TSH inférieur à 10 mUI/l le test est considéré comme négative.

4) Limite du dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale :

Le dépistage de l'hypothyroïdie chez les très grands prématurés pose un problème particulier, En effet, du fait de son immaturité hypophysaire, un très grand prématuré hypothyroïdien risque de présenter une élévation différée de la TSH et de ne pas être repéré par le dépistage fait à j3. En revanche, dans la plupart des cas, ces nouveau-nés présentent une hypothyroxinémie précoce très marquée. Il serait donc souhaitable, pour améliorer les programmes de dépistage de l'hypothyroïdie, que les grands prématurés puissent bénéficier systématiquement, d'une part d'un dosage de la T4 (ou FT4) en plus de celui de la TSH à j3, et d'autre part d'un second test de dépistage vers j15 – j20 [79].

Le second problème est celui de l'hypothyroïdie congénitale centrale qui est une maladie grave mais traitable, et qui ne peut pas être repérée par un dépistage néonatal basé sur le seul dosage de la TSH. Cette forme a longtemps été négligée car considérée comme trop rare, mais dont l'incidence ne cesse d'augmenter, chose qui doit être prise en considération lors d'établissement de programme de dépistage, imposant le recours au dosage systématique aussi bien du TSH que du T₄, ou à l'ensemble T₄ + TGB (thyroxin binding globulin), ou encore plus simplement à la FT4 [83].

Au Maroc, la mise sur pied d'un programme de dépistage néonatale à l'échelle nationale, rencontre encore des contraintes sur le plan logistique et financier. En effet un tel programme nécessite surtout l'implication de plusieurs intervenants dont le secteur privé (laboratoires, cliniques et pédiatres du secteur privé), pourtant peu impliqués dans les plans d'action du ministère de santé jusqu'à présent. A la lumière de cette étude, vu l'incidence élevée de l'hypothyroïdie congénitale constatée, ainsi que ces conséquences gravissimes notamment le retard mental, la concrétisation d'un tel programme de dépistage national devient plus que nécessaire et impérative.

5) Test de Guthrie :

Le test néonatal du buvard ou « test du Guthrie » du nom de son créateur, consiste à réaliser chez les nouveau-nés un prélèvement sanguin sur du papier buvard pour un éventuel dépistage de certaines maladies, dont les plus courantes sont : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la galactosémie, le déficit en biotinidase, la mucoviscidose et pour les populations à risque : la drépanocytose.

Le prélèvement est réalisé au 3ème jour de vie (entre 72 et 96 heures de vie). Il est fait soit au niveau du dos de la main du nouveau-né, ou bien souvent par prélèvement au niveau du talon (photo 15), piqué profondément pour que les gouttes de sang soit volumineuses [84].

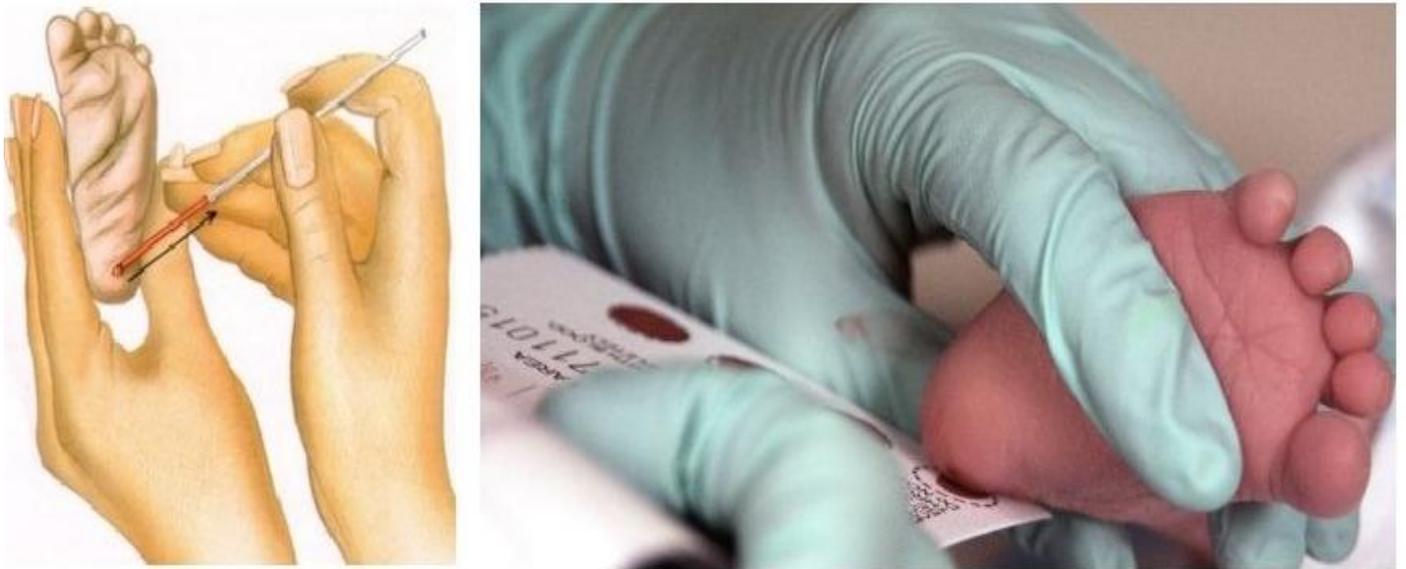


Photo 15 : Prélèvement réalisé au niveau du talon au cours du test de Guthrie

Ces gouttes sont ensuite déposées directement ou à l'aide d'une pipette (photo 16) sur une carte spéciale : la carte de Guthrie (voir photo 15), faite à partir d'un papier buvard. Cette carte contient des emplacements en forme de cercles, que l'opérateur se tient à les imbiber par le sang prélevés jusqu'à ce qu'il soit visible en recto et verso. La carte est ensuite laissée sécher à l'air pendant 2 à 3 heures [84].

