



1.1. L'HYPOTHYROÏDIE CONGÉNITALE

L'anomalie

L'hypothyroïdie congénitale est le plus souvent primaire, c'est-à-dire que l'anomalie se situe au niveau de la glande thyroïde elle-même (dysgénésie). Elle est présente à la naissance, avec comme conséquence une ectopie⁸, une athyréose⁹, une hypoplasie ou dyshormonogénèse¹⁰. Un goitre peut être présent.

L'incidence

L'hypothyroïdie congénitale touche 1 nouveau-né sur 2500.

La maladie

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle très important pour le développement psychomoteur et la croissance, notamment à partir de la naissance. Dans les cas d'hypothyroïdie congénitale, le passage transplacentaire des hormones thyroïdiennes maternelles protège le fœtus pendant la grossesse, c'est pourquoi la plupart ont une apparence normale dans la période néonatale. Les dommages cérébraux peuvent survenir dans les premières semaines de vie et être irréversibles avant que le diagnostic soit posé.

Les hormones thyroïdiennes sont également importantes pour le maintien de la température corporelle, le tonus musculaire, la croissance ou le transit intestinal. Les nouveau-nés atteints, avant l'ère du dépistage et du traitement précoce, étaient hypotoniques et peu actifs, ils tétaiement mal, étaient constipés et hypothermes. En l'absence de traitement, l'hypothyroïdie congénitale entraînait un retard mental important. Par conséquent, un diagnostic précoce de la maladie dans sa période préclinique, avec début précoce du traitement de remplacement hormonal, constitue une activité préventive de premier ordre.

Lorsque la glande thyroïdienne ne se développe pas normalement, il s'agit d'une dysgénésie thyroïdienne (80% des situations) :

- Ectopie thyroïdienne dans 70 % des cas (la glande n'est pas à la base du cou)
- Athyréose dans 20% des cas (il n'y a pas de glande thyroïdienne)
- Hypoplasie de la glande thyroïde dans 10% des cas.

Les dysgénésies des glandes thyroïdiennes sont principalement sporadiques, bien qu'il y ait de plus en plus de preuves de facteurs génétiques impliqués. Les dysgénésies thyroïdiennes touchent 2/3 de filles et 1/3 de garçons.

Lorsque la glande thyroïdienne est bien développée, mais fonctionne mal, il s'agit d'un trouble de l'hormonogénèse (dyshormonogénèse, qui représente 20% des situations). Les troubles de l'hormonogénèse touchent autant les filles que les garçons et sont le plus souvent dus à des défauts des enzymes impliqués directement ou indirectement dans la synthèse des hormones thyroïdiennes. Le risque pour un frère ou une sœur d'avoir la même maladie est alors de 25%.

8. La Thyroïde n'est pas située à sa place habituelle à la base du cou.

9. Absence totale de tissu thyroïdien.

10. La thyroïde n'est pas capable de produire les hormones thyroïdiennes en quantités suffisantes.

Une partie des hypothyroïdies avec glande en place diagnostiquées à la naissance sont transitoires : ces formes transitoires peuvent être dues à une surcharge en iode pendant la grossesse, à des médicaments antithyroïdiens administrés à la mère, ou à un passage à travers le placenta d'anticorps d'origine maternelle bloquant la thyroïde.

Il faut rappeler que les désinfectants à base d'iode sont à proscrire chez la femme enceinte et la femme allaitante. Ils doivent également être évités lors de la péridurale, pour les soins d'épisiotomie ou les soins de cordon chez le bébé. L'utilisation de la Chlorhexidine est par ailleurs reconnue comme plus efficace et sans danger pour l'enfant.

