CHU Bab El Oued **INESSM d'Alger**
Service de Pédiatrie **Module de pédiatrie (S5)**
Dr A.LADJOUZE
Janvier 2016

Commentaire [P1]:

HYPOTHYROÏDIES DE L'ENFANT

INTERET ET OBJECTIFS DU COURS:

- L'hypothyroïdie congénitale constitue la première cause de retard mental évitable.
- Nécessité de savoir reconnaitre une hypothyroïdie congénitale dès les premiers jours de vie et de mettre en place un traitement substitutif le plus rapidement possible.

1. INTRODUCTION :

Les hypothyroïdies de l'enfant regroupent des pathologies congénitales et des pathologies acquises. Après le Diabète de type I, l'hypothyroïdie est la seconde endocrinopathie la plus fréquente chez l'enfant, puisqu'elle concerne 1 sur 3000 à 1 sur 3500 enfants. L'hypothyroïdie congénitale est la principale cause de retard mental évitable dans le monde. Effectivement, les hormones thyroïdiennes jouant un rôle fondamental dans le développement du Système nerveux central, leur déficit sur le cerveau en développement entraine un retard mental définitif. C'est pour cette raison qu'un dépistage de cette pathologie à la naissance a été mis en place dans la plupart des pays développés. En l'absence de dépistage néonatal systématique, comme c'est le cas en Algérie, il est important de reconnaitre très tôt les signes de l'hypothyroïdie congénitale afin d'établir un diagnostic le plus rapidement possible et de mettre en route un traitement le plus rapidement possible, car tout retard dans la mise en route du traitement entrainera une diminution du Quotient intellectuel de l'enfant.

2. DEFINITIONS

L'hypothyroïdie est définie par une diminution des taux circulants d'hormones thyroïdiennes dans le sang. Cela peut être dû à un dysfonctionnement de la thyroïde elle-même (hypothyroïdie primaire ou périphérique) ou à une anomalie de stimulation hypophysaire par la TSH (hypothyroïdie secondaire ou périphérique).

3. EPIDEMIOLOGIE :

L'hypothyroïdie congénitale concerne 1pour 3500 naissances. En dehors des troubles de l'hormonosynthèse, il existe une légère prédominance féminine. Celle-ci est encore plus importante en ce qui concerne les hypothyroïdies acquises d'origine auto-immune.

4. ANATOMIE

La thyroïde est une glande endocrine située dans la région cervicale médiane basse, formée de deux lobes reliés par un isthme, pesant entre 15 et 30 g chez l'adulte, chez l'enfant le poids varie selon l'âge. Elle a une forme caractéristique en H : 2 lobes latéraux unis par une partie médiane. A sa partie postérieure, on retrouve 2 glandes parathyroïdes de chaque côté : supérieure et inférieure. La thyroïde et les glandes parathyroïdes sont très différentes, à la fois embryologiquement que sur le plan fonctionnel. Le rapport anatomique fondamental de la thyroïde est celui des nerfs laryngés récurrents qui se trouvent à la face postérieure de la glande. La thyroïde est palpable, superficielle. En réalité, il est difficile de la palper si son volume et sa consistance sont normaux car elle est dépressible. Cependant, les éléments pathologiques (hypertrophie, nodules...) seront palpables. Elle est mobile à la déglutition car adhérente au plan de la trachée cervicale. Lors de la déglutition, la trachée et le larynx sont ascensionnés, la thyroïde est donc embarquée vers le haut.