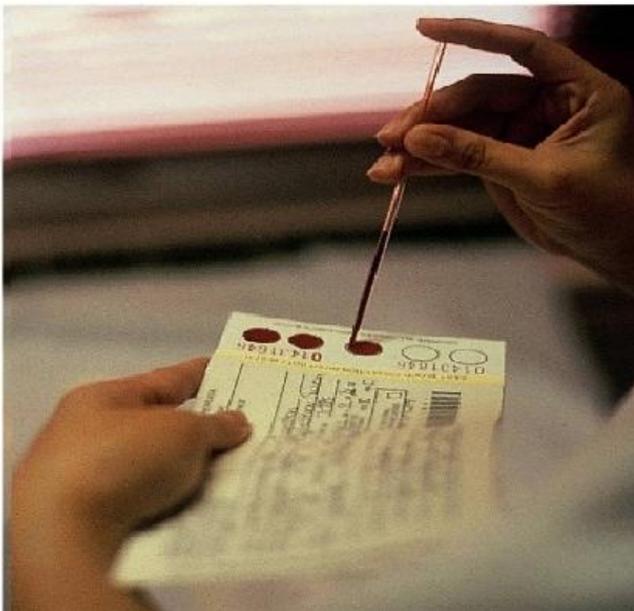


Photo 16 : Dépôt de gouttes de sang sur la carte de Guthrie à l'aide d'une pipette.

Après avoir reporté tous les renseignements nécessaires sur la carte, celle-ci est ensuite acheminée par voie postale le jour même au laboratoire régional de dépistage.

Si le résultat s'avère positif, le patient est convoqué pour une éventuelle prise en charge spécialisée.

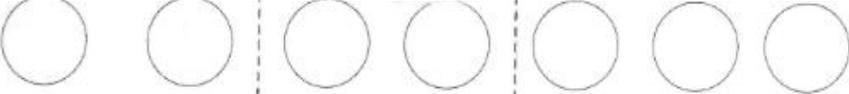
				
			S T O P	
1	2	3	4	
NOM : Né(e) le :		N-Né à risque de Drépanocytose : OUI <input type="checkbox"/>		
Prénom : Prélevé(e) le :				
Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>		Terme (SA) :		
Nom J.F. Mère :		Si prématurité : Poids (g) :		
		Transfusé ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
Lieu (établissement) du prélèvement et Code :				
Lieu de l'accouchement et Code : n° d'accouchement : <small>(voir au dos)</small>				
Adresse des parents :			Médecin à contacter si nécessaire :	
Tél. :			Ville :	
Remplir les 7 cercles des cases 1, 2 et 3. Remplir également les 2 cercles de la case 4 en cas de dépistage (ciblé) de la Drépanocytose.				
Instructions pour le prélèvement				
<ul style="list-style-type: none"> ■ Le prélèvement doit être fait à J3 après 72 heures de vie (les anticoagulants sont interdits). ■ Fournir les renseignements demandés au recto. ■ Réchauffer le talon, désinfecter, laisser sécher. ■ Piquer franchement avec la lancette sur la face interne. ■ Remplir chaque cercle en une seule application (les taches doivent apparaître identiques des 2 côtés du papier buvard). ■ Laisser sécher à l'air libre. ■ Expédier le jour même à l'Association Régionale de Dépistage. ■ Grouper les prélèvements d'une même journée dans les enveloppes pré-affranchies mises à votre disposition. 				
NB : Pour tout nouveau né n'ayant pas eu de prélèvement en maternité, fournir à l'Association Régionale les informations suivantes :				
<input type="checkbox"/> Transfert vers le service <input type="checkbox"/> Sortie précoce <input type="checkbox"/> Mort-né				
S & s 2992 lot BZ09791 Année 2001			N° 131904	

Photo 17 : Exemple d'une carte Guthrie.

6) Modèle de dépistage néonatal :

