

# Dépistage néonatal et suivi des enfants dépistés

---

PR PASCAL BARAT  
HÔPITAL DES ENFANTS  
CHU DE BORDEAUX



# Plan

---

- ❑ Les différentes étiologies des hypothyroïdies congénitales
- ❑ La réalité du dépistage en France
- ❑ Les recommandations thérapeutiques internationales
- ❑ Les résultats des suivis à long terme

# Les différents types d'hypothyroïdies congénitales

---

Dysgénésie thyroïdienne  
(60-70%)

Ectopie

Athyreose

Hypoplasie

Glande en place  
(30-40%)

Trouble de  
l'hormono-synthèse

Forme transitoire  
(30%)

Defect	Thyroid ultrasound	Thyroid scintigraphy	Serum thyroglobulin concentration
<b>Dyshormonogenesis</b>			
NIS/SCL5A5	Enlarged gland	Uptake absent or ↓↓	↑
Thyroid peroxidase, TPO	Enlarged gland	High level of uptake; positive perchlorate discharge test	↑↑
Dual oxidase 2, DUOX2/dual oxidase 2 maturation factor, DUOXA2	Enlarged gland	High level of uptake; positive perchlorate discharge test	↑
Thyroglobulin, TG	Enlarged gland	Avid uptake; normal perchlorate discharge test	↓↓ or undetectable
Pendred syndrome, pendrin PDS/SCL26A4	Normal/enlarged gland	High level of uptake; positive perchlorate discharge test	↑
Dehalogenase, IYD/DEHAL1	Enlarged gland	Avid uptake; normal perchlorate discharge test	↑
<b>Transient CH</b>			
Acute iodine excess	Normal gland in situ	No uptake	N or ↓
Chronic iodine deficiency	Large gland	Avid uptake	↑
Maternal blocking antibodies	N or small gland	Uptake ↓ or absent	N or ↓
TSH receptor	N or small gland	Uptake ↓ or absent	N or ↓

N = Normal.

(Leger J et al. Horm Res Paediatr 2014)

(Leger J et al. Horm Res Paediatr 2014)

