

LE DÉPISTAGE DE L'HYPOTHYROÏDIE CONGÉNITALE ASPECTS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

F. DELANGE⁽¹⁾⁽²⁾, J. P. BOURGUIGNON⁽³⁾, P. BOURDOUX⁽²⁾, A. M. ERMANS⁽²⁾

L'hypothyroïdie congénitale est une des affections les plus fréquentes en endocrinologie pédiatrique.

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle déterminant dans le développement du système nerveux central chez le jeune enfant, depuis la vie fœtale jusqu'à l'âge de 3 ans. En cas de carence en hormones thyroïdiennes durant cette période critique de la vie, il se développe des anomalies au niveau de la structure du système nerveux central qui se traduisent sur le plan clinique par un retard mental irréversible. Cette complication ne peut être évitée que si un traitement substitutif adéquat est instauré extrêmement précocement, idéalement au cours des premiers jours de la vie.

Ce travail a pour objet de rappeler un certain nombre de données générales concernant l'hypothyroïdie congénitale, son dépistage systématique chez le nouveau-né et son traitement.

L'HYPOTHYROÏDIE CONGÉNITALE

Le développement cérébral chez l'homme connaît deux phases principales (1, 2).

— La première commence à partir de la douzième semaine de la vie intra-utérine et se termine vers la vingtième semaine. Elle correspond au processus de multiplication neuronale. Durant cette phase, le cerveau est particulièrement vulnérable aux processus infectieux et aux atteintes par irradiation.

— La seconde débute vers la vingtième semaine de la vie intra-utérine et se poursuit jusqu'à la fin de la troisième année de la vie postnatale. Cinq sixièmes du développement du cerveau surviennent durant la période postnatale dans l'espèce humaine. Cette seconde

phase correspond à la multiplication et à la migration des cellules gliales, au processus de myélinisation et à l'organisation des connexions interneuronales. Durant cette phase, le cerveau est particulièrement sensible aux déficiences nutritionnelles et hormonales, y compris l'hypothyroïdie.

Klein et coll. (3), dans une étude effectuée avant l'ère du dépistage systématique, ont comparé les coefficients intellectuels (QI) observés chez des hypothyroïdiens congénitaux, en fonction de l'âge au moment où le diagnostic a été posé et un traitement entrepris.

Lorsque le traitement a été instauré avant l'âge de 3 mois, le QI final obtenu est en moyenne de $89 \pm 14\%$ (DS), c'est-à-dire une valeur située dans les limites de la normale. Cependant, il existe une variation des valeurs individuelles relativement importante, allant de 64 à 107 %. Un coefficient supérieur à 85 % est observé chez seulement 78 % des nouveau-nés. Lorsque le diagnostic est posé plus tardivement, le pronostic mental devient de plus en plus sombre jusqu'à atteindre un QI moyen de $54 \pm 20\%$ si le traitement est instauré au-delà de l'âge de 7 mois.

Wolter (4), sur la base d'une compilation des données de la littérature, a comparé les QI lorsque le diagnostic a été posé, soit avant l'âge d'un mois, soit entre l'âge de 1 à 3 mois. Cet auteur a montré que le QI final obtenu dans le premier groupe est supérieur à celui du second. Il n'est donc pas indifférent de postposer de quelques semaines l'instauration du traitement : l'hypothyroïdie néonatale est une urgence pédiatrique.

Un travail récent effectué par Wolter et coll. (4) a permis de préciser, dans une certaine mesure, la raison pour laquelle il existe une telle dispersion des valeurs individuelles des QI atteints par les hypothyroïdiens congénitaux traités à partir du même âge. Ces auteurs ont étudié 45 enfants hypothyroïdiens détectés sur des bases cliniques avant l'ère du dépistage

(1) Université de Bruxelles, Département de Pédiatrie.

(2) Université de Bruxelles, Département des Radioisotopes.

(3) Université de Liège, Clinique et Policlinique pédiatriques et Laboratoire de Radio-immunologie.

systématique. Les patients ont été divisés en deux catégories principales en fonction de l'âge osseux au moment du diagnostic : ceux dont l'âge osseux correspondait à la période fœtale (groupe prénatal) et ceux dont l'âge osseux correspondait à la naissance (groupe natal). Dans le premier groupe, le QI diminuait rapidement en fonction de l'âge chronologique au moment du traitement. Dans le second groupe, au contraire, la diminution en fonction de l'âge au moment du traitement était beaucoup plus lente. Ces données suggèrent que le QI final atteint par un nouveau-né hypothyroïdien dépend non seulement de l'âge au moment du traitement, mais également de la sévérité et de la durée de l'hypothyroïdie avant le traitement.

Les mêmes auteurs (4) ont montré que, outre des problèmes de QI, les hypothyroïdiens congénitaux peuvent présenter, comme séquelles, toute une série de problèmes neuropsychologiques plus fins et en particulier des difficultés d'attention, une incoordination motrice fine, des problèmes d'orientation spatiale, une idéation lente et des performances motrices ralenties.

Ces auteurs ont montré que, comme on pouvait s'y attendre, ces anomalies sont extrêmement fréquentes chez les hypothyroïdiens avec un QI bas. La contribution principale de ce travail a cependant été de montrer que, même lorsqu'un traitement précoce a permis d'obtenir un QI normal, une proportion non négligeable d'enfants présentent également ces séquelles neuropsychologiques fines. Ces anomalies peuvent contribuer à expliquer les difficultés d'intégration scolaire et, plus tard, sociale, que ces patients peuvent présenter.