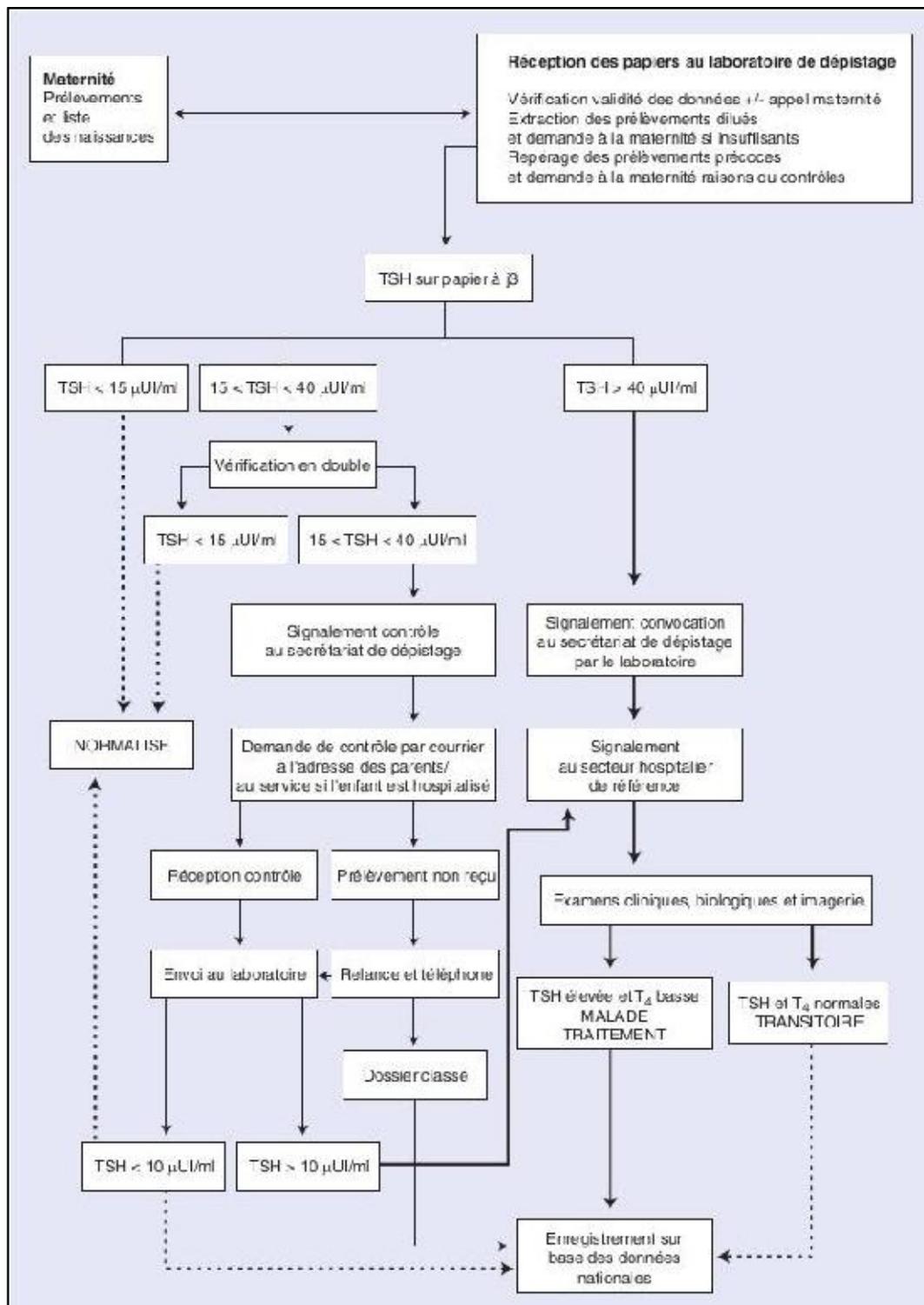


Figure 23 : Arbre décisionnel du model français de dépistage néonatale de l'hypothyroïdie [1].

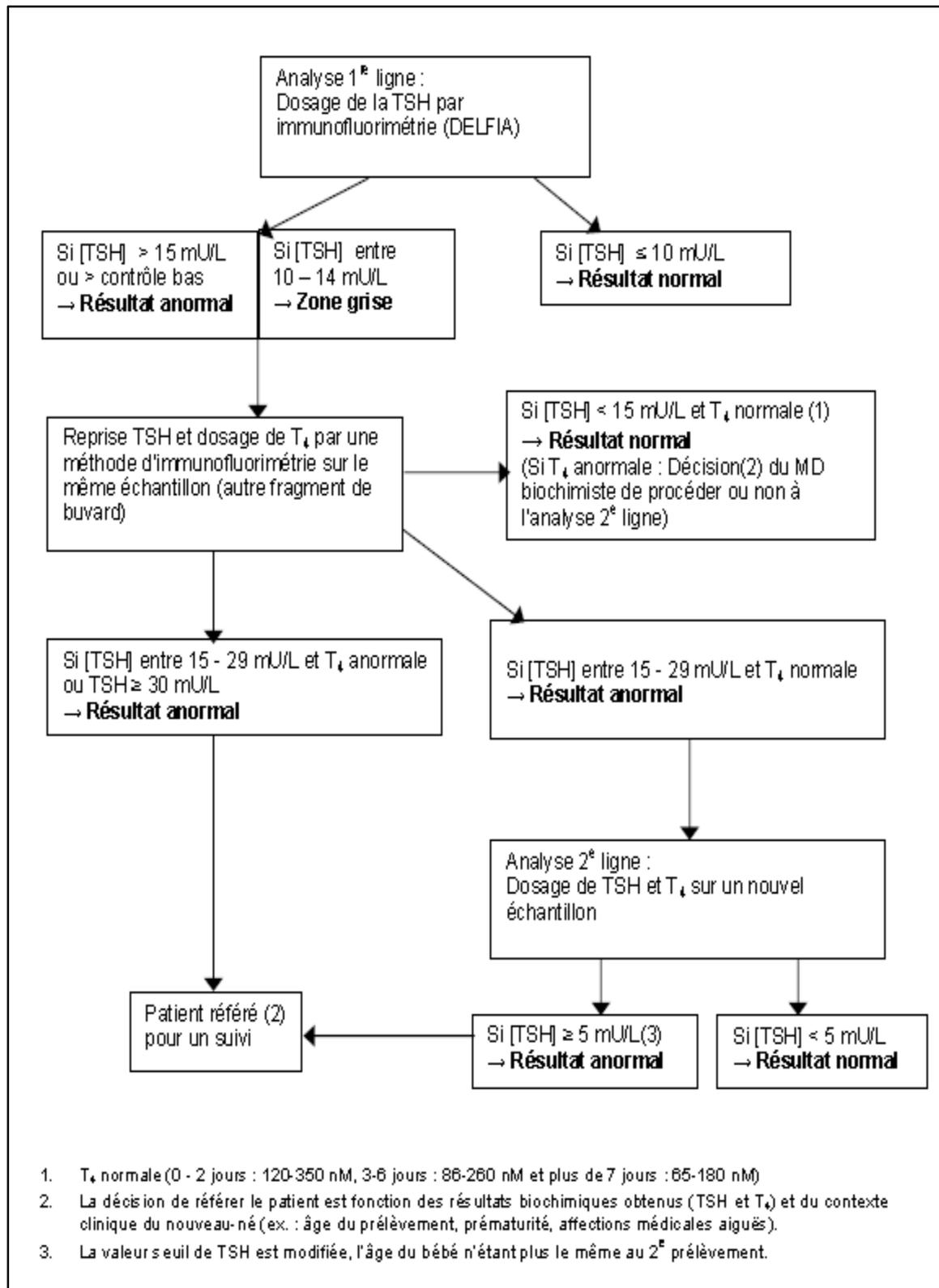


Figure 24: Dépistage néonatale de l'hypothyroïdie au Canada.