Le traitement

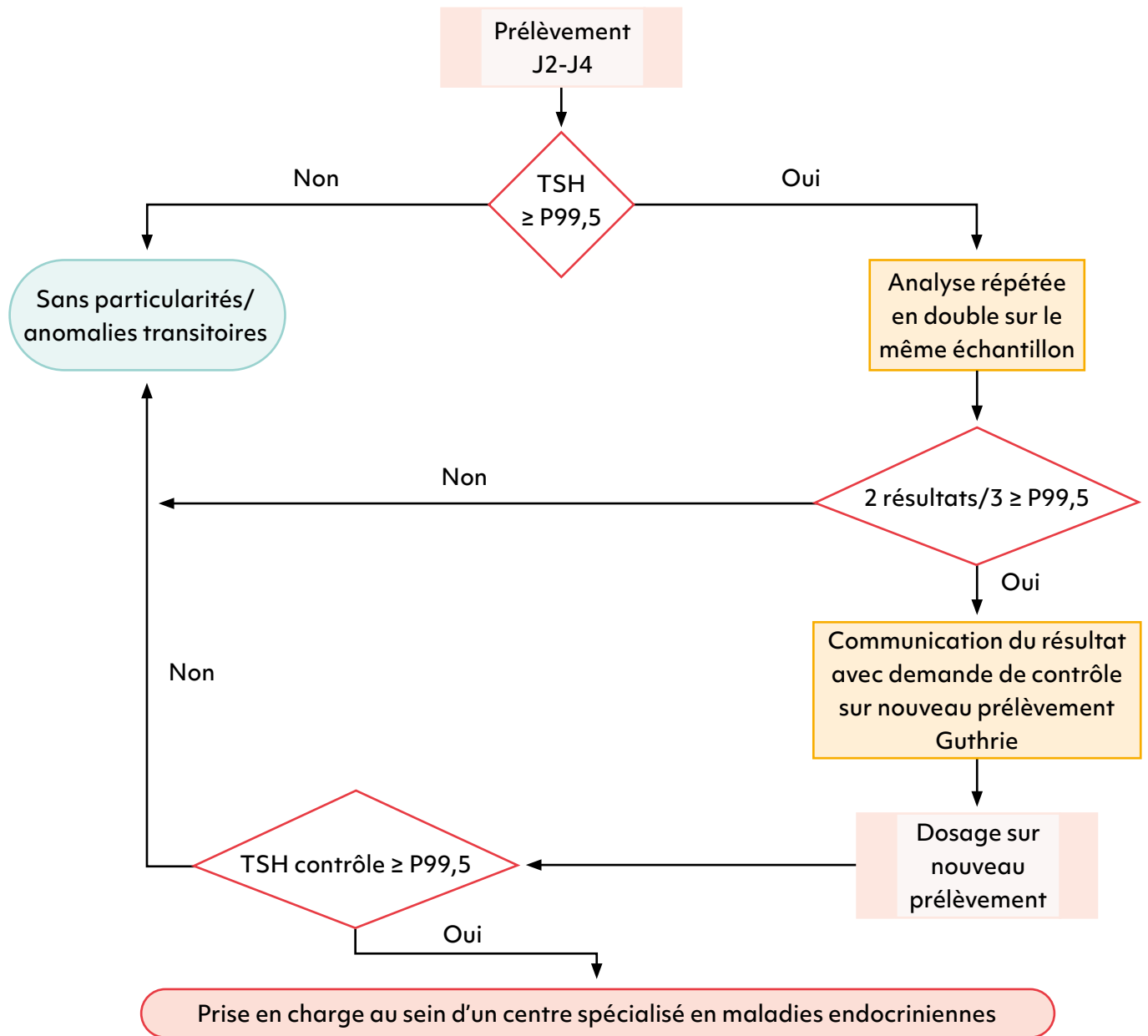
Lorsque l'hypothyroïdie congénitale est confirmée, un traitement de supplémentation par levothyroxine est mis en place rapidement. Ce traitement remplace intégralement les hormones thyroïdiennes manquantes. Son instauration avant le 15^{ème} jour, et à bonne posologie initiale ($> 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$), et la bonne adaptation du traitement tout au long de la petite enfance, permettent un développement intellectuel normal et une vie normale. La forme habituelle du traitement correspond à des comprimés de levothyroxine. Lorsque l'hypothyroïdie congénitale est permanente, le traitement est nécessaire pendant toute la vie.

LE DÉPISTAGE : Le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale repose sur la mesure de la TSH après 48 heures¹¹ de vie du nourrisson. Lorsque l'élévation de la TSH est confirmée, la suspicion d'hypothyroïdie congénitale primaire est forte. Des examens biologiques (prise de sang) et morphologiques (échographie thyroïdienne, scintigraphie thyroïdienne) vont permettre de confirmer ou d'infirmer le diagnostic.

Le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale est une activité essentielle en Santé Publique, dont l'objectif principal est la détection précoce et le traitement de l'hypothyroïdie congénitale sévère et permanente pour éviter les dommages neurologiques, la morbidité et la mortalité et les handicaps possibles associés à cette maladie.