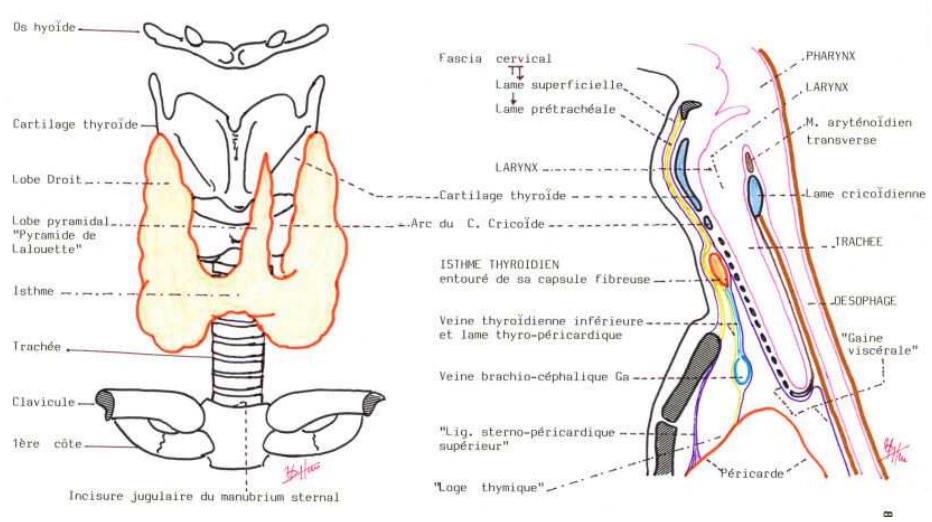

FIGURE 1: ANATOMIE THYROIDIENNE
Situation en avant des cartilages cricoïde et thyroïde

5. EMBRYOLOGIE DE LA THYROÏDE

La glande thyroïde nait d'une prolifération de l'endoderme sur la ligne médiane à la jonction entre le premier et le deuxième arc. Ce bourgeonnement s'invagine dans le mésenchyme sous-jacent sous la forme d'un diverticule dont l'extrémité se développe pour donner l'ébauche thyroïdienne principale. Cette ébauche migre en direction caudale pour venir se placer à la 7ème semaine de gestation au niveau de la face antérieure du cou, en avant du cartilage thyroïde. L'ébauche se développe de chaque côté pour donner les lobes thyroïdiens grâce à une prolifération de cellules endodermiques qui vont donner des cordons cellulaires qui se fragmentent vers la 10ème SG en amas pour donner les vésicules thyroïdiennes. Les cellules thyroïdiennes deviennent fonctionnelles vers la fin de la 11ème SG (présence de thyroglobuline et premières sécrétions hormonales). Les cellules C se développent en périphérie des vésicules à partir des cellules des crêtes neurales incluses dans la paroi de l'intestin pharyngien. Pendant cette migration, l'ébauche thyroïdienne reste reliée au plancher de l'intestin pharyngien par le canal thyréoglosse. Normalement ce canal disparait, seuls persistent l'extrémité distale qui donne le lobe

pyramidal de la thyroïde et son orifice proximal sous la forme d'une fossette borgne à la pointe du V lingual : le foramen caecum.