CONCLUSION

L'hypothyroïdie congénitale est liée à l'insuffisance ou à l'absence de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes.

Le tableau clinique est très variable en fonction de l'âge et la sévérité de l'hypothyroïdie.

Les tests biologiques permettent la confirmation ou l'infirmerie de l'hypothyroïdie congénitale.

Le couple échographie-scintigraphie permet une meilleure exploration morphologique de la glande thyroïde. Cela revient à dire qu'il est indispensable au diagnostic de l'hypothyroïdie congénitale.

Les étiologies de l'hypothyroïdie congénitale peuvent être permanentes ou transitoires.

La lévothyroxine reste le traitement de 1^{ère} intention devant l'hypothyroïdie congénitale.

L'évolution sous traitement est généralement favorable, en l'absence de ce dernier, l'hypothyroïdie congénitale peut entraîner des complications graves dont la plus importante est le retard mental.

Puisque l'hypothyroïdie congénitale est une pathologie fréquente en matière de pédiatrie-endocrinologie, le dépistage néonatal reste la meilleure solution pour la précocité du diagnostic et l'efficacité de la prise en charge.

Son incidence très élevée constatée dans notre service, et ses conséquences gravissimes sur le devenir de l'enfant, implique la nécessité de mise sur pied de programme de dépistage national approprié et adapté à notre contexte pour contenir cette pathologie.

RESUME

L'hypothyroïdie se définit par l'absence ou la diminution de la production des hormones thyroïdiennes, liée à un hypofonctionnement de la glande thyroïde incapable de satisfaire les besoins de l'organisme de l'enfant. En absence du traitement, elle engendre un retard psychomoteur irréversible.

L'objectif de ce travail est la réalisation d'une étude descriptive des nouveau-nés hospitalisés au service de Néonatalogie et de Réanimation Néonatale au CHU Hassan II de Fès, présentant une hypothyroïdie congénitale, ainsi que l'appui sur le rôle du dépistage précoce pour éviter les complications ultérieures, notamment le retard mental.

Nous avons réalisé une étude prospective portant sur 28 nouveau-nés suivis au service de néonatalogie et de Réanimation néonatale au sein du CHU HASSAN II de Fès pour une hypothyroïdie, durant une période de 18 mois allant du 1^{er} juin 2011 au 31 décembre 2012.

L'incidence hospitalière de l'hypothyroïdie congénitale au sein de notre service est très élevée, elle est de l'ordre de 1,81 % de l'ensemble des nouveau-nés. La moyenne d'âge à l'admission quant à elle, est de 4,57 jours de vie. Les deux sexes sont également intéressés, avec une prédominance féminine à 54%, la notion de consanguinité est rapportée chez 32% des cas, sans notion de dysthyroïdie familiale dans les antécédents.

Les signes cliniques les plus fréquents par ordre d'importance sont : l'hypotonie axiale (54%), l'hypothermie néonatale (46%), l'ictère néonatal prolongé (32%), la léthargie (32%), une difficulté alimentaire (29%), le myxœdème (21%), la macroglossie (21%), peau sèche (18%), la fontanelle antérieure large (14%), et la hernie ombilicale dans 7% des cas.

Les taux de TSH dosés chez tous nos 28 malades, étaient tous supérieurs à la valeur normale avec un taux moyen de 65,54 mUI/L.

L'échographie thyroïdienne a été réalisée chez 43% seulement des cas et qui a montré une glande hypoplasique dans deux cas (7%), une agénésie (4%), un goitre sans nodule (4%), un corps thyroïdien augmenté de volume (4%) et un aspect échographique normal dans 25% des cas.

La scintigraphie n'a pas été faite pour aucun de nos nouveau-nés.

Des pathologies associées ont été diagnostiquées en plus de l'hypothyroïdie dans 54% des cas, les cardiopathies sont retrouvées dans 43% suivies par les malformations digestifs 18% et le syndrome de Down est signalé chez 21% de nos cas.

Le traitement est basé sur la lévothyroxine reçu chez tous les patients avec une dose moyenne de 8 µg/Kg/j.

L'évolution est bonne chez 68% des cas, tandis que 25% sont décédés et 7% ont été perdu de vue.

L'incidence élevée de l'hypothyroïdie congénitale dépistée au cours de notre travail, implique l'impérative nécessité d'instaurer un programme national de dépistage néonatal systématique pour cette pathologie lourde de conséquences.

SUMMARY

Hypothyroidism is defined by the absence or decreased production of thyroid hormones, due to hypofunction of the thyroid gland unable to meet the needs of the child's body. In the absence of treatment, it generates an irreversible psychomotor retardation.

The objective of this work is the realization of a descriptive study of hospitalized infants in the service of Neonatology and Neonatal Intensive Care at the University Hospital Hassan II of Fez, with congenital hypothyroidism, and support the role of early detection to avoid further complications, including mental retardation.

We performed a prospective study of 28 followed infants in the service of neonatology and neonatal Intensive Care in the CHU Hassan II of Fez for their hypothyroidism during a period of 18 months from 1 June 2011 to 31 December 2012.

The incidence of congenital hypothyroidism hospitalized in our service is very high; it is about 1.81% of all newborns. The average age at admission meanwhile, is 4.57 days of life. Both sexes are equally interested, with a female predominance in 54%; the concept of consanguinity was reported in 32% of cases, with no notion of thyroid dysfunction in the family history.