Pour mémoire, le dépistage ne détecte pas les formes centrales d'hypothyroïdie et en cas de doute, il faut contrôler T4 libre et TSH.

11. Avant 48h de vie, il y a une augmentation physiologique de la TSH. Il n'est donc pas possible d'identifier une anomalie sur un prélèvement réalisé avant 48h.



1.2. HYPERPLASIE CONGÉNITALE DES SURRÉNALES

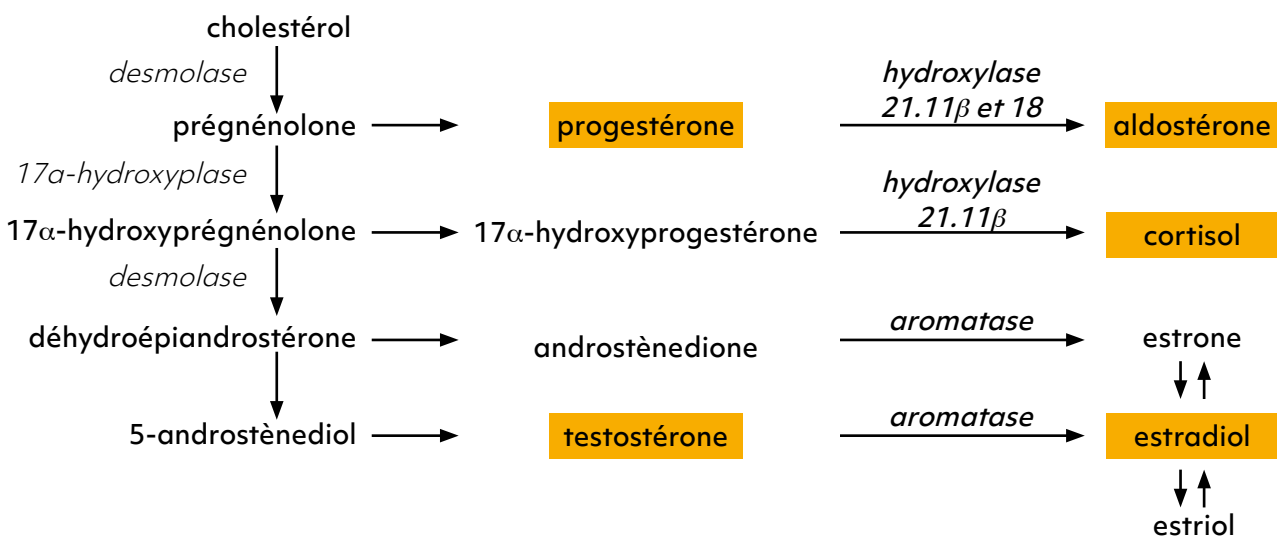
L'anomalie

L'hyperplasie surrénale congénitale (HCS) est une erreur congénitale de métabolisme qui englobe les troubles de la stéroïdogénèse surrénale à transmission autosomique récessive. Ces troubles provoquent un déficit en cortisol et en aldostérone, qui produit, en raison d'un manque du mécanisme physiologique de rétroaction négative, l'augmentation de la production d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et, secondairement, une hyperstimulation du cortex surrénalien, motivant une élévation des stéroïdes qui précèdent la production enzymatique qui est bloquée et une élévation des androgènes surrénales.

Dans 90 à 95% des cas, l'HCS est causée par une mutation du gène *CYP21A2* situé sur le chromosome 6p21.3 et codant pour une enzyme qui contrôle la production de cortisol et d'aldostérone. D'autres gènes sont moins fréquemment impliqués.

En fonction du déficit enzymatique, cinq formes cliniques sont connues d'HCS. La forme la plus fréquente et objective de ce dépistage est le Déficit en 21-hydroxylase qui représente 95% des cas.

Synthèse des hormones stéroïdiennes



L'incidence

La prévalence de l'HCS est estimée à 1/10 000 et l'incidence annuelle varie de 1/5 000 à 1/15 000.