Ces données pourraient suggérer qu'une hypothyroïdie débutant pendant la vie fœtale pourrait entraîner des séquelles fines, même lorsqu'un traitement substitutif précoce permet d'atteindre un QI normal. Cette vue relativement pessimiste n'a cependant pas été confirmée jusqu'à présent, au cours d'études longitudinales d'enfants hypothyroïdiens diagnostiqués précocement grâce au dépistage systématique.

Il a été montré à de nombreuses reprises (2, 5) que, durant la période néonatale, la symptomatologie clinique de l'hypothyroïdie est fruste et peu spécifique. Ces patients

peuvent cependant présenter une série de signes et de symptômes qui doivent attirer l'attention du clinicien parmi lesquels les plus fréquents sont une lenteur d'alimentation et une apathie.

En raison des difficultés à établir un diagnostic d'hypothyroïdie chez un jeune enfant sur des bases cliniques, des études épidémiologiques rétrospectives effectuées en Hollande (6) et en Suède (7) avant l'ère du dépistage, ont montré que le diagnostic n'était posé pendant le premier mois de la vie que chez 10 à 20 % des enfants atteints. Cinquante pour cent seulement d'entre eux étaient reconnus à l'âge de 5 mois et un nombre important était diagnostiqué au-delà de l'âge de 12 mois, entraînant un risque élevé d'arriération mentale.

LE DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE DE L'HYPOTHYROÏDIE CONGÉNITALE

Sur la base des données résumées dans la première partie de ce travail, il apparaît parfaitement justifié et nécessaire de procéder au dépistage systématique de l'hypothyroïdie congénitale chez le nouveau-né pour les raisons suivantes.

1) Il s'agit d'une affection dont l'incidence actuellement bien établie est de 1/3.600 naissances, c'est-à-dire un taux nettement plus élevé que celui des aminoacidopathies dépistées depuis de nombreuses années.

2) Le retard mental causé par l'hypothyroïdie congénitale ne peut être évité que si un traitement substitutif est instauré très précocement, idéalement au cours des premiers jours de la vie. A cet âge, le diagnostic posé sur des bases cliniques est extrêmement aléatoire.

3) Il existe un traitement parfaitement efficace et peu coûteux.

Ce dépistage est basé sur la mise en évidence des signes biochimiques de l'affection. Il s'agit d'un abaissement de la concentration sérique des hormones thyroïdiennes, essentiellement de la thyroxine (T₄) et/ou d'une élévation de la thyrotrophine hypophysaire (TSH).

La raison pour laquelle le dépistage de l'hypothyroïdie est apparu tellement tardivement sur la scène des dépistages polyvalents est la

grande difficulté technique à mesurer de manière précise les concentrations de T₄ et de TSH à partir de sang total récolté sur le même papier filtre que celui utilisé pour le dépistage des aminoacidopathies.

A la suite des travaux pionniers de Dussault et Laberge (8) au Québec, ces problèmes techniques sont actuellement complètement résolus (5).

De nombreuses études ont été effectuées dans le but de préciser la méthode de dépistage la plus sensible (5, 9-12). Il est actuellement bien établi (12) que l'utilisation de la T₄ comme seul test de dépistage aura comme conséquence de manquer un nombre appréciable (environ 30 %) d'enfants présentant une ectopie thyroïdienne, qui représente la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie chez le jeune enfant (12). Les méthodes actuellement les plus utilisées sont la T₄ complétée par la TSH pour les valeurs basses de T₄ en Amérique du Nord (10) et la TSH en Europe (12, 13).

Une étude récente (13) apporte une série d'informations concernant l'organisation et le financement du dépistage en Europe ainsi que les perspectives de son développement futur. Elle porte sur 3.079.494 nouveau-nés examinés par 80 centres différents distribués dans 18 pays.

En 1979, le dépistage était organisé sur une base nationale en France, Suisse, Israël, Danemark, Autriche, Norvège et Luxembourg. Dans ces pays, le taux de couverture du dépistage était supérieur à 95 % des naissances vivantes, sauf en Norvège où le dépistage n'a pas été complet durant les trois premiers mois de 1979. Le financement du dépistage a été fourni par le gouvernement central dans cinq des sept pays, par la sécurité sociale en France et par les cantons, l'assurance de santé obligatoire ou les parents en Suisse. L'organisation du dépistage ne subira pas de modifications appréciables dans ces pays, sauf en Autriche où la détermination systématique de T₄ et de TSH sera effectuée chez tous les nouveau-nés.

Pour les pays où il n'existait pas de programme national en 1979, le taux de couverture a varié de moins de 1 % à environ 50 % des nouveau-nés. Le financement du dépistage a été fourni en partie par des fonds de recherche, par des fonds régionaux ou nationaux ou

par des institutions hospitalières. En 1980, des programmes nationaux ont été organisés en Finlande et en Suède et des financements nationaux ont été obtenus en Allemagne et en Belgique.

Sur un échantillon de 896.148 enfants où les données étaient disponibles, la TSH a été déterminée systématiquement chez 87 % et a été le seul test de dépistage utilisé chez 75 % d'entre eux. La détermination systématique de T₄ et TSH ainsi que la T₄ initiale complétée par la TSH pour les valeurs basses de T₄, représentaient 12 et 13 % respectivement.