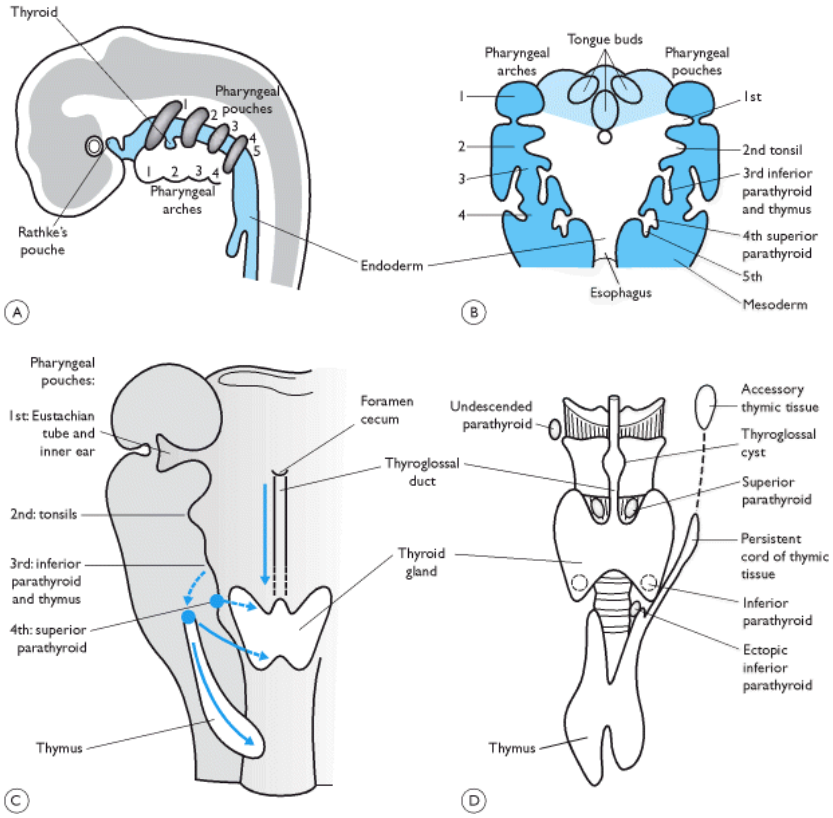

FIGURE 2: EMBRYOLOGIE THYROIDIENNE
A et B : Invagination de l'endoderme
C : Migration de l'ébauche thyroïdienne le long du canal thyréoglosse
D : position définitive de la thyroïde.

6. HISTOLOGIE

La thyroïde est organisée en follicules d'un diamètre moyen de l'ordre de 200 micromètres (50 à 500). Les follicules sont formés par un épithélium simple de cellules folliculaires (thyréocytes) délimitant une cavité (l'espace folliculaire) contenant la substance colloïde. Les thyréocytes, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes, représentent plus de 99 % des cellules de la glande. Il s'agit de cellules bipolaires (pôle basal et pôle apical) à double fonctionnement : exocrine vers la qualité folliculaire et endocrine vers la circulation sanguine. La thyroïde comporte par ailleurs des cellules claires ou para folliculaires responsables de la synthèse de thyrocalcitonine.

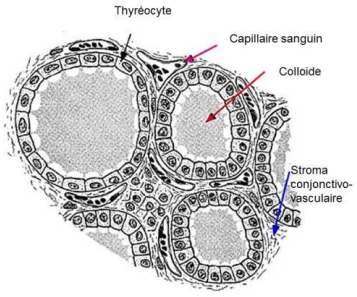

FIGURE 3: HISTOLOGIE THYROIDIENNE

Le pôle basal des thyréocytes repose sur la lame basale du follicule, leur pôle apical présente des microvillosités se projetant dans la colloïde, et leurs faces latérales sont réunies à celles des cellules folliculaires adjacentes par des complexes jonctionnels de type gap. Ces jonctions permettent la coordination de l'activité des cellules folliculaires au sein d'un même follicule. Les thyréocytes possèdent un noyau basal ou central, des mitochondries, un réticulum endoplasmique granulaire riche et des ribosomes abondants, un appareil de Golgi à localisation supranucléaire et de nombreux lysosomes, phagosomes (« gouttelettes de colloïde ») et phagolysosomes, présents essentiellement à leur pôle apical. Ces caractéristiques morphologiques peuvent varier en fonction du degré d'activité des thyréocytes. Ainsi, en cas d'hyperactivité, ils augmentent de volume, deviennent prismatiques et sont le siège d'un développement considérable de leurs organites de synthèse protéique (REG et Golgi); conjointement, la colloïde diminue de volume et peut même disparaître intégralement. A l'inverse, en cas d'hypoactivité, les thyréocytes diminuent de taille, deviennent cubiques voire aplatis, présente une diminution de la richesse en REG et en Golgi alors qu'en parallèle la colloïde augmente de volume.

Fonctions : les cellules folliculaires synthétisent et le relarguent dans le sang les hormones T3 et T4 en 4 temps :

1) capture et transport actif des iodures sanguins depuis les capillaires vers la colloïde
2) synthèse et sécrétion vers le pôle colloïdal d'une glycoprotéine, la thyroglobuline.
3) incorporation de l'iode à la thyroglobuline et formation des hormones T3 et T4.
4) catabolisme des iodo-tyrosines

7. PHYSIOLOGIE DE LA SECRETION DES HORMONES THYROÏDIENNES

7.1. STRUCTURE DES HORMONES THYROÏDIENNES :

Les hormones thyroïdiennes possèdent une même structure organique : la thyronine, formée par deux noyaux aromatiques reliés par un pont éther. Les hormones se différencient entre elles par le nombre et la place variables des atomes d'iode qu'elles portent.

