

ARTICLE

Épidémiologie de l'hypothyroïdie congénitale en France : données récentes

Juliane Léger*

AP-HP, Hôpital Universitaire Robert Debré, Service d'Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique, Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du Développement, Unité d'Epidémiologie Clinique, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, INSERM UMR 1141, DHU Protect, 48 boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

Reçu le 30 janvier 2019

Résumé – L'hypothyroïdie congénitale (HC) est une maladie liée à une sécrétion insuffisante d'hormone thyroïdienne par la glande thyroïde. Elle peut être en relation soit avec une anomalie de développement de la glande soit avec une glande en place avec ou sans goitre. Le dépistage néonatal systématique mis en place depuis environ 40 ans a permis d'améliorer nos connaissances sur l'épidémiologie de cette maladie rare qui affecte environ une naissance sur 3000. Une augmentation de l'incidence de la maladie a été rapportée ces dernières années. Elle affecte surtout les formes avec glande en place.

Mots clés : hypothyroïdie congénitale, cause, évolution, incidence

Abstract – Epidemiology of congenital hypothyroidism in France: recent data. Congenital hypothyroidism (CH) is the leading cause of preventable mental retardation. It is mainly due to thyroid dysgenesis or dyshormonogenesis with normally located gland, and detected at birth in developed countries, by mass biochemical screening of newborns. An increase in the incidence of congenital hypothyroidism with a normally located gland has been reported worldwide over the last three decades. The etiology of CH with a normally located gland remains elusive and the factors driving its clinical diversity are largely unknown. A role for known dyshormonogenesis-associated genetic variants or TSH receptor gene variants is well-known, but the possible effects of environmental agents toxic to the fetal and neonatal thyroid gland are currently being investigated.

Keywords: congenital hypothyroidism, etiology, evolution, incidence

L'hypothyroïdie congénitale (HC) se caractérise par une production insuffisante d'hormones thyroïdiennes entraînant un retard mental sévère et une petite taille lorsqu'elle n'est pas traitée. L'hypothyroïdie congénitale est le plus souvent liée à une anomalie de développement complet (athyréose) ou partiel (ectopie) de la glande thyroïde ou à un déficit de biosynthèse des hormones thyroïdiennes. C'est une affection pour laquelle un dépistage systématique est parfaitement justifié. C'est une maladie fréquente dont la prise en charge précoce à l'aide d'un traitement simple et peu coûteux permet d'éviter des altérations importantes du développement cérébral causées par l'insuffisance de production en hormones thyroïdiennes. Un test de dépistage fondé sur le dosage de la TSH sur papier buvard est disponible et parfaitement sensible et spécifique. Ce dépistage a été mis

en place progressivement dès 1972 en Amérique du Nord et en Europe, dès la fin des années 1970 (en France en 1979). Le prélèvement de sang est réalisé par piqûre du talon au 3^e jour de vie.

Grâce au dépistage néonatal systématique, et donc à la prise en charge thérapeutique précoce dès la période néonatale, le développement physique et psychomoteur de ces patients est quasi normal depuis à présent plus de 40 ans, avec une intégration normale au sein de la société, ce qui n'était pas le cas avant l'ère du dépistage néonatal systématique où la majorité des patients étaient traités trop tardivement avec par conséquent des séquelles intellectuelles qui pouvaient être importantes (Léger *et al.*, 2011).

Apport épidémiologique du dépistage

La prévalence de l'affection (1 sur 3000 naissances) est actuellement bien connue grâce au dépistage systématique

*Auteur correspondant : juliane.leger@aphp.fr

qui recouvre en France 100 % des naissances. Une augmentation de l'incidence a été observée ces dernières années, essentiellement liée au dépistage de formes modérées avec glande en place (Harris & Pass, 2007; Shapira *et al.*, 2010). La prévalence est plus importante chez les Asiatiques (1/2000) et moindre chez les Afro-Américains (1/32 000). Les hypothyroïdies par trouble de l'hormonosynthèse représentent 40 % des cas. Elles sont le plus souvent transmises selon le mode autosomique récessif. Les dysgénésies thyroïdiennes sont les plus fréquentes puisqu'elles représentent 60 % des cas, avec les ectopies de la glande (deux tiers des cas) et les athyréoses (un tiers des cas). Les hypoplasies de la glande sont beaucoup plus rares. Il existe une prépondérance féminine (*sex-ratio* de 2,7). Les malformations associées sont plus fréquentes que dans la population générale (8,2 *versus* 2,5 %). L'analyse des malformations a montré une proportion importante de malformations cardiaques (28 % des malformations) et faciales (16 %). Les autres malformations concernent l'appareil urogénital, l'appareil digestif et le système nerveux.