The most frequent clinical signs in order of importance are: axial hypotonia (54%), neonatal hypothermia (46%), prolonged neonatal jaundice (32%), lethargy (32%), difficulty dietary (29%), myxedema (21%), macroglossia (21%), dry skin (18%), wide anterior fontanel (14%), and umbilical hernia in 7% of cases.

TSH levels measured in all 28 patients were all higher than the normal value with an average of 65.54 mIU / L.

Thyroid ultrasound was performed in only 43% of cases and showed a hypoplastic gland in two cases (7%), one agenesis (4%), one goiter without nodules (4%), one thyroid volume increased body (4%) and a normal ultrasound appearance in 25% of cases.

The scintigraphy imaging has not been done for any of our newborns.

Associated pathologies were diagnosed in addition to hypothyroidism in 54% of cases, heart disease is found in 43% followed by 18% digestive malformations and Down syndrome is reported in 21% of our cases.

The treatment is based on the levothyroxine taken by all patients with an average dose of 8 mg / kg / day.

Evolution was good in 68% of cases, whereas 25% died and 7% were lost.

The high incidence of congenital hypothyroidism detected during our work, involves the urgent need for a systematic national program of neonatal screening for this disease and its serious consequences.

ملخص

تعرف قصور الغدة الدرقية بغياب أو انخفاض في إنتاج هرموناتها، ففي غياب العلاج، تتسبب هذه الأخيرة في تأخر عقلي لدى الطفل.

الهدف من هذا العمل هو القيام بدراسة وصفية لأطفال حديثي الولادة يعانون من القصور الخلقي للغدة الدرقية، والذين تمت متابعتهم في قسم رعاية وإنعاش حديثي الولادة التابع للمستشفى الجامعي الحسن الثاني بمدينة فاس، وكذا إبراز دور الكشف المبكر في تجنب هؤلاء الأطفال المضاعفات المترتبة عن هذا القصور.

لقد أجرينا في هذا الصدد بحثا استطلاعيًا ضمن 28 من الولدان، تمت متابعتهم في قسم رعاية وإنعاش حديثي الولادة بالمستشفى الجامعي المذكور أعلاه، وذلك طيلة مدة 18 شهرا، خلال الفترة الممتدة من تاريخ الأول من يونيو 2011 إلى 31 دجنبر 2012.

يعتبر معدل حدوث القصور الخلقي هذا، داخل قسما مرتفعا، حيث يبلغ 1.81% من مجموع الولدان، أما متوسط العمر المسجل عند استقبال الحالات، فقد بلغ 4.57 يوما من تاريخ الولادة، وتعتبر الإناث أكثر عرضة من الذكور بنسبة 54%، فيما قرابة العصابات بين آباء الولدان وجدت عند 32% من الحالات، في حين لم تسجل أي حالة لمرض الغدة الدرقية لدى باقي أفراد العائلة.

نذكر من بين العلامات السريرية الأكثر شيوعا: حالة نقص التوتر العضلي المحوري (54%)، انخفاض في حرارة جسم المواليد (46%)، اليرقان الوليدي المطول (32%)، الخمول (32%)، صعوبة التغذية (29%)، ميكسوذيما (25%)،

تضخم اللسان (21%)، جفاف الجلد (18%)، اليافوخ الأمامي مفتوح دون المعتاد

(14%)، فتق السرة (7%).

كل قياسات الهرمون المنبه للدرقية (TSH) التي تمت لدى المواليد الثماني والعشرين،

كانت مرتفعة مقارنة بالمعدل الطبيعي، بمتوسط ناهز 65.54 MUI/I.

أظهر الفحص بالصدى للغدة الدرقية والذي شمل 43% من مجموع الحالات فقط، وجود

حالتين لنقص التنسج للغدة (7%)، وحالة لعدم تخلق الغدة (4%)، في حين بدت الغدة طبيعية لدى 25% من الحالات.

لم يجرى لأي من مواليدنا الجدد تصويرا ومضانيا (سنتيغرافيا) للغدة.

لقد تم تشخيص عاهات مقترنة بالإضافة لقصور الغدة الدرقية في 54% من

الحالات، حيث 43% من الحالات يعانون من امراض القلب، و 18% منهم من تشوهات في الجهاز الهضمي، في حين 21% من الحالات لديها متلازمة داون.

يستند علاج القصور الخلقي للغدة الدرقية على الليفوتيروكسين، حيث استعاد

جل مرضانا منه بمتوسط جرعة تساوي 8 ملغ/كلغ/يوم.

لقد عرف 68% من مجموع الحالات تطور جيدا، في حين توفي 25% منهم، وفقد 7%

آخرين.

إن ارتفاع حالات الإصابة بقصور الغدة الدرقية الخلقي، الذي كشفت عليه دراستنا، يدعو

إلى الحاجة الملحة لوضع برنامج وطني للتقصي المنهجي لدى حديثي الولادة لهذا المرض الخطير.

BIBLIOGRAPHIE

[1] CARRANZA D, VAN VILET G, POLAK M.

Hypothyroïdie congénitale. Ann Endocrinol, 2006 ; 67,4 :295-302.

[2] TOUBLA J-E.

Pathologie thyroïdienne de l'enfant (hypothyroïdie, hyperthyroïdie et cancer). EMC (Elsevier Masson SAS, paris), pédiatrie, 4-105-A-10,2008.

[3] RAJA BRAUNNER, MANUEL FONTOURA.

Pathologie de la glande thyroïde chez l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS), pédiatrie-Maladies infectieuses, 4-105-A-10, 1995.

[4] FRAGU P.

Le regard de l'histoire des sciences sur la glande thyroïde (1800-1960). Annales D'endocrinologie, 1999; 60: 10

[5] CANGUILHEM G.