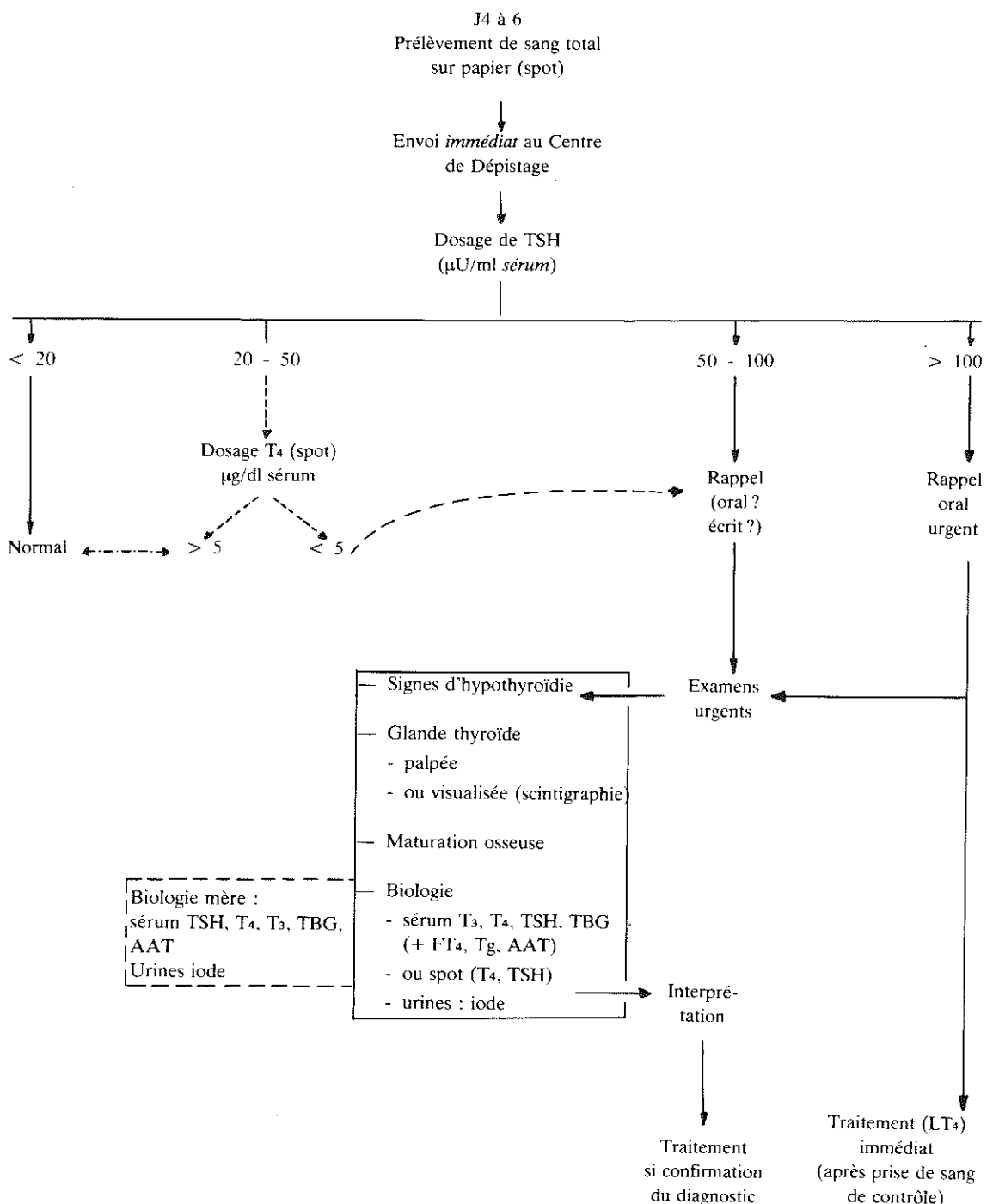
Le dépistage proprement dit a été entamé en 1974 en France et en Belgique, en 1975 en Allemagne, en 1976 en Autriche et à partir de 1977 pour les autres pays.

Pour l'ensemble des 3.079.494 nouveau-nés étudiés, l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale est de 1/3.600 naissances. Les taux d'incidence dans les différents pays sont proches, ils varient de 1/2.860 aux Pays-Bas à 1/4.040 au Danemark, sauf en Autriche où ils sont plus bas (1/5.770). Cette différence pourrait être expliquée du moins en partie par le fait que dans ce pays, le dépistage a été effectué durant plusieurs années à l'aide du dosage de la T₄ seule.

Le tableau I résume le protocole suivi dans le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale, par les deux centres auxquels appartiennent les auteurs de ce travail. La méthode est identique si ce n'est que le dosage supplémentaire de la T₄ effectué sur le prélèvement de dépistage initial en cas de valeurs modérément élevées de la TSH (20 à 50 µU/ml de sérum) n'est effectué qu'à Bruxelles.

Le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale a pour but essentiel la mise en évidence de l'hypothyroïdie sporadique primaire, causée essentiellement par un défaut dans le développement embryologique de la thyroïde (dysgénésie thyroïdienne) (5). On pouvait espérer au départ que l'immense majorité des nouveau-nés présentant des tests de dépistages anormaux seraient effectivement atteints d'hypothyroïdie congénitale sporadique et que les autres nouveau-nés auraient des tests de dépistages normaux ; en d'autres termes que le nombre de « faux positifs » au moment du dépistage serait faible. Les données accumulées au cours des

TABLEAU I. Chronogramme du dépistage de l'hypothyroïdie congénitale



dernières années, en particulier en Europe (12), ont montré qu'en réalité il n'en était rien.