Les dysgénésies thyroïdiennes étaient jusqu'à présent considérées comme une affection survenant de manière sporadique, même si quelques formes familiales avaient été rapportées de manière isolée. Cependant, une enquête réalisée en France a permis de montrer que 2 % des hypothyroïdies congénitales par dysgénésie de la glande étaient des formes familiales et que, par conséquent, des facteurs génétiques devaient être incriminés (Castanet *et al.*, 2000). De plus, des anomalies asymptomatiques de développement de la glande thyroïde ont pu être mises en évidence au sein de familles nucléaires (20 % des familles étudiées) où l'un des membres avait une hypothyroïdie congénitale par dysgénésie thyroïdienne (Léger *et al.*, 2002). La proportion de formes familiales, significativement plus importante que celle attendue si aucun facteur familial n'intervenait, a permis d'établir l'existence d'une forte composante familiale à l'origine de la maladie et par conséquent, l'implication de facteurs génétiques. Au sein de ces familles, la transmission se fait de manière horizontale (fratrie) ou verticale (au sein des familles nucléaires : parents-enfants, ou de manière plus éloignée : cousins). L'hypothèse actuelle est, dans la majorité des cas, celle d'une transmission autosomique dominante avec faible pénétrance. L'analyse de la répartition étiologique au sein des familles a montré qu'une athyréose, une ectopie, une héli-agénésie de la glande et un kyste du tractus thyroïdien pouvaient coexister au sein d'une même famille (Castanet *et al.*, 2001). Par conséquent, un mécanisme moléculaire pourrait être à l'origine de ces affections pour lesquelles une hétérogénéité génétique a été démontrée.

Étiopathogénie

Dans les anomalies de développement de la glande thyroïde, certains facteurs génétiques ont été identifiés mais essentiellement dans des formes syndromiques (les mutations les plus fréquemment décrites sont celles des

gènes *NKX2.1*, *FOXE1*, *PAX8* et du récepteur de la TSH). Cependant, le mécanisme génétique rendant compte des formes les plus nombreuses reste à élucider (Peters *et al.*, 2018).

L'HC avec glande en place (avec ou sans goitre) représente un groupe hétérogène en raison des différentes étiologies possibles ainsi que du caractère transitoire ou permanent de l'hypothyroïdie congénitale. Les anomalies de l'organification de l'iode sont les plus fréquentes. Elles peuvent être en relation avec des anomalies du gène de la pendrine (syndrome de Pendred avec surdité), de la thyroperoxydase ou d'une des enzymes (*dual oxidase*, *DUOX2* et *dual oxidase maturation factor 2*, *DUOX2A*) du système générateur de l'eau oxygénée (H_2O_2), indispensable à la réaction chimique impliquée dans l'organification de l'iodure. Les anomalies moléculaires du gène du transporteur des iodures (gène *NIS*), de la thyroglobuline ou de la désiodination des iodothyrosines peuvent aussi être impliquées. Lorsque la glande thyroïde est en place, de taille normale ou hypoplasique, les anomalies moléculaires responsables d'une résistance à la TSH au niveau du récepteur (mutation inactivatrice du gène du récepteur de la TSH) ou de sa voie de signalisation (gène *GNAS*) paraissent plus fréquentes. Les hypothyroïdies d'origine centrale (qui ne sont pas diagnostiquées par le dépistage néonatal qui permet le dosage de la TSH seule dans la plupart des pays) s'accompagnent d'une glande thyroïde de morphologie normale. Elles peuvent être hypothalamiques ou hypophysaires. Les anomalies moléculaires du gène de la sous-unité β de la TSH ou du récepteur de la TRH sont exceptionnellement rapportées et, plus récemment décrits, ceux du gène *IGSF1* (*Immuno-Globulin Super-Family member 1*), *TBL1X* (*Transducin Beta-Like 1X-linked gene*) et du gène du récepteur $\alpha 1$ aux hormones thyroïdiennes. Les autres formes d'hypothyroïdie centrale s'accompagnent en règle générale d'autres déficits endocriniens (hormones de croissance, corticotrope, gonadotrophines, prolactine) dans le cadre d'anomalies moléculaires de gènes actuellement connus ou non (Peters *et al.*, 2018).