7.2. L'HORMONOSYNTHESE

L'iode est un oligo-élément rare, dont les réserves sont faibles dans l'organisme (10 à 20 mg dans la thyroïde)

- La première étape est la capture d'iodures circulants grâce à une pompe spécifique, un mécanisme actif, ATP-dépendant saturable (NIS), avec un co-transport sodique.
- L'organification (oxydation) de l'iode s'effectue grâce à une enzyme spécifique liée à la membrane, la thyroperoxydase (TPO), dont l'activité requiert la présence d'H2O2.
- L'iode oxydé se lie aux résidus tyrosyl de la thyroglobuline (Tg), donne naissance aux précurseurs des hormones thyroïdiennes : mono-iodo-tyrosine (MIT) et des di-iodo-tyrosine (DIT).
- L'iodation de la Tg se fait au niveau du pôle apical des thyréocytes, dans la colloïde.
- La thyroperoxydase intervient dans le couplage des précurseurs.
- La thyroglobuline porteuse d'hormones thyroïdiennes est stockée dans la cavité colloïde.
- La sécrétion des hormones thyroïdiennes se fait après hydrolyse lysosomiale.

- T3 et T4 diffusent dans le sang. L'iode est détaché des MIT et DIT, l'iode libre est réutilisé pour la synthèse d'hormones. La désiodation est intra-thyroïdienne (cycle interne de l'iode).

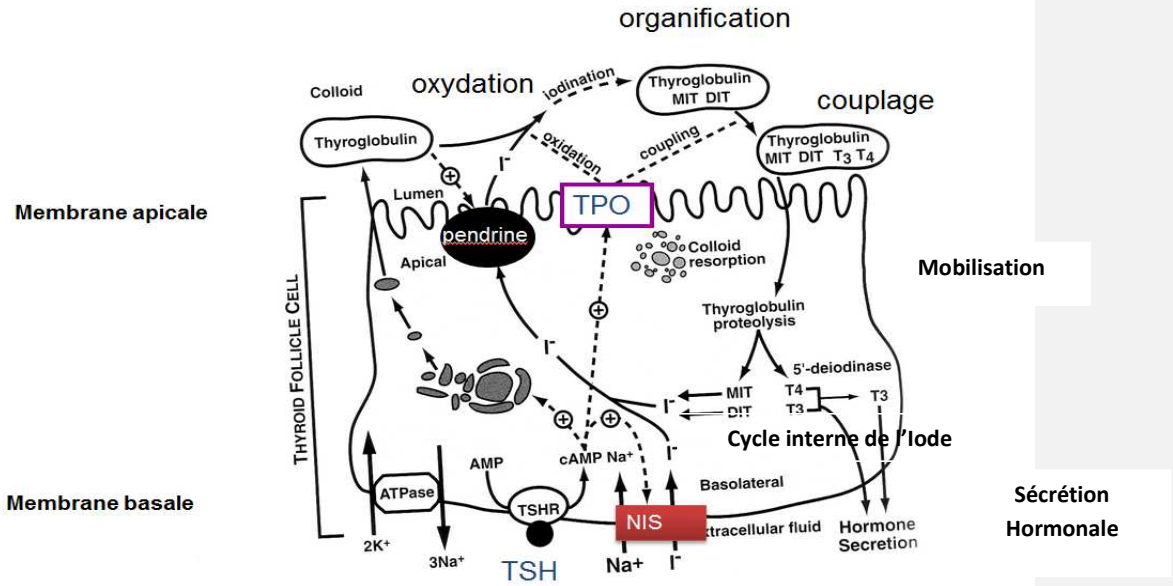

FIGURE 4: ETAPES DE L'HORMONOSYNTHESE THYORIDIENNE

7.3. AXE THYREOTROPE

La sécrétion hormonale de la thyroïde est contrôlée par l'axe hypothalamo-hypophysaire dès la 12ème SG, il s'agit de l'axe thyréotrope. L'hypothalamus sécrète la TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) qui stimule la sécrétion de TSH (Thyroïd Stimulating Hormone) par l'hypophyse. La TSH va stimuler la sécrétion d'hormones thyroïdiennes. Cette régulation est soumise à un rétrocontrôle permanent : l'augmentation du taux sanguin d'hormones thyroïdiennes va provoquer une chute de la sécrétion de TRH par l'hypothalamus, qui va diminuer la sécrétion de TSH par l'hypophyse ce qui va réduire la sécrétion d'hormones thyroïdiennes. La diminution du taux d'hormones thyroïdiennes dans le sang va produire la cascade réactionnelle inverse avec stimulation de sécrétion de TRH et de TSH.