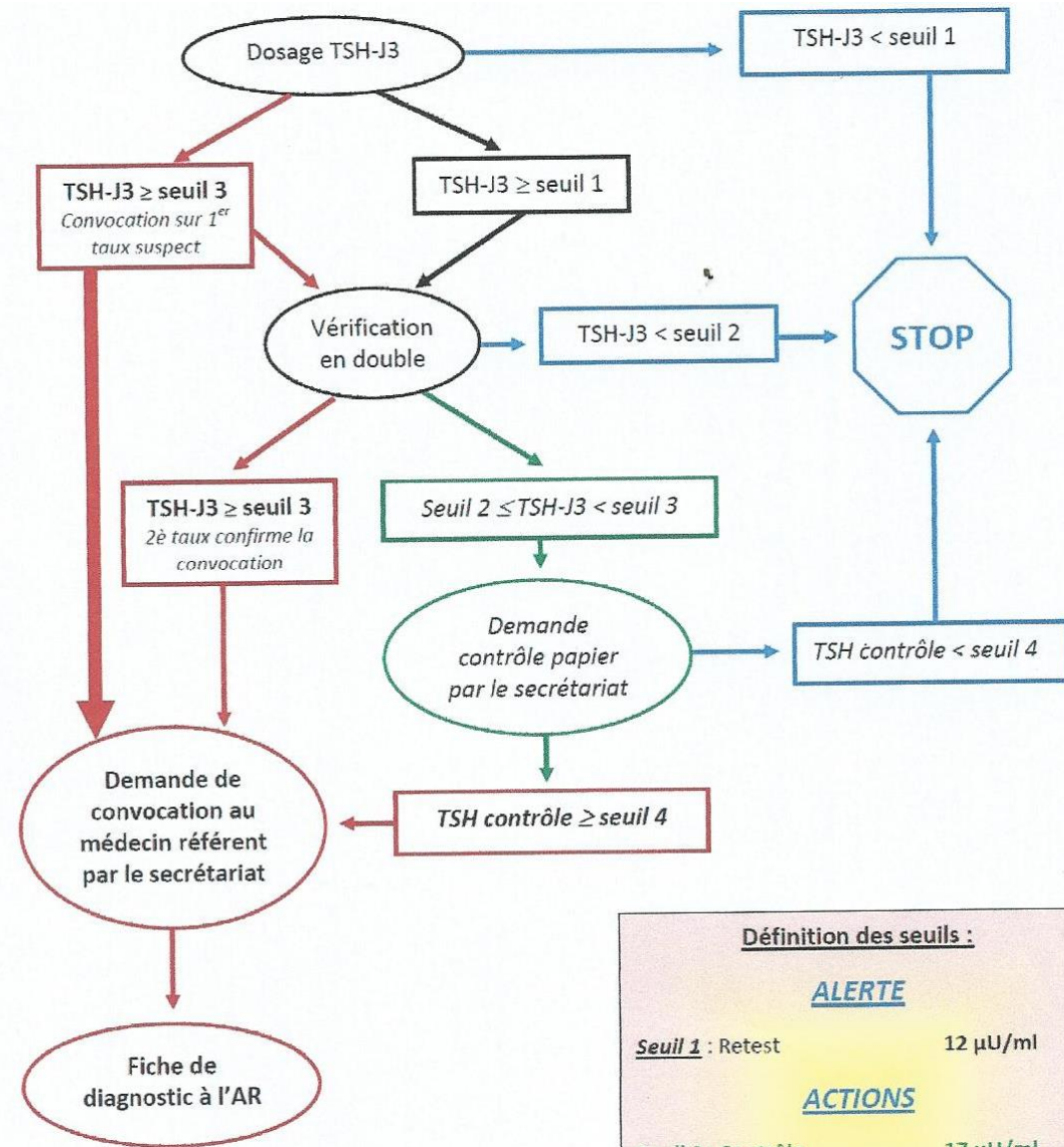
	Thyroid morphology, as assessed by ultrasonography and/or scintigraphy	Family history	
		consanguinity or siblings/cousins with CH	parents with CH
<b>Isolated CH</b>	Normally located thyroid with normal perchlorate discharge test	<i>TSH-R</i> (if hypoplasia), <i>TG</i> (if goiter, low <i>TG</i> level)	<i>PAX8</i>
	Normally located thyroid with abnormal perchlorate discharge test (ie, iodide organification defects)	<i>TPO</i> , <i>DUOX2/DUOXA2 +/- TG</i>	
	Normally located thyroid on ultrasonography, with no iodide uptake on scintigraphy	<i>SCL5A5/NIS</i> , <i>TSH-R</i> (if hypoplasia)	
<b>Syndromic CH</b>			
Deafness	Normally located thyroid	<i>SCL26A4/PDS</i>	
Short stature, obesity, hypocalcemia	Normally located thyroid		<i>GNAS</i>
Cleft palate, 'spiky' hair	Athyreosis (hypoplasia)	<i>FOXE1</i> (no mutations described in patients with ectopic or normally sized and sited thyroid gland to date)	
Kidney agenesis or any malformation of the genitourinary tract	Athyreosis, ectopic thyroid gland, normally located thyroid +/- hypoplasia	<i>PAX8</i>	<i>PAX8</i>
Choreoathetosis or neurological disease	Normally located thyroid, hypoplasia (athyreosis)	<i>NKX2-1</i> (no mutations described in ectopic cases so far)	<i>NKX2-1</i>
Lung disorders (surfactant deficiency syndrome at term, interstitial lung disease)	Normally located thyroid, hypoplasia (athyreosis)	<i>NKX2-1</i> (no mutations described in ectopic cases so far)	<i>NKX2-1</i>
Cardiac defects	Ectopy (athyreosis)	<i>NKX2-5</i>	<i>NKX2-5</i>

# Dépistage néonatal en France

---

- ❑ depuis 1978
- ❑ sous l'égide de l'Association Française pour le dépistage et la prévention du handicap de l'enfant (AFDPHE)
- ❑ Entre 48 et 72h de vie

# Arbre décisionnel du dépistage de l'hypothyroïdie (GSP)



**Définition des seuils :**

<b>ALERTE</b>	
<b>Seuil 1 :</b> Retest	12 µU/ml
<b>ACTIONS</b>	
<b>Seuil 2 :</b> Contrôle	17 µU/ml
<b>Seuil 3 :</b> Convocation	34 µU/ml
<b>Seuil 4 :</b> Contrôle à convoquer	8,5 µU/ml