À l'inverse des formes d'HC avec anomalie du développement de la glande, qui sont toujours des formes permanentes d'HC, des formes d'hypothyroïdies transitoires sont décrites au sein des formes d'HC avec glande thyroïde en place. Ces formes transitoires sont plus fréquemment rapportées à des causes environnementales, iatrogéniques (surcharge iodée) ou auto-immunes. Elles paraissent nettement en augmentation ces dernières années, ce qui justifie la réévaluation systématique après l'âge de 3 ans des traitements substitutifs de toutes les HC avec glande en place (avec ou sans goitre) (Léger *et al.*, 2014). Cependant, des mutations inactivatrices du gène de la thyroïde oxydase (*DUOX2/DUOX2A*) ont été mises en évidence chez des sujets qui avaient présenté une hypothyroïdie modérée et transitoire. Une étiologie génétique pourrait donc être suspectée dans certaines formes d'hypothyroïdie transitoire (Peters *et al.*, 2018).

Données récentes

Une augmentation de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale (HC) a été montrée ces dernières années dans divers pays, y compris la France. Cette augmentation de l'incidence concerne essentiellement les patients avec glande en place, alors que le taux d'incidence des dysgénésies thyroïdiennes reste stable (Harris & Pass, 2007; Barry *et al.*, 2016). L'étude nationale que nous avons réalisée en collaboration avec l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) et Santé publique France a montré que de 2002 à 2012, l'incidence avait augmenté de 7,7 % par an ($p < 0,001$) pour les HC avec glande en place, et était restée stable dans les HC avec dysgénésies (indépendamment de la technique de dosage utilisée). Ni les modifications du seuil de dépistage de TSH, ni les différences régionales de méthodes de dosage (Delphia, RIA), ni la prématurité, ni l'analyse des variables recueillies lors du dépistage de l'HC (comme les index de sévérité de l'HC, le sexe ou le poids de naissance) ne permettent actuellement d'expliquer l'augmentation du taux d'incidence des HC avec glande en place (Barry *et al.*, 2015).

Deux travaux réalisés en Île-de-France ont montré une tendance à l'augmentation des formes transitoires de 38 à 56 %, mais ces études, certes limitées en nombre et sur le plan méthodologique (nombreux patients perdus de vue), ont été menées respectivement avant 2002 et entre 2005 et 2008 (Gaudino *et al.*, 2005; Castanet *et al.*, 2015).

Les étiologies actuellement rapportées des formes transitoires regroupent essentiellement la surcharge iodée ou au contraire la carence en iode, le passage transplacentaire d'anticorps maternels à effet bloquant sur la fonction thyroïdienne (thyroïdite maternelle), ou d'anti-thyroïdiens de synthèse (maladie de Basedow chez la mère traitée pendant la grossesse) et certaines formes de troubles de l'hormonosynthèse thyroïdienne (gènes *THOX2*, *TSH-R*, syndrome de Pendred, trisomie 21) (Gaudino *et al.*, 2005). Une association entre des concentrations sériques de TSH à la limite supérieure de la normale et des anomalies mineures du neurodéveloppement à l'âge de 5–10 ans a été récemment rapportée par une équipe australienne (Lain *et al.*, 2016). Ces résultats permettent de souligner la vigilance nécessaire dans la prise en charge de ces patients.

Nous avons récemment conduit une étude dont l'objectif était de décrire l'évolution de l'HC avec glande en place afin d'évaluer la proportion actuelle des formes transitoires par rapport aux formes permanentes, de décrire les caractéristiques de ces deux formes évolutives, et d'essayer de dégager des facteurs explicatifs de l'identité permanente *versus* transitoire (Saba *et al.*, 2018).

Il s'agissait d'une étude monocentrique observationnelle de tous les patients dépistés entre 2002 et 2012 sur le secteur de l'hôpital Universitaire Robert Debré. Parmi les 240 patients dépistés pendant cette période, 110 (46 %) présentaient une anomalie de développement de la glande (athyréose: $n = 34$, ectopie: $n = 76$) et 130 (54 %) une

glande en place. Parmi les patients avec glande en place, 31 patients présentaient d'emblée une hyper TSH transitoire ne nécessitant pas de traitement, et un traitement par Levothyroxine a été institué chez 99 patients. Au cours de l'évolution, la réévaluation de la fonction thyroïdienne n'a pu être réalisée chez 7 patients (décès: $n = 2$, perdus de vue: $n = 5$). Le recueil des données comprenait l'étude des antécédents familiaux d'HC, des caractéristiques des patients à la naissance et au moment de l'évolution initiale, avec la morphologie de la glande, les données de la scintigraphie, la dose de L thyroxine (LT4), en fonction du caractère transitoire ou permanent, ainsi que l'évolution de la fonction thyroïdienne et du traitement. La forme d'hypothyroïdie transitoire a été définie comme étant une fonction thyroïdienne normale avec un taux de TSH sérique normal (< 7 mUI/L) après un traitement interrompu pendant au moins 4 semaines. Les patients étaient considérés comme ayant une forme permanente si la TSH sérique était élevée (> 7 mUI/L) pendant le traitement, pendant une diminution ou un arrêt du traitement. La durée totale du traitement pour les patients avec forme transitoire a été recueillie. Il est important de noter qu'il n'y avait pas de protocole précis pour l'arrêt du traitement substitutif thyroïdien pour la réévaluation, qui était laissé libre à l'appréciation du clinicien.