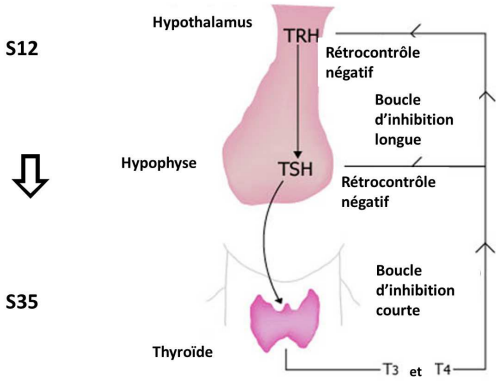

FIGURE 5: RETROCONTROLE DE LA THYROIDE PAR L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

7.4. PHYSIOLOGIE THYROÏDIENNE FŒTALE

La maturation de l'axe hypothalamo-hypophysaire et thyroïdien du foetus humain commence pendant le premier trimestre de gestation et se poursuit au cours des premiers mois de la vie postnatale. La TRH est présente dans l'hypothalamus à 10 semaines de développement, tandis que la TSH dès 12 SG.ve à la partie antérieure du cou. A 10 SG, l'accumulation de colloïde peut déjà être détectée dans les cellules folliculaires thyroïdiennes, et la synthèse de thyroglobuline a commencé. La maturation structurale de la glande thyroïde est pratiquement achevée à 17 semaines de développement. D'un point de vue fonctionnel, le fœtus est en situation d'hypothyroïdie primaire et tertiaire (à la fois d'origine thyroïdienne et hypothalamique) au milieu de la gestation. Il évolue ensuite vers un stade d'hypothyroïdie tertiaire modérée pendant les dernières semaines de gestation et enfin vers une fonction thyroïdienne mature au cours de la période périnatale. La glande thyroïde du fœtus et l'axe hypophyse-thyroïde deviennent fonctionnels à la fin du premier trimestre de la grossesse. La croissance fœtale ne paraît pas sous la dépendance des hormones thyroïdiennes, les nouveau-nés hypothyroïdiens ayant une taille normale. Toutefois, la maturation osseuse est sous la dépendance des hormones thyroïdiennes: à la naissance, on note un retard des points d'ossification corrélé à l'intensité du déficit.
Durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse, il existe un gradient net materno-fœtal de T4L; le taux de T4L dans le sang du cordon chez un enfant ayant une athyréose est de 30% de celui de la mère. Ce passage de T4 de la mère au fœtus contribue à maintenir un taux minimal de T3 intracérébral, et de réduire les effets de l'hypothyroïdie congénitale chez le fœtus.

En période post-natale, les hormones thyroïdiennes agissent en synergie avec l'hormone de croissance pour favoriser la croissance osseuse au niveau des chondrocytes. Par ailleurs, la différenciation des neurones est sous le contrôle des hormones thyroïdiennes: arrêt de la prolifération cellulaire, croissance des axones et des ramifications dendritiques, formation des synapses, myélinisation. Ce rôle est essentiel dans les premières semaines de la vie ; il se poursuit jusqu'à l'âge de 18 mois à 2 ans.

7.5. ACTION DES HORMONES THYROÏDIENNES

Elles agissent sur toutes les cellules de l'organisme excepté pour celles constituant la rate et les Gonades. Les effets des hormones thyroïdiennes sont très complexes, elles concernent le métabolisme, l'anabolisme, le développement et la croissance. Ainsi, elles agissent sur :

- La croissance staturo-pondérale en agissant sur la maturation osseuse
- La maturation du système nerveux central chez le nouveau-né et le nourrisson et sont nécessaires au fonctionnement du SNC de l'adulte
- Le métabolisme basal et la régulation de la température
- Le métabolisme des glucides, lipides et protides
- Le système cardiovasculaire (action sur le rythmez cardiaque)
- Système musculaire (développement et fonctionnement des muscles)
- système digestif (motilité et tonus digestifs)