# HYPOTHYROÏDIE CONGÉNITALE EN FRANCE : ANALYSE DES DONNÉES RECUEILLIES LORS DU DÉPISTAGE NÉONATAL DE 2002 À 2012

---

	Glande en place	Dysgénésie	Total
N	1021	1701	2722
%	37,5	62,5	100
Incidence globale	11,8/100 000	19,7/100 000	33/100 000

(Barry et al. BEH 2015)



# Prédominance féminine Gravité de l'hypothyroïdie

Caractéristiques	Hypothyroïdie congénitale globale	Type d'hypothyroïdie congénitale			Type de dysgénésie	
		Glande en place	Dysgénésies	p	Ectopie	Athyroïse
<b>Sexe</b>				<0,001		
Fille	63,5% (1 671/2 631)	51,7% (512)	70,7% (1 159)		71,5% (766)	69,2% (393)
Garçon	36,5% (960/2 631)	48,3% (479)	29,3% (654)		28,5% (306)	30,8% (175)
<b>TSH (Classe)</b>				<0,001		
[Seuil dépistage-50 mU/L[	20,7% (564)	46,4% (474)	5,3% (90)		7,3% (81)	1,5% (9)
[50 mU/L-100 mU/L[	13,6% (371)	16,0% (163)	12,2% (208)		16,5% (183)	4,2% (25)
[100 mU/L et plus[	65,7% (1 787)	37,6% (384)	82,5% (1 403)		76,2% (848)	94,2% (555)

(Barry et al. BEH 2015)

# Une progression de 7,7% par an de l'incidence des HC avec GEP

Évolution des taux d'incidence d'hypothyroïdie congénitale (pour 100 000). France, 2002-2012



(Barry et al. BEH 2015)