Les résultats ont montré que parmi les 92 patients avec HC et glande en place, 49 (54 %) avaient une forme transitoire et 43 (46 %) une forme permanente. L'analyse multivariée des variables liées à une forme transitoire a permis de montrer que la présence d'une forme d'HC familiale était associée à l'évolution vers une forme permanente (OR = 0,06 (0,00–0,66); $p < 0,02$), et que des doses faibles de Levothyroxine à l'âge de 6 mois étaient reliées à une évolution vers une forme transitoire ($p < 0,001$). Une valeur seuil de traitement à 3,2 $\mu\text{g}/\text{k}/\text{j}$ était jointe à une sensibilité de 71 % et spécificité de 79 % (aire sous la courbe ROC 0,83). Cependant, ni la sévérité initiale de l'HC (évaluée sur les concentrations sériques de TSH, T4L, la présence ou l'absence des points d'ossification), le sexe, les antécédents néonataux (prématurité, RCIU, souffrance néonatale), et la morphologie de la glande thyroïdienne n'étaient rattachés au risque évolutif (forme permanente *versus* transitoire) (Saba *et al.*, 2018).

Conclusions

Nos résultats actuels rejoignent ceux publiés récemment, qui montrent que plus de la moitié des patients avec HC et glande en place présentent une forme transitoire d'HC, ce qui permet d'arrêter le traitement lors des premières années de vie (Rabbiosi *et al.*, 2013; Oren *et al.*, 2013; Messina *et al.*, 2015; Kara *et al.*, 2016; Park *et al.*, 2017). Les études antérieures avaient montré que les besoins en Levothyroxine étaient moins élevés lors de la 2^e et 3^e années de vie chez les patients pour lesquels un diagnostic de forme transitoire était porté (Parks *et al.*, 2010; Oren *et al.*, 2013; Messina *et al.*, 2015;

Kara *et al.*, 2016). Nos résultats permettent de montrer que la réévaluation de la fonction thyroïdienne pourrait être réalisée plus précocement, dès l'âge de 6 mois dans la majorité des cas, pour les patients nécessitant des faibles doses de Levothyroxine à l'âge de 6 mois ($<3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$). De plus, notre étude permet aussi de confirmer que les patients ayant des antécédents familiaux, généralement au 1^{er} degré, de pathologie thyroïdienne ont plus de risques de présenter une forme permanente de la maladie (Rabbiosi *et al.*, 2013). Ces résultats devraient permettre de guider les cliniciens pour déterminer l'âge de la réévaluation de la fonction thyroïdienne chez ces patients, afin d'éviter un traitement au long cours qui ne serait pas nécessaire. Ils devraient aussi amener à modifier la prise en charge initiale de l'annonce du diagnostic quant à l'évolution et au traitement substitutif à moyen et long terme pour les patients chez lesquels un diagnostic d'HC avec glande en place est porté en période néonatale.

Aucune étude n'a pu à ce jour suivre précisément l'évolution dans le temps du taux d'incidence des formes transitoires. Une évaluation précise de ces patients serait donc nécessaire pour savoir si une augmentation de ces formes pourrait expliquer, au moins en partie, l'élévation du taux d'incidence des patients avec HC et glande en place. Une telle étude devrait permettre de mieux caractériser les variations d'incidence en analysant séparément les formes transitoires et les formes permanentes de la maladie, afin de comprendre l'augmentation de l'incidence de l'HC avec glande en place observée dans plusieurs pays. L'impact de facteurs environnementaux et d'éventuelles variations régionales devrait aussi être étudié.