Processus ou système touché	Effets physiologiques normaux	Effets de l'hyposécrétion	Effets de l'hypersécrétion
Métabolisme basal/régulation de la température	Stimulent la consommation d'oxygène et accélèrent le métabolisme basal ; augmentent la production de chaleur ; facilitent les effets du système nerveux sympathique	Diminution du métabolisme basal ; diminution de la température corporelle ; intolérance au froid ; perte d'appétit ; gain pondéral ; diminution de la sensibilité aux catécholamines	Augmentation du métabolisme basal ; augmentation de la température corporelle ; intolérance à la chaleur ; augmentation de l'appétit ; perte pondérale ; augmentation de la sensibilité aux catécholamines pouvant causer l'hypertension artérielle
Métabolisme des glucides, des lipides et des protéines	Favorisent le catabolisme du glucose ; mobilisent les lipides ; essentielles à la production d'énergie pour la synthèse des protéines ; facilitent la synthèse hépatique de cholestérol	Diminution du métabolisme du glucose ; augmentation des taux sanguins de cholestérol et de triglycérides ; diminution de la synthèse des protéines ; œdème	Augmentation du catabolisme du glucose, des protéines et des lipides ; perte pondérale ; diminution de la masse musculaire
Système nerveux	Favorisent le développement du système nerveux chez le fœtus et le nourrisson ; nécessaires au fonctionnement du système nerveux chez l'adulte	Chez l'enfant, ralentissement ou déficience du développement cérébral, arriération mentale ; chez l'adulte, diminution des aptitudes mentales, dépression, paresthésies, troubles de la mémoire, diminution des réflexes	Irritabilité, agitation, insomnie, exophtalmie, changements de la personnalité
Système cardiovasculaire	Favorisent le fonctionnement normal du cœur	Diminution de l'efficacité de l'action de pompage du cœur ; diminution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle	Augmentation de la fréquence cardiaque et palpitations ; hypertension artérielle ; si prolongée, cause l'insuffisance cardiaque
Système musculaire	Favorisent le développement et le fonctionnement des muscles	Hypotonie ; crampes musculaires ; myalgie	Atrophie et faiblesse musculaires
Système osseux	Favorisent la croissance et la maturation du squelette	Chez l'enfant, retard de la croissance, arrêt de la croissance squelettique, proportions inadéquates du squelette ; chez l'adulte, douleurs articulaires	Chez l'enfant, croissance squelettique excessive au début, suivie par la soudure précoce des cartilages épiphysaires et l'atteinte d'une faible taille ; chez l'adulte, déminéralisation squelettique
Système digestif	Favorisent la motilité et le tonus gastro-intestinaux ; accroissent la sécrétion de sucs digestifs	Diminution de la motilité, de l'activité sécrétrice et du tonus gastro-intestinaux ; constipation	Motilité gastro-intestinale excessive ; diarrhée ; perte d'appétit
Système génital	Permettent le fonctionnement normal des organes génitaux et stimulent la lactation chez la femme	Diminution de la fonction ovarienne ; stérilité ; diminution de la lactation	Chez la femme, diminution de la fonction ovarienne ; chez l'homme, impuissance
Système tégumentaire	Favorisent l'hydratation de la peau et stimulent son activité sécrétrice	Peau pâle, épaisse et sèche ; œdème facial ; cheveux rudes et épais	Peau rouge, mince et humide ; cheveux fins et doux ; ongles mous et minces

FIGURE 6: ACTION DES HOROMOES THYROIDIENNES

8. GENES IMPLIQUES DANS LE DEVELOPPEMENT ET LE FONCTIONNEMENT THYROÏDIENS :

Les gènes associés à l'hypothyroïdie congénitale peuvent être divisés en 2 groupes principaux :

- ✓ **Gènes responsables d'une anomalie de développement de la glande thyroïde :**
  - Formes isolées: mutation du gène du récepteur de la TSH
  - Formes syndromiques : Mutation des gènes codant pour la protéine Gsα, facteurs de transcription impliqués dans le développement de la thyroïde (TTF-1, TTF-2, Pax-8)
- ✓ **Gènes responsables des troubles de l'hormonosynthèse thyroïdienne:** mutation des gènes codant pour la thyroperoxydase, la thyroglobuline, le transporteur d'iode, la pendrine, la thyroïde oxydase 2.