—■— Dysgénésie

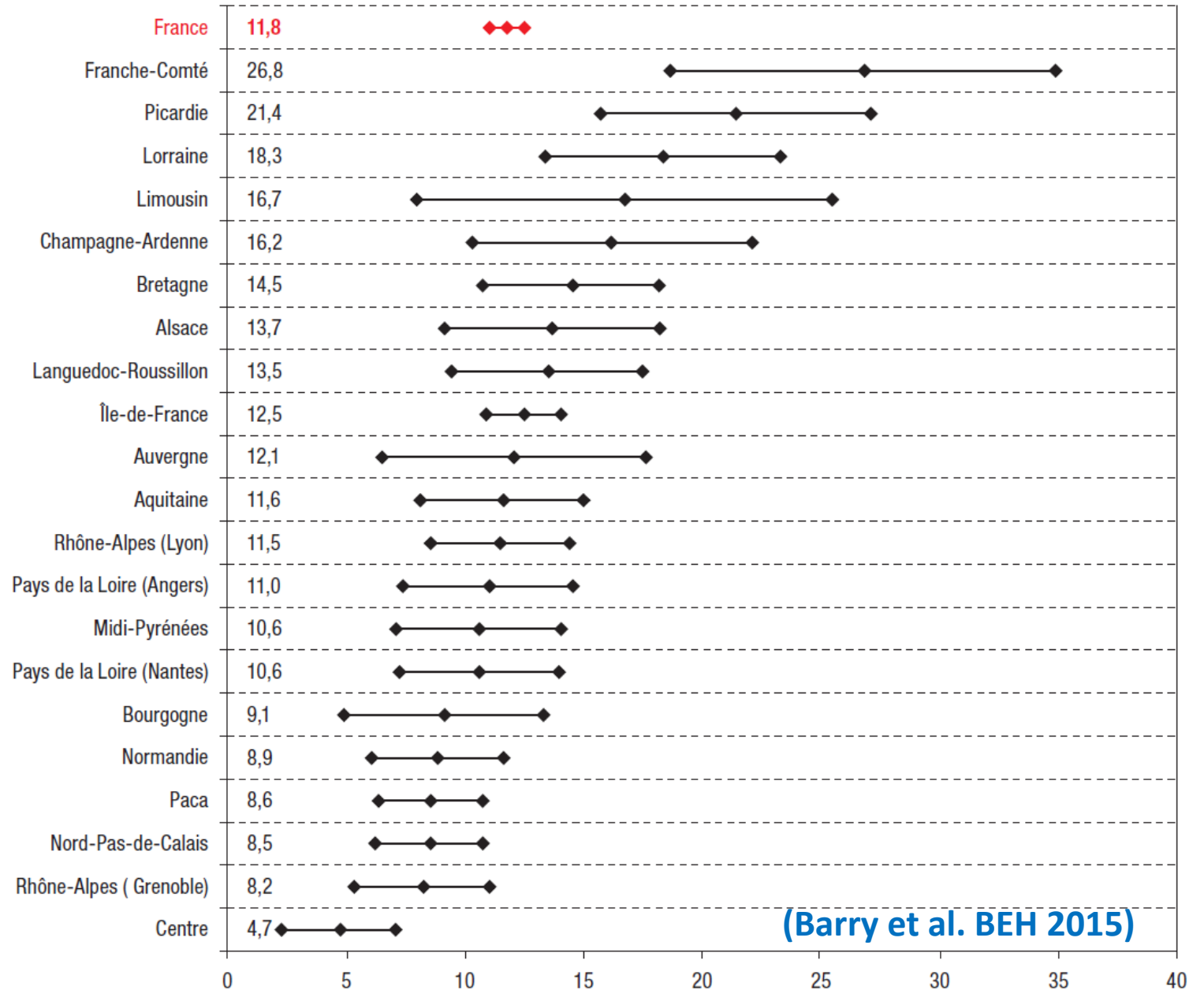
—●— Glande en place

# L'augmentation de l'incidence des HC avec GEP est associé

---

- avec un sexe ratio équilibré
- au petit poids de naissance (<2,5 kg)
  - GEP 14,1% vs dysgénésie 7,1 %
- à une naissance prématurée
  - GEP 14,2% vs dysgénésie 4,8%

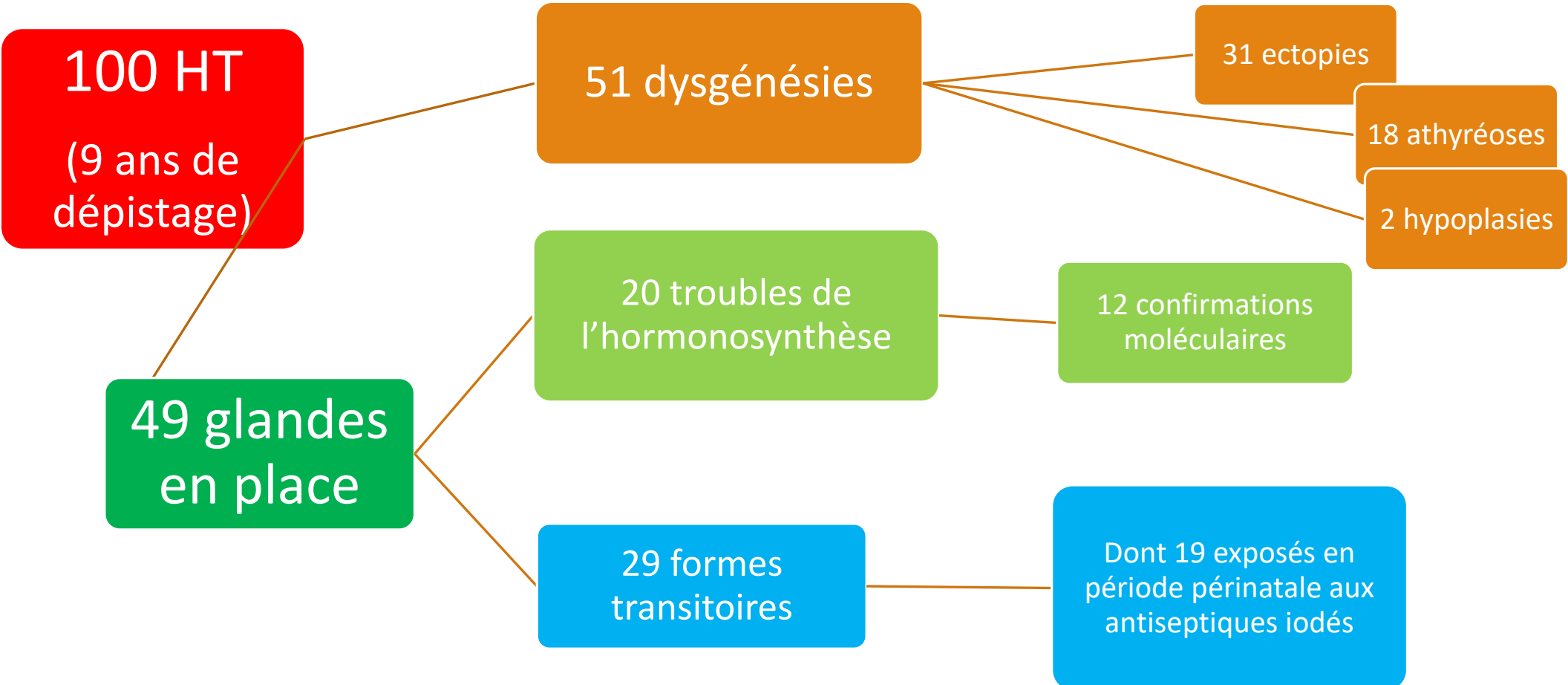
Répartition régionale des taux d'incidence pour 100 000 naissances des hypothyroïdies congénitales avec glande en place.  
France, 2002-2012