La maladie

Cliniquement, elle se manifeste de trois manières différentes selon le degré d'insuffisance enzymatique :

1. Classique avec perte saline qui représente la forme la plus grave et la plus fréquente parmi les formes classiques (75% des personnes concernées). Elle se caractérise par un déficit en glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes.
2. Classique avec virilisation simple, qui est la forme modérée à sévère de la maladie.
3. Forme non classique ou d'apparition tardive, qui est la forme la plus bénigne de la maladie. Non dépistée lors du screening en période néonatale.

Dans la forme classique de l'HCS les filles présentent à la naissance des organes génitaux ambigus avec des degrés variables de virilisation. Elles possèdent un utérus normal mais un vagin anormalement implanté. Les organes génitaux externes des garçons sont normaux à la naissance (le pénis peut être parfois un peu trop développé). Les formes d'HCS avec perte de sel conduisent à des symptômes de détérioration progressive chez le nouveau-né, avec anorexie, manque de prise de poids, déshydratation et hypotension au cours des premières semaines de vie, pouvant être fatals. L'hypoglycémie, associée à une hyponatrémie sévère, peut affecter le développement neurologique de l'enfant.

Le traitement

Un traitement hormonal de substitution à vie est nécessaire pour traiter l'insuffisance surrénalienne et diminuer les taux élevés d'androgènes. Ceci est essentiel pour permettre une croissance et une puberté normales. Le traitement de substitution inclut l'hydrocortisone (en tant que glucocorticoïde) et l'acétate 9-alpha-fludrocortisone (en remplacement des minéralocorticoïdes). Un suivi régulier par un spécialiste est important afin de contrôler le dosage et de le modifier si besoin. Une clitoroplastie, autrefois envisagée au cours de la première année de vie, est le plus souvent évitée par une réduction des androgènes via un traitement précoce. La vaginoplastie, initialement proposée au cours de la première année de vie, est actuellement souvent postposée jusqu'en fin de l'adolescence.

Les patients peuvent avoir une espérance de vie normale avec un traitement approprié. Un conseil génétique peut être proposé aux personnes atteintes lorsqu'elles veulent devenir parents.

Le dépistage

Il est basé sur la détermination du taux de 17-OH-Progesterone sur papier buvard réalisé à ≥ 48 h de vie par immuno-essai.

Dans les cas positifs, le 17-OHP sérique doit être mesuré ultérieurement et s'il est anormalement élevé, le diagnostic est confirmé par une analyse génétique mettant en évidence l'anomalie du gène de la 21-hydroxylase en cause dans la majorité des cas.

Les nourrissons prématurés et les nourrissons atteints de maladies concomitantes, car ils sont soumis à un stress supplémentaire, ont tendance à avoir des niveaux plus élevés de 17-OHP que les nouveau-nés à terme et peuvent générer des résultats faussement positifs.

Les objectifs de la détection précoce des HCS sont :

1. Identifier les formes classiques sévères, afin de mettre en place le plus tôt possible le traitement substitutif qui prévient la déshydratation sévère liée au syndrome de perte de sel, principale complication potentiellement mortelle survenant généralement lors de la deuxième semaine de vie, et réduire ainsi la morbi-mortalité liée à cette maladie.
2. Détecter les formes virilisantes simples pour éviter l'hyperandrogénisation pendant l'enfance qui déterminera une petite taille finale.
3. Éviter une erreur d'attribution de sexe chez la fille, liée à la virilisation des organes génitaux externes à la naissance.

Les avantages du dépistage HCS montrent :