Les premières analyses des résultats du dépistage ont pu mettre en évidence chez des nouveau-nés des taux abaissés de thyroxine avec des concentrations sériques de TSH normales (5). Cette situation répond le plus souvent à une déficience congénitale en TBG dans laquelle le taux d'hormones thyroïdiennes libres reste normal. Il n'y a donc aucune répercussion pathologique de cette anomalie. Plus tard, le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale a permis d'identifier au moins deux syndromes nouveaux concernant la fonction thyroïdienne durant la période périnatale : il s'agit de l'hypothyroïdie primaire transitoire du nouveau-né et de l'hyperthyrotropinémie transitoire (14).

L'hypothyroïdie primaire transitoire est caractérisée par la présence d'un tableau biochimique d'hypothyroïdie primaire avec TSH élevée et T₄ basse, qui est en tous points similaire à celui observé dans l'hypothyroïdie classique par dysgénésie thyroïdienne. Elle s'en distingue par le fait que ce tableau se corrige au bout de quelques semaines de vie, soit spontanément, soit après une courte période de traitement par hormones thyroïdiennes ou par iode.

L'hyperthyrotropinémie transitoire est caractérisée par la présence d'une TSH élevée avec T₄ normale chez des nouveau-nés avec glande thyroïde en place. Cette anomalie est observée au moment du dépistage et au moment des examens de contrôle ; elle persiste durant quelques semaines à quelques mois et disparaît ensuite progressivement en l'absence de tout traitement.

Enfin, un nombre appréciable d'enfants présentent une TSH élevée avec T₄ normale ou abaissée au moment du dépistage mais ces anomalies ne sont plus retrouvées, ni au moment des examens de contrôle, ni ultérieurement.

La pathogénie de ces anomalies fonctionnelles transitoires est encore imparfaitement connue : l'hypothyroïdie transitoire peut s'observer chez des nouveau-nés qui ont été exposés à une surcharge importante en iode à la suite de badigeonnages cutanés à l'aide de solutions contenant de l'iode ou à la suite de l'administration de produits de contraste

iodés utilisés en radiologie : il s'agit dans ce cas d'une action toxique et antithyroïdienne de l'iode connue sous le nom d'effet Wolff-Chaikoff (15). L'hypothyroïdie transitoire peut s'observer également chez des prématurés sains ou malades qui ne sont pas soumis à une surcharge iodée. Le mécanisme en cause dans ce cas pourrait être l'action combinée de l'immaturité thyroïdienne et, au contraire, d'un certain degré de carence iodée. L'hypothyroïdie transitoire doit être traitée ; les hormones thyroïdiennes et l'iode sont efficaces.

L'hyperthyrotropinémie transitoire peut correspondre en réalité à un artéfact dans le dosage radio-immunologique de la TSH, lié à la présence dans le sérum de l'enfant d'anticorps d'origine maternelle, ayant traversé le placenta et interférant dans le dosage (26). Dans ce cas, la TSH maternelle est également élevée et la TSH néonatale diminue rapidement. Dans d'autres cas, cet artéfact méthodologique est exclu, la TSH maternelle est normale et la pathogénie du tableau d'hyperthyrotropinémie néonatale transitoire est inconnue. Cette condition ne nécessite pas de traitement.

Un point important soulevé par ces anomalies transitoires est qu'elles sont beaucoup plus fréquentes que l'hypothyroïdie congénitale sporadique classique. Ainsi, dans certaines séries, l'incidence de l'hypothyroïdie transitoire est de 1/600 naissances. Un autre point important est que ces anomalies sont, au départ, entièrement similaires à celles observées chez un nouveau-né atteint d'hypothyroïdie congénitale permanente. Seuls des examens de contrôle soigneux et un suivi longitudinal du patient permettront de poser un diagnostic correct et donc d'avoir une attitude thérapeutique raisonnable.

Ces examens de contrôle constituent une urgence pédiatrique étant donné la notion, établie au moins chez l'animal (1), que tout délai dans l'instauration d'un traitement correct chez un rat nouveau-né hypothyroïdien se solde par la perte irréversible d'un nombre élevé de cellules cérébrales.

Ces examens de contrôle comprennent (tableau I) : a) un examen clinique soigneux de l'enfant, b) une appréciation précise de son degré de maturation osseuse, c) une détermi-

TABLEAU II. Situations pathologiques susceptibles d'être mises en évidence par le dépistage systématique de l'hypothyroïdie congénitale

	Observations biologiques			
	Au dépistage		Ultérieurement	
	TSH	T ₄ totale	TSH	T ₄ totale
1. Hypothyroïdie primaire définitive (ectopie ou athyréose, dyshormonogénèse)	↗↗	↘	↗↗	↘↘
2. Hypothyroïdie primaire transitoire (étiologie inconnue, ou induite par iodures, ou antithyroïdiens)	↗	↘	Normalisation (progressive)	Normalisation (progressive)
3. Hyperthyrotropinémie transitoire	↗	Normale	Normalisation (progressive)	Normale
4. Hyperthyrotropinémie « fugace » (étiologie inconnue ou artéfact)	↗	Normale	Normalisation (rapide ; dès le 1 ^{er} contrôle)	Normale
5. Hypothyroïdie secondaire ou tertiaire (insuffisance hypothalamo-hypophysaire)	Normale	↘	Normale	↘
6. Déficience congénitale en TBG	Normale	↘	Normale	↘
7. Résistance périphérique aux hormones thyroïdiennes	Normale ou ↗	↗	Normale ou ↗	↗

nation d'une série de paramètres biochimiques qui sont au moins la TSH, T₄ et T₃ sériques de l'enfant, d) optimalement associée à une détermination des mêmes paramètres chez la mère et à la mesure chez l'enfant et sa mère de la TBG, FT₄ et Tg sériques, de l'iode urinaire et à une recherche d'anticorps antithyroïdiens, e) l'indication et la méthodologie d'une scintigraphie thyroïdienne doivent être soigneusement établies ; la réalisation de cet examen ne peut pas retarder outre mesure la mise en route d'un traitement substitutif.