Références

- Barry, Y., Goulet, V., Coutant, R., Cheillan, D., Delmas, D., Roussey, M., Léger, J. (2015). Hypothyroïdie congénitale en France: analyse des données recueillies lors du dépistage néonatal de 2002 à 2012. *Bull Epidemiol Hebd*, 15-16, 239-247.
- Barry, Y., Bonaldi, C., Goulet, V., Coutant, R., Léger, J., Paty, A.C., Delmas, D., Cheillan, D., Roussey, M. (2016). Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: A nationwide multicenter analysis. *Ann Epidemiol*, 26, 100-105.
- Castanet, M., Lyonnet, S., Bonaiti-Pellie, C., Polak, M., Czernichow, P., Léger, J. (2000). Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med*, 343, 441-442.
- Castanet, M., Polak, M., Bonaiti-Pellie, C., Lyonnet, S., Czernichow, P., Léger, J. (2001). Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: Familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 2009-2014.
- Castanet, M., Goischke, A., Léger, J., Thalassinou, C., Rodrigue, D., Cabrol, S., Zenaty, D., al-Harbi, M., Polak, M., Czernichow, P. (2015). Fédération Parisienne pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (FDPHE). Natural history and management of congenital hypothyroidism with *in situ* thyroid gland. *Horm Res Paediatr*, 83, 102-110.
- Gaudino, R., Garel, C., Czernichow, P., Léger, J. (2005). Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: A regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 62, 444-448.
- Harris, K.B., Pass, K.A. (2007). Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Gen Metab*, 91, 268-277.
- Kara, C., Gunindi, F., Can Yilmaz, G., Aydin, M. (2016). Transient congenital hypothyroidism in Turkey: An analysis on frequency and natural course. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 8, 170-179.
- Lain, S.J., Bentley, J.P., Wiley, V., Roberts, C.L., Jack, M., Wilcken, B., Nassar, N. (2016). Association between borderline neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations and educational and developmental outcomes: A population-based record-linkage study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 4, 756-767.
- Léger, J., Marinovic, D., Garel, C., Bonaiti-Pellie, C., Polak, M., Czernichow, P. (2002). Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 575-580.
- Léger, J., Ecosse, E., Roussey, M., Lanoe, J.L., Larroque, B. (2011). Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: A longitudinal population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, 1771-1782.
- Léger, J., Olivieri, A., Donaldson, M., Torresani, T., Krude, H., van Vliet, G., Polak, M., Butler, G., ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAAE, Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group (2014). European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 99, 363-384.
- Messina, M.F., Aversa, T., Salzano, G., Zirilli, G., Sferlazzas, C., De Luca, F., Lombardo, F. (2015). Early discrimination between transient and permanent congenital hypothyroidism in children with eutopic gland. *Horm Res Paediatr*, 84, 159-164.
- Oren, A., Wang, M.K., Brnjac, L., Mahmud, F.H., Palmert, M.R. (2013). Mild neonatal hyperthyrotrophinaemia: 10-year experience suggests the condition is increasingly common but often transient. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 79, 832-837.
- Park, I.S., Yoon, J.S., So, C.H., Lee, H.S., Hwang, J.S. (2017). Predictors of transient congenital hypothyroidism in children with eutopic thyroid gland. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 22, 115-118.
- Parks, J.S., Lin, M., Grosse, S.D., Hinton, C.F., Drummond-Borg, M., Borgfeld, L., Sullivan, K.M. (2010). The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. *Pediatrics*, 125, Suppl 2, S54-S63.
- Peters, C., van Trotsenburg, A.S.P., Schoenmakers, N. (2018). Diagnosis of endocrine disease: Congenital hypothyroidism: Update and perspectives. *Eur J Endocrinol*, Sep 24, pii: EJE-18-0383, doi: [10.1530/EJE-18-0383](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0383), Epub (2018/10/17).
- Rabbiosi, S., Vigone, M.C., Cortinovis, F., Zamproni, I., Fugazzola, L., Persani, L., Corbetta, C., Chiumello, G., Weber, G. (2013). Congenital hypothyroidism with eutopic

- thyroid gland: Analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*, 98, 1395-1402.
- Saba, C., Guilmin-Crepon, S., Zenaty, D., Martinerie, L., Paulsen, A., Simon, D., Storey, C., Dos Santos, S., Haignere, J., Mohamed, D., Carel, JC., Léger, J. (2018). Early determinants of thyroid function outcomes in children with congenital hypothyroidism and a normally located thyroid gland: A regional cohort study. *Thyroid*, 28, 959-967.
- Shapira, SK., Lloyd-Puryear, MA., Boyle, C. (2010). Future research directions to identify causes of the increasing incidence rate of congenital hypothyroidism in the United States. *Pediatrics*, 125, Suppl 2, S64-S68.

Citation de l'article : Léger, J. (2019). Épidémiologie de l'hypothyroïdie congénitale en France: données récentes. *Biologie Aujourd'hui*, **213**, 1-5