(Barry et al. BEH 2015)

Une disparité  
régionale des  
diagnostics  
d'HC avec GEP

# Les formes avec GEP sont associées aux HC transitoires, expérience toulousaine (Oliver et al., SFE 2015)



# Recommandations thérapeutiques internationales

---

- Démarrage du traitement:
  - Immédiat si TSH > 40 mU/l
  - Après résultat du contrôle veineux si TSH < 40 mU/l
- Bilan radiologique
  - Radio des genoux: sévérité de hypothyroïdisme intra-utérin (épiphyses tibiales et fémorales?)
  - Scintigraphie +/- perchlorate +/- écho thyroïdienne
- Démarrage dans les 2 semaines de vie
- Dose initiale de 10 à 15 µg/kg/j (80 % de la dose per os si IV)
- Contrôle T4L et TSH au moins 4 h après la dernière prise
- Objectifs des contrôles
  - TSH normale
  - T4l dans la moitié sup de la normale
  - Pas de changement de traitement uniquement sur un taux de T4L
- Premier contrôle: 1 à 2 semaines après le démarrage du traitement
- Puis évaluation /2 semaines jusqu'à normalisation de la TSH puis
  - tous les 1 à 3 mois pendant 1 an
  - Tous les 2 à 4 mois jusqu'à 3 ans
  - Tous les 3 à 12 mois jusqu'à la fin de la croissance

## Réévaluation du diagnostic

---

- En situation de possible hypo transitoire
- Au titre de diagnostic étiologique
  - après l'âge de 3 ans
  - arrêt traitement 4-6 semaines
  - Examens biologiques et radiologiques
- Au titre de confirmation de l'hypothyroïdie primitive:
  - diminution de 30% et contrôle TSH / 2-3 semaines
  - TSH > 10 mU/l: confirmation de l'hypothyroïdie



# Suivi à long terme

---

# Subtle Health Impairment and Socioeducational Attainment in Young Adult Patients with Congenital Hypothyroidism Diagnosed by Neonatal Screening: A Longitudinal Population-Based Cohort Study

	Participants
	1202
	n
	Sex
	Male
	318 (26.5%)
	Female
	884 (73.5%)
Age médian: 23,4 ans [20,8 – 26,0]	Etiology
	Athyreosis
	351 (29.2%)
	Ectopic gland
	653 (54.3%)
	Eutopic gland
	174 (14.5%)
	Unknown
	24 (2%)
	Age (d) at diagnosis
	20 (16–25), n = 1069
	FT4 (pmol/liter) at diagnosis
	2.9 (1.3–7.2), n = 1089
	Bone maturation at diagnosis (knee epiphyseal ossification centers)
	Both present
	361 (30%)
	One present/one absent
	308 (25.6%)
	Both absent
	304 (25.3%)
	Missing
	229 (19.1%)

(Leger J et al. JCEM 2011)

# Facteurs à l'âge adulte associés à l'hypothyroïdie cong. /population générale

Différences significatives (p<0,05)	Hypothyroïdie congénitale (%)	Population générale (%)
Maladie chronique	5,7	2,9
Surdité	9,5	2,5
IMC > 30	6,9	4,2
Sans travail	9,3	4,6

(Leger J et al. JCEM 2011)

# Qualité de vie

---

Effets mesurés : les plus fort sur les composantes « mentales »