Pathologie et physiologie de la thyroïde au XIXe siècle. In : Études d'histoire et de philosophie des sciences, Varin, Paris, 1989, p. 276.

[6] LEGER AF.

Structure et physiologie thyroïdiennes. EMC (Elsevier Masson SAS), Endocrinologie-Nutrition, 10-002-B-10, 1991.

[7] POLAK M, CZERNICHOW P.

Thyroidologie foetale, physiologie thyroïdienne. La thyroïde Editions scientifiques et médicales. Elsevier SAS. 2001 chap 95 ; p.512-517.

[8] BRAUMER R, FONTURA M.

Pathologie de la glande thyroïde chez l'enfant. EMC (Paris, France) Pédiatrie 1995 ; 4-105A-10 ; 7p.

[9] DEVRED PH, GORINCOUR G, BOURLIERE B-NAJEAN.

Pathologie malformative des parties molles du cou. EPU de radio pédiatrie : <http://www.sfpradiopediatrie.org/>. Janvier 2002.

[10] POLAK M.

Hypothyroïdie congénitale, défaut moléculaire en particulier les formes familiales. Ann endocrinol, 2003 ; 64,1 :54-57. Masson, Paris, 2003.

[11] VLAEMINCK-GUILLEM V.

Structure et physiologie thyroïdiennes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Endocrinologie-Nutrition, 10-002-B-10, 2011.

[12] GERASIMOS E. KRASSAS, SCOTT A. RIVKEES, WIELAND KIESS.

Diseases of the Thyroid in Childhood and Adolescence. Vol 11; 2007.

[13] JOSEPH E RAINE, ET AL.

Practical Endocrinology and Diabetes in Children, page 52-53. Second Edition 2006.

[14] MARIE CASTRIC.

Thyroïde et grossesse : situation à risque. Annales d'Endocrinologie, 16-10, 2008.

[15] LEGER L.

Devenir à long terme des patients avec hypothyroïdie congénitale. Archive de pédiatrie 2008 ; 15 :p763-765.

[16] SOUALI M.

Hypothyroïdie infantile (A propos de 50 cas). Thèse faculté de médecine Rabat, 1980, N°200.

[17] SADIK A.

L'hypothyroïdie de l'enfant et de l'adolescent (A propos de 20 cas). Thèse faculté de médecine Casablanca, 1982, N°22.

[18] HOUMADA MOUHAMMED YOUNES

L'hypothyroïdie chez l'enfant (à propos de 34 cas). Thèse de la faculté de médecine de Fès, 2012. N°029/12.

[19] RHESSAL A.

L'hypothyroïdie de l'enfant. Thèse faculté de médecine Casablanca, 1985, N°122.

[20] HOUNDETOUGANE GD ET AL.

Dépistage de l'Hypothyroïdie Congénitale à l'Hopitale de la mère enfant de Lagune Cotonou. Medecine nucleaire (2012) P644-648.

[21] OLIVIERI A ET AL

The Italian National Register of infants with congenital hypothyroidism: twenty years of surveillance and study of congenital hypothyroidism. *Italian Journal of Pediatrics* 2009, 35:2

[22] AMARESH P, REDDY ET AL

High Prevalence of Associated Birth Defects in Congenital Hypothyroidism. *International Journal of pediatric Endocrinology* Volume 2010, article ID 940980, page 1150-1155.

[23] ZAHRA RAZAVI ET AL.

Congenital Anomalies in Infant with Congenital Hypothyroidism. *Oman Medical Journal* (2012) Vol. 27, No. 5: 364-367.

[24] ROSENTHAL M ET AL.

Congenital hypothyroidism: increased incidence in Asian families, *archive of disease in childhood*, 1988, 63:790-3.

[25] SACK J ET AL.

Congenital hypothyroidism screening in the west Bank: a test case for screening in developing region. *Hormone research*, 1998, 50:151-4.

[26] HASHEMIPOUR M ET AL.

"Parental consanguinity among parent of Neonates with CH in Isfahan"; *Estern Mediterranean Health Journal*, Vol 13, No 3, 2007, p 567-74.

[27] HARRIS KB, PASS KA.

Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *MolGenetMetab* 2007, 91(3):268-277.

[28] MAYNIKA V RASTOGI, STEPHEN H LAFRANCHI

Congenital Hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010, 5:17.

[29] SETILA DALILI ET AL

Congenital Hypothyroidism. A Review of the Risk Factors Iran province guilane. *Acta Medica Iranica*, 2012; 50(11): 735-739.

[30] ALM J ET AL

Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *British medical Journal*; volume 289, 1984 page 1171-1175.

[31] KANSHI MINAMITANI ET AL

Neonatal screening for Congenital Hypothyroidism in Japan; *Pediatric Endocrinology Reviews (PER)*; Vol 10; October 2012; P: 79-88.

[32] MOHSEN HAGSHENAS ET AL

Prevalence of permanent and transient congenital hypothyroidism in Babol City – Iran. *Med Glas Ljek Komore Zenicko-doboj Kantona* 2012; 9(2):341-344.

[33] LABRUNE P, TRIOCHE-EBERSCHWEILLER P, GAJDOS V.

Diagnostic de l'ictère du nouveau-né. MC (Elsevier, Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-002-R-30, 2010

[34] LABRUNE P.

Diagnostic de l'ictère du nouveau-né. EMC (Elsevier, Masson SAS), 4-002-R-30, 2000.

[35] NAJATI N, GHAREBAGHI M, MORTAZAVI F.

Underlying Etiologies of Prolonged Icterus in Neonates, Pakistan Journal of Biological Sciences 13 (14): 711-714, 2010.

[36] SAPIN, SCHLIENGER J.