La réalisation immédiate et l'interprétation correcte de ces différents examens font appel à des techniques délicates, en particulier chez le jeune enfant. La décision diagnostique et, par conséquent, thérapeutique est cependant lourde de conséquences pour l'enfant et sa famille. Il en résulte qu'il existe un intérêt évident à pratiquer ces examens diagnostiques

dans un centre pluridisciplinaire bien équipé et rompu à ce genre de problèmes.

Le tableau II résume les principales situations pathologiques susceptibles d'être mises en évidence par le dépistage systématique de l'hypothyroïdie congénitale.

Il faut souligner que les anomalies 5, 6 et 7 ne sont habituellement pas détectées par les programmes qui utilisent la TSH comme test de dépistage primaire. Cette limitation a été jugée acceptable car il s'agit, soit d'affections extrêmement rares comme l'hypothyroïdie secondaire ou tertiaire ou la résistance périphérique aux hormones thyroïdiennes, qui ne provoquent pas nécessairement de retard mental lorsqu'elles surviennent chez les nouveau-nés, soit d'affections plus fréquentes comme la déficience congénitale en TBG mais qui sont associées à une fonction thyroïdienne normale.

TRAITEMENT ET SURVEILLANCE LONGITUDINALE DES PATIENTS ATTEINTS D'HYPOTHYROÏDIE CONGÉNITALE

Le traitement substitutif de l'insuffisance thyroïdienne chez l'enfant est en principe bien codifié et relativement simple. Néanmoins, l'expérience accumulée au cours de ces dernières années a permis de formuler un certain nombre de commentaires concernant la situation particulière du nouveau-né et du jeune enfant (16, 17, 18, 19).

a) Médication utilisée et posologie initiale. —

Il existe un consensus actuel concernant l'utilisation de la l-thyroxine administrée oralement en une prise journalière. Il s'agit du traitement le plus physiologique, le plus aisé à administrer et à contrôler et le moins coûteux. On est en droit de procéder d'emblée à un traitement substitutif à dose maximale sans avoir à craindre de complications, notamment cardio-vasculaires ou d'insuffisance surrénalienne, étant donné que le patient n'est optimalement pas myxœdémateux au moment du début du traitement. La dose de l-T₄ proposée est proportionnellement nettement plus élevée que chez le grand enfant et l'adulte : elle est de l'ordre de 50 µg (8 µg/kg/jour) à l'âge de 0-6 mois, elle passe à 5 µg/kg/jour à l'âge de 1-5 ans et à 3 µg/kg/jour au-delà de 12 ans.

La compliance au traitement est très variable d'un patient à l'autre et des contrôles sanguins répétés sont nécessaires durant les premières semaines du traitement afin d'éviter tout sur- ou sous-dosage thérapeutique.

b) Critères biochimiques permettant d'apprécier le caractère adéquat de la thérapeutique. —

Il a été noté que, contrairement à la donnée classique connue chez le grand enfant et l'adulte atteints d'hypothyroïdie acquise ou congénitale d'expression fruste et tardive, la normalisation de la TSH sérique ne constitue pas un critère adéquat chez le jeune enfant atteint d'hypothyroïdie congénitale. Chez ces patients, la normalisation rapide de la TSH nécessite l'administration de doses thérapeutiques de T₄ qui se soldent par l'obtention de valeurs largement supraphysiologiques et potentiellement dangereuses de la T₄ sérique. Il est actuellement admis que la dose thérapeu-

tique optimale est celle qui permet d'obtenir une concentration sérique de T₄ (totale et surtout libre) située à la limite supérieure de la normale pour l'âge, et ce, quelle que soit la valeur de la TSH sérique. Il est fréquent de constater que la TSH reste élevée de 1 à 48 mois après l'obtention d'une T₄ sérique normale (fig. 1). La pathogénie en est peu claire. Elle pourrait résulter d'une diminution de la réceptivité hypothalamo-hypophysaire à la