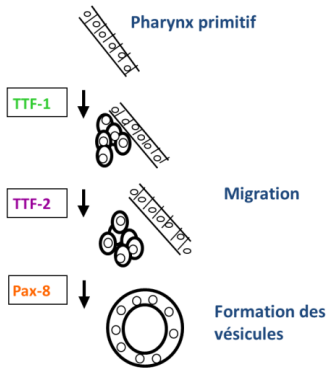

FIGURE 7: GÈNES DU DÉVELOPPEMENT THYROIDIEN

9. DIAGNOSTIC DE L'HYPOTHYROÏDIE CHEZ L'ENFANT

A la naissance, les signes d'hypothyroïdie congénitale sont modérés, en l'absence de dépistage systématique, il est essentiel de les connaitre afin d'établir un diagnostic et de mettre en route un traitement le plus rapidement possible.

9.1. HYPOTHYROÏDIE CHEZ LE NOUVEAU-NE

Les signes fonctionnels qui peuvent orienter chez un nouveau-né au cours des premières semaines, et qui s'accentuent avec le temps, sont les signes suivants :

- ✓ hypothermie néonatale
- ✓ les difficultés respiratoires initiales sont rares, sauf en cas de goitre volumineux
- ✓ la prise des biberons est longue et difficile, l'enfant s'endort, ne finit pas ses biberon
- ✓ constipation, les selles sont rares ; ceci est d'autant plus évocateur qu'il est nourri au lait maternel.

Cet enfant qui dort beaucoup est considéré comme « très sage », voire « trop sage ». Il ne manifeste que peu d'intérêt à ce qui l'entoure.

Les *Signes cliniques à l'examen du nouveau-né* *sont :*

- L'ictère néonatal, jugé le plus souvent banal, il est persistant après le 10ème jour de vie et demeure plus longtemps que l'ictère « physiologique », mais sa persistance est variable et il peut avoir disparu lors du diagnostic. Son début est retardé, les urines sont claires, les selles ne sont pas décolorées.
- Le cri est caractéristique : il est retardé dans son émission. L'enfant grimace d'abord, puis crie. Ce cri est rauque, bref, ne dure que quelques secondes.
- Il existe une macroglossie responsable d'une glossoptose qui va entrainer des troubles de la succion et de la déglutition.
- Persistance du lanugo, hirsutisme dorso-lombaire
- La hernie ombilicale existe dans presque tous les cas.
- L'enfant est hypotonique, la tête ballote sur la nuque,
- le crâne présente une large fontanelle antérieure et une fontanelle postérieure anormalement perméable, elle reste ouverte après 3 semaines de vie. Les sutures crâniennes sont larges
- Il faut penser à rechercher un goitre.

9.2. HYPOTHYROÏDIE DU NOURRISSON

Si le diagnostic n'est pas fait dans le premier mois, le tableau clinique va se compléter : le visage infiltré deviendra caractéristique, avec un retard psychomoteur qui sera au premier plan. Après 3 mois d'évolution on parle de **myxœdème congénital** :

- La peau est froide (les mains sont bleutées ou violettes), marbrée, sèche, et desquame au niveau des pieds, des jambes, du dos et des épaules.
- L'enfant est très chevelu, sa chevelure néonatale ne tombe pas, les cheveux sont secs et grossiers.
- Le visage est infiltré, particulièrement le nez, les arcades sourcilières, les oreilles sont gonflées. Le nez est aplati et grossier, il existe une ensellure nasale marquée.
- La respiration, dans les cas extrêmes, est brève, bruyante, embarrassée en décubitus dorsal. Les lèvres sont cyanosées, la déglutition difficile du fait de la macroglossie aggrave la dyspnée.
- L'abdomen est distendu, la hernie ombilicale est bien visible,
- Il peut exister une bradycardie, une hypotension artérielle, une hypothermie.