Dosages de thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3) : techniques et place dans le bilan thyroïdien fonctionnel. Annales de Biologie Clinique. Volume 61, Numéro 4, 411-20, Juillet 2003, Revue générale.

[37] KATSUAKI MOTOMURA, ET AL.

Mechanisms of thyroid hormone action : Implications for the Clinical Manifestation of Thyrotoxicosis. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America Vol 27, Issue 1, 1 March 1998, Pages 1-23.

[38] AUBENE LEGER.

Techniques et résultats des explorations radio-isotopiques de la thyroïde. EMC (Elsevier Masson SAS), RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Cardiovasculaire - Thoracique - Cervicale, 32-700-A-10, 2003.

[39] LABOUREAU S-SOARES BARBOSA, BOUX DE CASSON F, ROHMER V.

Exploration fonctionnelle de la glande thyroïde (en dehors de l'imagerie). EMC (Elsevier Masson SAS), Endocrinologie-Nutrition, 10-002-E-10, 2007.

[40] ARGÉMI B.

Exploration biologique de la fonction thyroïdienne. L'indispensable, le confortable, le superflu. Revue de l'ACOMEN, 2000, vol.6, n°1

[41] POLK D ET AL.

Fetal and neonatal thyroid physiology, second edition, Philadelphia: WB Saunders; 1998.p 2460-7.

[42] GOISSEN C ET AL.

Etude rétrospective à une semaine de vie de la fonction thyroïdienne chez 97 prématurés consécutifs de terme inférieur à 32 SA. Archive de Pédiatrie 2011 vol 18 fasc. 33 p 253.

[43] SIMPSON J ET AL.

Serum thyroid hormones in preterm infants and relationships to indices of severity of intercurrent illness. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:1271-9.

[44] PAPAPORT R ET AL.

Hypothyronemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment. J Pediatr 2001; 139:182-2.

[45] VAN WASSENEAR ET AL.

Hypothyroxinemia & thyroid function after preterm birth. Sem Neonatol 2004; 9:3-11.

[46] TOUBLANC JE.

Hypothyroïdie de l'enfant. EMC (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS.)10-005-A-10 – 4-106-A-10, 2000.

[47] LAURENCE LEENHARDT, LAURENCE DUPASQUIER FEDIAEVSKY, ANDRE AURENGO, HELYETT AURENGO.

Imagerie thyroïdienne. EMC (Elsevier Masson SAS), Endocrinologie-Nutrition, 10-002-F-10, 1999.

[48] TRAMALLONI J, H MONPEYSSEN

Échographie de la thyroïde. EMC (Elsevier Masson SAS), 32-700-A-20, 2003.

[49] EL MAZOUNI Z, EL WADEH I, GAOUZI A.

Ectopie thyroïdienne chez l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS), journal de pédiatrie et de puériculture (2011) 24, 133-135.

[50] ISMAILI ALAOUI N ET AL.

La scintigraphie thyroïdienne dans l'HC: à propos de 181 examens chez des enfants de moins de trois mois. *Medicine nucléaire* 36(2012) p 479-485.

[51] TAKASHIMA S, NOMURA N, TANAKA H, ITOH Y, MIKI K, HARADA T.

Congenital hypothyroidism: assessment with ultrasound. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16(5): 1117-1123.

[52] OHNISHI H, INOMATA H, WATANABE T et al.

Clinical utility of thyroid ultrasonography in the diagnosis of congenital hypothyroidism. *Endocr J* 2002;49(3): 293-297.

[53] PERRY RJ, MAROO S, MACLENNAN AC, JONES JLL, DONALDSON MD.

Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning. *Arch dis child* 2006; 91(12):972-976.

[54] DE BRUYN R, NG WK, TAYLOR J, et al.

Neonatal hypothyroidism: comparison of radioisotope and ultrasound imaging in 54 cases. *Acta Paediatr Scand* 1990 ; 79 (12): 1194 – 1198.

[55] KREISNER E, CAMARGO-NETO E, MAIA CR, GROSS JL.

Accuracy of ultrasonography to establish the diagnosis and aetiology of permanent primary congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003 ; 59 (3): 361-365.

[56] SETIAN NS.

Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83 (5 suppl): S209-S216.

[57] YUN-WOO CHANG ,DONG HWAN LEE, YONG HEE HONG, HYUN SOOK HONG, DEUK LIN CHOI, DAE YOUNG SEO.

Congenital Hypothyroidism: Analysis of Discordant US and Scintigraphic Findings. *Radiology*: Volume 258: Number 3—March 2011.

[58] OLIVIERI A ET AL.

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 Feb;87(2):557-562.

[59] MACCHIA P. E.

Recent advances in understanding the molecular basis of primary congenital hypothyroidism. *Molecular Medicine Today*, vol. 6, no. 1, pp. 36-42, 2000.

[60] GU YH ET AL.

Increased incidence of extrathyroidal congenital malformations in Japanese patients with congenital hypothyroidism and their relationship with Down syndrome and other factors. *Thyroid* 2009 Aug;19(8):869-879.

[61] 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.

[62] VAN VLIET G.

Development of the thyroid gland: lessons from congenitally hypothyroid mice and men. *Clin Genet* 2003; 63: 445-55.

[63] 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.

[64] 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.

[65] 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.

[66] MOUANE N.

Contribution à l'étude des hypothyroïdies de l'enfant (A propos de 49 cas, colligés à l'hôpital d'enfant de Rabat). Année 1986 Rabat ; n°436.

[67] CARRANZA D, VAN VLIET G, POLAK M.

Hyperthyroïdie et hypothyroïdie du nouveau-né et de l'enfant. EMC (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-005-A-10, 2006.

[68] 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.

[69] 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.

[70] LEE YS, LOKE KY, NG SC, JOSEPH R.