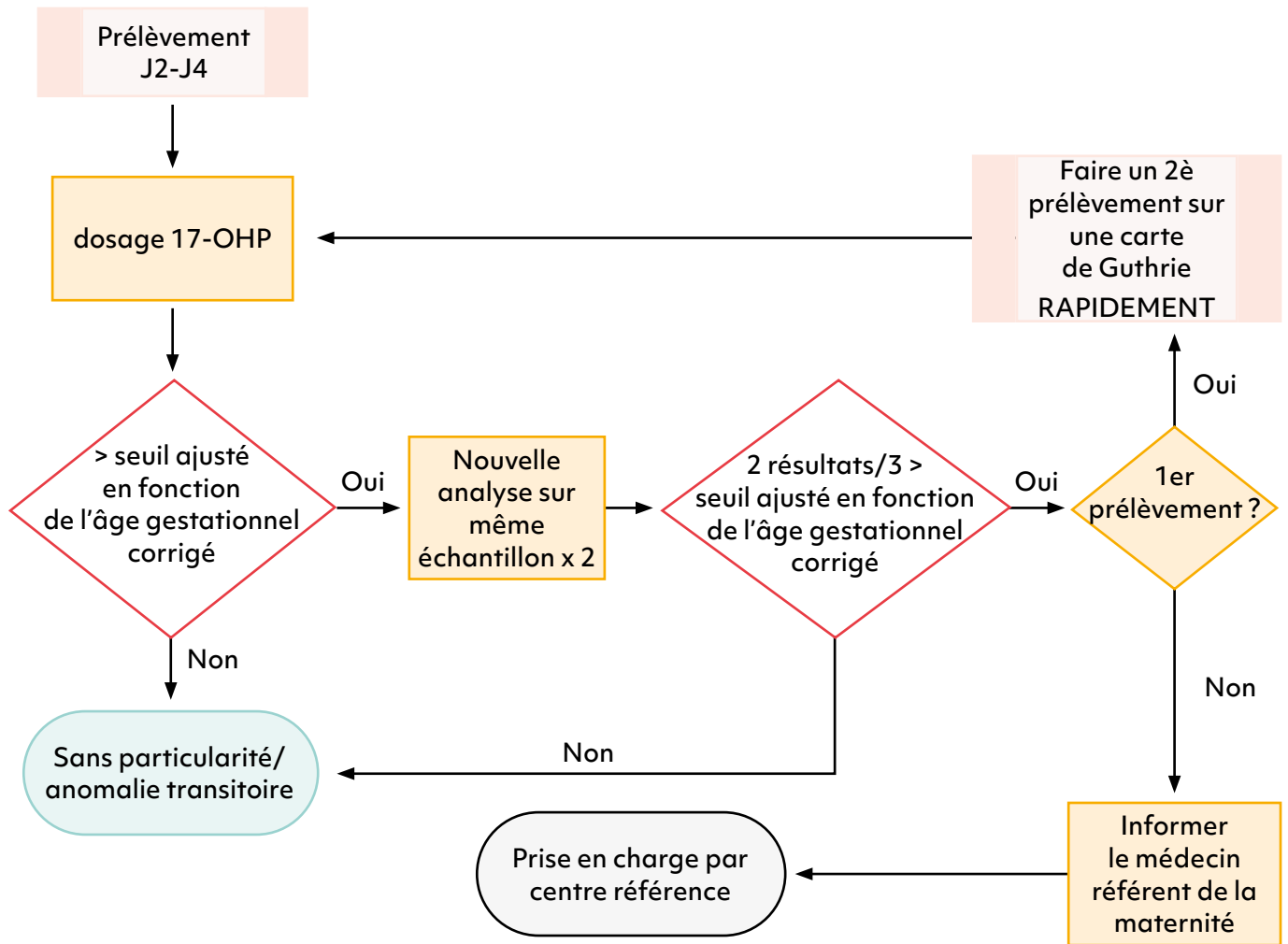
1. L'amélioration de la survie. Dans les pays où il n'existe pas de dépistage néonatal des HCS, l'incidence décrite est plus élevée chez les filles que chez les garçons.
2. La prévention de l'hyponatrémie, qui à long terme produirait handicap mental et problèmes d'apprentissage.
3. La diminution du temps jusqu'à l'attribution correcte de sexe.

Précautions pour le dépistage :

1. La période de latence de la maladie nécessite un temps de réponse rapide. Le programme de dépistage néonatal doit être conforme à des normes de qualité et optimiser le temps de réponse, afin que la détection des cas se produise à une semaine de vie (7-8 jours) pour que le programme soit effectif.

Le résultat du contrôle doit être obtenu avant que l'enfant ait 10 jours de vie.

2. Points de coupure et pourcentage de faux positifs. La conformité des critères de qualité comprend l'établissement de points de cut-off propres à chaque laboratoire, établi par les semaines de gestation ce qui permet de réduire le nombre de faux-positifs et d'augmenter la valeur prédictive positive du test.



Le seuil utilisé pour le cut-off est ajusté en fonction de l'âge gestationnel corrigé (tant lors du premier prélèvement que lors du prélèvement de contrôle). Un calcul préalable sur un grand nombre d'enfants testés permet de déterminer quels sont les taux de 17-OHP associés à une hyperplasie en fonction de l'âge de l'enfant (âge gestationnel).