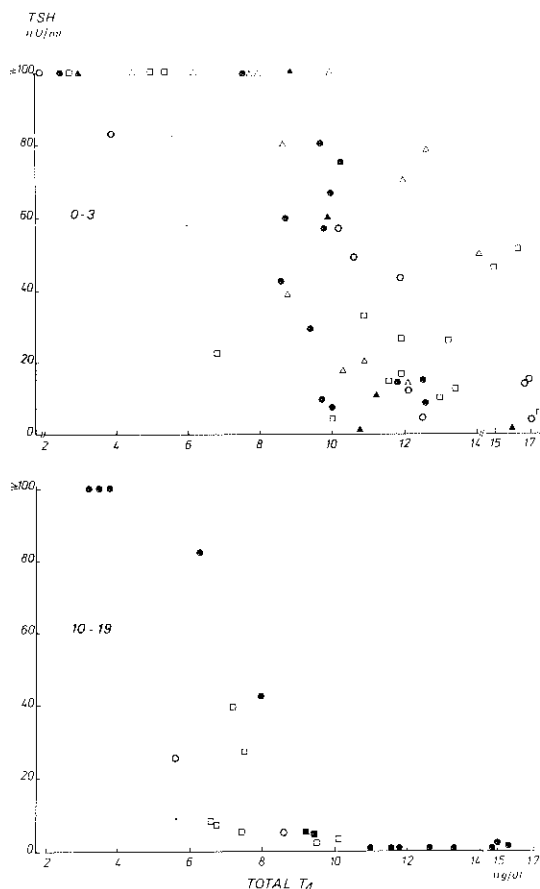


FIG. 1. Variations des concentrations sériques de TSH en relation avec celles de la thyroxine (T₄) totale mesurées à diverses reprises au cours d'un traitement substitutif par levothyroxine chez des patients atteints d'hypothyroïdie primaire congénitale. Ceux-ci sont assidus dans la prise de la thérapeutique prescrite. Ils sont comparés selon qu'ils sont âgés de moins de 3 ans (partie supérieure) ou de plus de 10 ans (partie inférieure).

T₄ chez le jeune enfant, secondaire à l'âge (20) ou à une hypothyroïdie présente durant la vie fœtale et au début de la vie postnatale (21).

c) *Evaluation clinique, radiologique et neuropsychologique.* — Les critères utilisés sont relativement bien codifiés sauf en ce qui concerne le développement neuropsychologique qui varie d'un centre à l'autre. Quelles que soient les méthodes utilisées, une attention particulière sera portée à apprécier non seulement le développement intellectuel mais également celui de l'attention, de la coordination motrice fine et de l'orientation spatiale. Des anomalies dans ce domaine sont en effet capables d'entraîner des difficultés dans l'intégration sociale et la vie scolaire chez des enfants hypothyroïdiens congénitaux en dépit d'un quotient de développement ou intellectuel normal.

Il résulte de ces considérations que le suivi longitudinal d'enfants hypothyroïdiens dès la naissance pose une série de problèmes spécifiques qui justifient l'intervention, au moins occasionnelle, ou mieux régulière, d'équipes spécialisées. L'hypothyroïdie congénitale constitue un exemple de pathologie chronique où la coopération entre pédiatres des familles et équipes spécialisées est particulièrement utile.

En conclusion, ce travail souligne la gravité de l'hypothyroïdie chez le nouveau-né et la nécessité de procéder à son dépistage systématique. Il décrit certains aspects physiopathologiques et thérapeutiques de la fonction thyroïdienne, propres à la période périnatale et à la petite enfance. Il indique que, contrairement à ce que l'on pourrait croire, les problèmes thyroïdiens sont extrêmement polymorphes et fréquents durant cette période de la vie.

Un point essentiel est que, actuellement, le diagnostic et le traitement précoce de l'hypothyroïdie congénitale sont parfaitement possibles et réalisés sur une très large échelle : en 1982, près de 30 millions de nouveau-nés des pays industrialisés avaient déjà bénéficié de ce dépistage (Proceedings of the second international Conference on neonatal Thyroid Screening, Tokyo, août 1982, sous presse).

Enfin, il faut souligner que si l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale menaçant le développement mental de l'enfant est proche de

1/4.000 naissances dans les pays industrialisés, il est certaines régions du monde où ce taux atteint 1/15 naissances (22). Il s'agit de régions où les caractéristiques nutritionnelles sont telles qu'elles entraînent le développement de goitre et de crétinisme endémiques parmi la population (23, 24). Des efforts soutenus ont été développés dans certains pays affectés, pour tenter d'élaborer une stratégie de prévention du retard mental consécutif à une hypothyroïdie congénitale dans cet environnement particulier (25).

BIBLIOGRAPHIE

1. GRAVE, G. D., Ed. — *Thyroid hormones and brain development*. Raven Press, New York, 1977, 1-376.
2. DELANGE, F. M. — Relation of thyroid hormones to human brain development, in *Fetal brain disorders. Recent approaches to the problem of mental deficiency*. B. S. HETZEL, R. M. SMITH, Ed. Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1981, 285-296.
3. KLEIN, A. M., MELTZER, S., KENNY, F. M. — Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J. Pediat.*, 1973, **81**, 912-915.
4. WOLTER, R., NOËL, P., CRAEN, M., ERNOULD, C. H., VERSTRAETEN, F., SIMONS, J., MERTENS, S., VANBROECK, N., VANDERSCHUEREN-LODEWYCKX, M. — Neuropsychological study in treated thyroid dysgenesis. *Acta paediat. scand.*, 1979, Suppl. **227**, 41-46.
5. BURROW, G. N., DUSSAULT, J. H., Ed. — *Neonatal thyroid screening*. Raven Press, New York, 1980, 1-322.
6. DE JONGE, G. A. — Congenital hypothyroidism in the Netherlands. *Lancet*, 1976, II, 143.
7. ALM, J., LARSSON, A., ZETTERSTRÖM, R. — Congenital hypothyroidism in Sweden. *Acta paediat. scand.*, 1978, **67**, 1-3.
8. DUSSAULT, J. H., LABERGE, C. — Dosage de la thyroxine (T₄) par méthode radio-immunologique dans l'éluat de sang séché : nouvelle méthode de dépistage de l'hypothyroïdie congénitale ? *Un. méd. Can.*, 1973, **102**, 2062-2064.
9. DUSSAULT, J. H., COULOMBE, P., LABERGE, C., LETARTE, J., GUYDA, H., KHOURY, K. — Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J. Pediat.*, 1975, **86**, 670-674.
10. DUSSAULT, J. H., MORISSETTE, J., LETARTE, J., GUYDA, H., LABERGE, C. — Modification of a screening program for neonatal hypothyroidism. *J. Pediat.*, 1978, **92**, 274-277.
11. DELANGE, F., BECKERS, C., HÖFER, R., KÖNIG, P., MONACO, F., VARRONE, S. — Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Europe. Report of the New-born committee of the European thyroid association. *Acta endocr.*, 1979, **90**, Suppl. 223, 1-27.