Maternal thyrotoxicosis causing central hypothyroidism in infants. J Paediatr Child Health. 2002 Apr;38(2):206-8.

[71] BOUKADOUS D.

Dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale par dosage radio immunologique de TSH, T4, T3 « A propos de 400 nouveau-nés ». Thèse de médecine. Rabat 1994 ; N°189.

[72] TOUATI G, LEGER J, TOUBLANC JE, FARRIAUX J, STUCKENS C, PONTE C ET AL.

A thyroxine dosage of 8 micrograms/kg per day is appropriate for the initial treatment of the majority of infants with congenital hypothyroidism. Eur J Pediatr 1997 ; 156 : 94-98.

[73] CASSIO A, CACCIARI E, CICOGANI A, DAMIANI G, MISSIROLI G, CORBELLI E, et AL.

Treatment for congenital hypothyroidism : thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? Pediatrics 2003; 111(5pt1): 1055-60.

[74] 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. *Acta paediatr* 2001;90: 1249-92.

[75] OERBECK B ET AL.

Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcome in young adults. *Pediatrics* 2003;112:923-30.

[76] KEMPERS MJE ET AL.

Intellectual and motor development of young adults with CH diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:418-24.

[77] ABALOVICH M ET AL.

Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:31-47.

[78] Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism.

Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology. *Horm Res* 1999; 52(1):49-52.

[79] TRAVERT G.

Dépistage néonatal. Elsevier Masson SAS 2007. 10.1016/S0246-0513(07)46313-1.

[80] GUTHRIE R, SUSI A.A.

A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large population's of newborn infants. Pediatrics 1963;32:338-43.

[81] DUSSAULT JH, COULOBÉ P, LABERGE C.

Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. J Pediatr 1975;86:670-4.

[82] WILSON JM, JUNGNER G.

Principals and practice of screening for disease. Public Health Papers. WHO; 1968.

[83] LEMONNIER F, MASSON J, LAROCHE D, TRAVERT J, TRAVERT G.

Free thyroxin measured in dried blood spots from normal, low-birth-weight and hypothyroid neonates. Clin Chem 1991; 37:2114-7.

[84] BEAT STEINMANN.

Directives pour le prélèvement du test de Guthrie. Paediatrica 2005; Vol. 16 ; No. 2 ; page39.

[85] MAITHÉ TAUBER.

HYPOTHYROÏDIÉS. Facultés de médecine de Toulouse ; <http://www.medecine.ups-tlse.fr>; 2008 ; Item 248 ; page 4.

ANNEXE

EXEMPLE DE LA FICHE D'EXPLOITATION :

Identité :

- IP :
- Nom du patient :
- Terme :
- Date et heure de naissance : le/...../ 2012
- Motif d'admission :
- Transféré de :
- fils (fille) de :
- Sexe : -Masculin -Féminin -Ambiguïté
- À
- Transport :

✓ La mère :

- Age de la mère :
- Gestité :
- Suivie de la grossesse : -oui -non
- ATCD :
 - Obstétricaux :
 - Médicaux :
 - Chirurgicaux :
- ATCD maternelle d'hypothyroïdie : -oui -non
- Prise médicamenteux lors de la grossesse : -oui -non
- Notion de Consanguinité : -oui -non
- Parité :
- Sérologie :
- Toxoplasmose
- Rubéole
- Syphilis
- Hiv
- ATCD familiaux :

Si « OUI » Lequel/lesquels :

- Type :
- Durée :

✓ Accouchement :

- Durée de travail : >12 >24
- RPDE : -oui -non
- Fièvre : -oui -non
- Accouchement :
 - VB
 - Césarienne -motif :
- Présentation : -C -S -T
- LA: -claire -teinté -méconial
- (température :C°)

✓ Nouveau-né à la naissance :

- Poids : kg
- taille :cm
- PC :cm
- Score d'APGAR : 1min (.....) ; 5min (.....) ; 10 min (.....)
- Inhalation méconiale : -oui -non
- Réanimation néonatale : -oui -non
- à préciser :
- Détresse respiratoire : -oui -non
- Score de Silverman : /10
- Neurologique :
- Hémodynamique :

▼ Examen à l'admission :

- Poids : kg • taille :cm • PC :cm
- Température : hypothermie : oui non • Fontanelle post large : oui non
- Léthargique : somnolant, calme oui non • Abdomen ballonné et étalé : oui non
- Difficulté alimentaire (suction faible) : oui non • Hernie ombilicale : oui non
- Ictère prolongé : oui non • Myxœdème : oui non
- Pâleur cutaneo-muqueuse : oui non • Une constipation : oui non
- Cyanose des extrémités : oui non • Un retard d'élimination du méconium: oui non
- Une peau sèche : oui non • Macroglossie : oui non
- Ex. Cervicale :
- Examen Cardio-Vasculaire : - FC :-TA :-Autres :
- Examen Pleuro-Pulmonaire : -FR :-SS : -Autre :

- Examen Neurologique : -hypotonie -hypertonie -Autre :
- Examen Abdominal :
- Autres :

▼ Examens paracliniques :

- TSH : J/Naissance – CRP :
- 1 : – NFS : -HB : -PQ :
- 2 : –GB : -PN :
- 3 : – Ionogramme :
- T3 :
- T4 :
- Hémoculture :
- PL :
- ECBU :
- Echo cervical :
- Scintigraphie thyroïdienne :
- Rx Thorax :
- Rx Mbr inf :
- ETF :
- EEG :
- Echocardiographie:.....

▼ Traitement :

- Levothyrox*:
 - Début à J :
 - Dose :
 - Contrôle :
 - üTSH :
 - üT3 :
 - üT4 :
- ATB :
- Autre ttt :

▼ Evolution :

.....
.....
.....
.....

▼ Contrôle TSH :

.....
.....
.....