- vitalité
- fonctionnement social
- émotion
- santé mentale

(Leger J et al. JCEM 2011)

# Facteurs significativement associés un plus faible niveau éducatif

---

- Sexe masculin
- Niveau socio-professionel des parents
- Athyréose
- Adaptation thérapeutique à l'âge adulte (TSH >5)
- Comorbidité (maladies chroniques associées, surdité ou obésité)

(Leger J et al. JCEM 2011)

# Subtle Health Impairment and Socioeducational Attainment in Young Adult Patients with Congenital Hypothyroidism Diagnosed by Neonatal Screening: A Longitudinal Population-Based Cohort Study

Leger J et al. JCEM 2011

Age médian: 23,4 ans [20,8 – 26,0]

**DN 1978 - 1988**

	Participants
n	1202
Sex	
Male	318 (26.5%)
Female	884 (73.5%)
Etiology	
Athyreosis	351 (29.2%)
Ectopic gland	653 (54.3%)
Eutopic gland	174 (14.5%)
Unknown	24 (2%)
Age (d) at diagnosis	20 (16–25), n = 1069
FT4 (pmol/liter) at diagnosis	2.9 (1.3–7.2), n = 1089
Bone maturation at diagnosis (knee epiphyseal ossification centers)	
Both present	361 (30%)
One present/one absent	308 (25.6%)
Both absent	304 (25.3%)
Missing	229 (19.1%)
L-T <sub>4</sub> dose at start ( $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ )	5.3 (5.0–6.8), n = 544
TSH after 15 d of treatment (mIU/liter)	35 (12–89), n = 548
FT4 after 15 d of treatment (pmol/liter)	20.5 (14.5–27.7), n = 507

# Neurodevelopmental and Body Composition Outcomes in Children With Congenital Hypothyroidism Treated With High-Dose Initial Replacement and Close Monitoring

(Albert et al. JCEM 2013)

## Objectifs thérapeutiques (1993-2006):

- TSH > 50: pédiatre endocrinologue
- 10-15 µg/kg/j
- T4L > 10,5 pmol/l au 1<sup>ier</sup> contrôle
- T4L maintenue dans les valeurs normales au dessus de la médiane dans le premier mois
- >1 mois: utilisation de la TSH

## Résultats

- N = 44
- Age médian: 9,6 ans [4,0-18,6]
- Même QI / témoins
- Même développement moteur / témoins
- Pas d'effet de la sévérité de l'HC
- Le temps pour normaliser les T4l est associé à une moins bonne évaluation motrice



# German registry (Aquape « Hypo Dok »)

(Ellerbroek et al. Klin Pediatr 2015)

---

- 1080 patients
- 46 centres
- Résultats disponibles à 7,3 j
- Diagnostic et traitement démarré à 8,4 j
- Dose utilisée pdt les 3 1ers mois: 10,7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$
- Qi chez 25% des patients: 98,8 +/- 13,2
- Age de la réalisation du QI?

# Recommandations sur le suivis

---

- Pas besoin d'informer la crèche ou l'école de la pathologie thyroïdienne (éviter la stigmatisation)
- Surveillance du développement psychomoteur et de la progression scolaire
  - Chez tous les enfants
  - En particulier si:
    - Absence d'épiphyses du genou,
    - T4L très basse ou TSH très haute au diagnostic
    - Athyréose
    - Retard de normalisation de la TSH
    - Mauvais contrôle pendant la première année
    - Retard diagnostic
- Audiogrammes: avant l'âge scolaire puis si nécessaire
- Cs ophtalmologue

# Conclusions

---

- ✓ Dépistage de l'hypothyroïdie congénitale: très grande efficacité
- ✓ Augmentation des formes avec glandes en place
  - Disparité régionale
  - Causes de cette disparité ? Utilisation d'antiseptiques iodés en période périnatale?
- ✓ Résultats à long terme
  - À réévaluer dans des populations pour lesquelles les recommandations thérapeutiques internationales ont été appliquées
  - Dépistage des anomalies auditives
  - Importance de la transition dans le suivis
- ✓ Importance de la rapidité de la normalisation de la T4I
  - Rapidité dans le rendu du résultat
  - Bonne connaissance des recommandations de traitement → prise en charge par un pédiatre endocrinologue
- ✓ Approfondir les investigations étiologiques dans les formes avec GEP