12. DELANGE, F., BECKERS, C., HÖFER, R., KÖNIG, M. P., MONACO, F., VARRONE, S. — Progress report on neonatal screening for congenital hypothyroidism in Europe, in *Neonatal thyroid screening*. G. N. BURROW, J. H., DUSSAULT, Ed. Raven Press, New York, 1980, 107-131.
13. DELANGE, F., ILLIG, R., ROCHICCIOLI, P., BROCK-JACOBSEN, B. — Progress report 1980 on neonatal thyroid screening in Europe. *Acta paediat. scand.*, 1981, **70**, 1-2.
14. DELANGE, F., BOURDOUX, P., KETELBANT-BALASSE, P., VAN HUMSKERKEN, A., GLINOER, D., ERMANS, A. M. — Transient primary hypothyroidism in the newborn, in *Congenital hypothyroidism*. J. H. DUSSAULT, WALKER, Ed. P. Dekker Publ., New York, 1983, 275-301.
15. WOLFF, J., CHAIKOFF, I. L. — The inhibitory action of excessive iodine upon the synthesis of diiodotyrosine and of thyroxine in the thyroid gland of the normal rat. *Endocrinology*, 1948, **43**, 174-179.
16. GUYDA, H. J. — Therapy of congenital hypothyroidism. Evolution of biochemical parameters, in *Neonatal thyroid screening*. G. N. BURROW, J. H. DUSSAULT, Ed. Raven Press, New York, 1980, 247-261.
17. ROCHICCIOLI, P., DUTAU, G., ROGE, B., PETRUS, M., ENJAUME, C., AUGIER, D. — Dépistage néonatal de l'hypothyroïdie. 1. Etude clinique coopérative française. 2. Etude du développement psychomoteur, avec un recul de trois ans, dans la région Midi-Pyrénées, in *26^e Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue française, Toulouse, 30 juin-1^{er} et 2 juillet 1981*. Volume 2. Tables rondes, 519-530, 549-550.
18. HULSE, J. A., GRANT, D. B., JACKSON, D., CLAYTON, B. E. — Growth, development and reassessment of hypothyroid infants diagnosed by screening. *Brit. med. J.*, 1982, **284**, 1435-1437.
19. LARSSON, A., LJUNGGREN, J. G., EKMAN, K., NILSSON, A., OLIN, P., BODEGARD, G. — Screening for congenital hypothyroidism. II. Clinical findings in infants with positive screening tests. *Acta paediat. scand.*, 1981, **70**, 147-153.
20. WOLTER, R., BOURDOUX, P., ERMANS, A. M. — TSH response to TRH according to age. *Pediat. Res.*, 1982, **16**, 896.
21. BAKKE, J. L., GELLERT, R. J., LAWRENCE, N. L. — The persistent effects of perinatal hypothyroidism on pituitary, thyroidal and gonadal function. *J. Lab. clin. Med.*, 1970, **76**, 25-33.
22. THILLY, C., DELANGE, F., LAGASSE, R., BOURDOUX, P., RAMIOUL, L., BERQUIST, H., ERMANS, A. M. — Fetal hypothyroidism and maternal thyroid status in severe endemic goiter. *J. clin. Endocr.*, 1978, **47**, 354-360.
23. ERMANS, A. M., MBULAMOKO, N. M., DELANGE, F., AHLUWALIA, R. — *Role of cassava in the etiology of endemic goitre and cretinism*. International Development Research Center, Ottawa, 1980, 1-182.
24. DELANGE, F. — *Endemic goitre and thyroid function in Central Africa*. Monographs in paediatrics, Vol. 2. S. Karger, Basel, 1974, 1-171.
25. THILLY, C. H. — *Epidémiologie, étiopathogénie et stratégie d'éradication du goitre et du crétinisme endémiques en Afrique centrale*. Thesis, University of Brussels, 1979, 1-265.
26. VANDALEM, J. L., HENNEN, G., CZERNICHOV, P. — Transient apparent hyperthyrotropinemia in mothers and babies. *Lancet*, 1980, **13**, 584.

**

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au D^r F. Delange, Service des Radio-isotopes, Hôpital universitaire Saint-Pierre, 322, Rue Haute, 1000 Bruxelles.

DOCUMENTATION ET DISCUSSION

HYPOTHYROÏDIE CONGÉNITALE

Dans la discussion, le Professeur Farriaux insiste sur les 3 points suivants.

1) L'expérience française, remontant à 1977-1978, a permis de dénombrer 1,58 % de faux négatifs, c'est-à-dire d'hypothyroïdies non détectées; l'analyse des causes d'erreurs a pu être faite dans 12 cas sur 14 : il s'agissait chaque fois d'erreurs humaines. Un effort particulier sera donc entrepris afin qu'aucun cas n'échappe plus au diagnostic.

2) Dans nos régions, le diagnostic de l'hypothyroïdie était fait pratiquement dans tous les cas présentant une symptomatologie clinique, et la fréquence de l'affection était de 1/6.000. Actuellement, avec le dépistage biochimique, nous enregistrons une fréquence de 1/4.000 ou même moins. Ces 50 % d'hypothyroïdiens diagnostiqués en plus, que représentent-ils? Ne peut-on penser qu'ils sont pris en charge de façon inutile puisqu'ils ne devraient pas présenter de signes cliniques; seraient-ils tous des formes transitoires? Il y a là une question fondamentale qui mérite réponse et doit nous rendre prudents dans la poursuite du traitement.

3) En Belgique, l'exploration scintigraphique se fait généralement au technétium, tandis qu'en France on utilise l'¹²³I. On ne peut écarter un danger ultérieur, tardif, de ces irradiations; or, si ces examens satisfont notre désir de diagnostic précis, ils ne changent en rien le traitement; nous pourrions donc être amenés à les regretter plus tard, si leur action nocive était confirmée.

Quelques points particuliers méritent d'être évoqués.

a) La possibilité d'une hyperthyrotropinémie et/ou d'une hypothyroïdie transitoire par contamination iodée (4).

b) La possibilité d'une hyperthyrotropinémie maternelle et néonatale, avec euthyroïdie, par anomalie sérique due à des anticorps maternels anti-TSH franchissant la barrière placentaire;

le taux de TSH baisse ensuite spontanément chez le nouveau-né (6).

c) Le développement, parallèlement à de nouvelles techniques radio-immunologiques (8, 10), de méthodes immuno-enzymatiques pour le dosage sur sang séché de la T₄ et de la TSH (10, 5).

d) L'attention particulière à réserver aux enfants prématurés, sujets à une variété de troubles de la fonction thyroïdienne, en rapport avec des degrés divers d'immaturation du système hypothalamo-hypophysio-thyroïdien. Dans ces cas transitoires, seuls ceux s'accompagnant d'une T₄ basse avec TSH élevée semblent justiciables d'un traitement. Les mesures de T₄ libre sont particulièrement utiles dans les formes avec T₄ basse et TSH normale ou peu élevée (11).

e) L'attention à porter aux familles ayant expérimenté un dépistage néonatal faussement positif pour l'hypothyroïdie et dont certaines ont présenté des réactions psychologiques de longue durée (1).

BIBLIOGRAPHIE

1. BODEGÅRD, G., FYRÖ, K., LARSSON, A. — Psychological reactions in 102 families with a new-born who has a falsely positive screening test for congenital hypothyroidism. *Acta paediat. scand.*, 1983, Suppl. **304**, 1-22.
2. FARRIAUX, J. P. — Dépistage néonatal de l'hypothyroïdie. Intérêt et limites. *Presse méd.*, 1983, **12**, 1519-1521.
3. FISHER, D. A. — Second international conference on neonatal thyroid screening: Progress report. *J. Pediat.*, 1983, **102**, 653-654.
4. GRÜTERS, A., ALLEMAND, D. L., HEIDEMANN, P. H., SCHÜRNBRAND, P. — Incidence of iodine contamination in neonatal transient hyperthyrotropinemia. *Europ. J. Pediat.*, 1983, **140**, 299-300.
5. KATO, N., NARUSE, H., IRIE, M., ARAKAWA, H. — Enzyme immuno-assay of thyroid-stimulating hormone using dried blood samples. A simple technique of screening for congenital hypothyroidism. *Anal. Letters*, 1980, **13**, 1555-1565.
6. LAZARUS, J. H., JOHN, R., GINSBERG, J., HUGHES, I. A., SHEWRINGS, G., SMITH, B. R., WOODHEAD, J. S., HALL, R. — Transient neonatal hyperthyrotropinaemia: a serum abnormality due to transplacentally acquired antibody to thyroid stimulating hormone. *Brit. med. J.*, 1983, **286**, 592-594.

7. MOORE, H., MCMILLAN, M. — Development of a filter paper blood spot radio-immunoassay for thyroid stimulating hormone suitable for a regional neonatal screening unit. *Ann. clin. Biochem.*, 1983, **20**, 93-99.
8. PRICE, D. A., EHRLICH, R. M., WALFISH, P. G. — Congenital hypothyroidism. Clinical and laboratory characteristics in infants detected by neonatal screening. *Arch. Dis. Childh.*, 1981, **56**, 845-851.
9. RHYS, J., WOODHEAD, J. S. — An automated immunoradiometric assay of thyrotrophin (TSH) in dried blood filter paper spot. *Clin. chim. Acta.*, 1982, **125**, 329-340.
10. SCHOOS, R., LAMBOTTE, C., DUBUCQ, M., FRANCHIMONT, P. — Dosage enzymatique de la thyroxine sur sang séché. *J. Génét. hum.*, 1981, **29**, 39-45.
11. WILSON, D. M., HOPPER, A. O., MCDUGALL, I. R., BAYER, M. F., HINTZ, R. L., STEVENSON, D. K., ROSENFELD, R. G. — Serum free thyroxine values in term, premature and sick infants. *J. Pediat.*, 1982, **101**, 113-117.