- L'hypotonie est majeure, l'enfant ne tient pas sa tête à 3 mois.
- La croissance pondérale est conservée et doit même être sujet d'étonnement car les prises alimentaires ne sont pas en rapport.
- La croissance staturale est diminuée de façon très marquée car elle est à comparer aux 4 cm d'accroissement moyen lors du premier mois.
- Le périmètre crânien se développe lentement lui aussi.

9.3. HYPOTHYROÏDIE DE L'ENFANT

Lorsque l'hypothyroïdie congénitale n'est diagnostiqué que tardivement, le tableau devient caricatural avec un retard statural majeur contrastant avec un visage grossier, de grosses lèvres et langue, des cheveux rares et cassants, un teint jaunâtre et infiltrés et des proportions très infantiles du corps (brachyskélie=membres très courts) et poids excessif par rapport à la taille. Il existe par ailleurs un retard de développement psychomoteur et un retard mental avec un déficit intellectuel de l'ordre de 50% qu'on appelait auparavant « crétinisme endocrinien ».

Lorsque le début de l'hypothyroïdie n'est pas congénital (hypothyroïdie acquise), les signes cliniques seront liés à l'âge de début des troubles. On constatera un retard de la vitesse de croissance contrastant avec une prise de poids importante, et une pseudohypertrophie des mollets. On peut noter des difficultés scolaires, une asthénie, une frilosité, une dépilation et une infiltration discrètes ainsi qu'une constipation opiniâtre.

L'examen clinique s'attachera à la recherche d'un goitre et de signes de dis-immunité associés.

10. EXPLORATION DES HYPOTHYROÏDIES DE L'ENFANT

10.1. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Exploration hormonale :
La confirmation du diagnostic repose sur le dosage des hormones thyroïdiennes qui seront basses voire effondrées (**T4libre**, éventuellement **T3**libre).
Le dosage de la **TSH** permettra de définir si l'hypothyroïdie est d'origine périphérique ou centrale. Lorsqu'elle est élevée, il s'agit d'une hypothyroïdie périphérique, si elle est normale ou basse, il s'agit d'une hypothyroïdie centrale.
Les autres dosages utiles sont ceux de la **thyroglobulinémie** qui est effondrée en cas d'athyréose et élevée en cas de goitre. **L'iodémie et l'iodurie** sont utiles si on évoque un excès ou une carence en iode.
Les anticorps anti-thyropéroxydase (ATPO) sont utiles chez le grand enfant en cas de suspicion de cause auto-immune.
Perturbations biologiques associées :
- Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie
- Hypoglycémie (plus tardive)
- Hypercalcémie initiale liée à la mobilisation du calcium osseux pouvant s'accentuer en cas d'apport de vitamine D
- Anémie hypochrome hyposidérémique chez le nourrisson, plus tard ell est normocytaire ou macrocytaire. Elle s'améliore sous traitement.

10.2. SIGNES RADIOLOGIQUES

10.2.1. A LA NAISSANCE

En cas de forme sévère d'hypothyroïdie congénitale, on notera une absence des 2 points d'ossification du genou (point d'ossification fémoral inférieur de Béclard et tibial supérieur de Todd).

La radiographie du genou est la seule radiographie demandée à la naissance pour évoquer le diagnostic d'hypothyroïdie congénitale, en effet, les bilans biologiques permettent de confirmer le diagnostic.

Cependant, si le diagnostic n'est pas fait immédiatement, on peut trouver d'autres signes radiologiques (inutiles à rechercher en pratique clinique)

10.2.2. CHEZ LE NOURRISSON

Il existe une dysgénésie épiphyaire: avec un aspect fragmenté des épiphyses affectant les points d'ossifications des extrémités des os longs et les petits os du carpe et du tarse. On note :

- Une densification des os de la voûte du crâne et un retard de fermeture des fontanelles et des sutures, avec un aspect ballonisé de la selle turcique. De face les rebords orbitaires densifiés donnent un aspect en lunette.
- Les vertèbres sont densifiées : il existe un élargissement intervertébral, une hypoplasie et une déformation des corps vertébraux, ovoïdes, ainsi, les vertèbres lombaires L1 et L2 sont cunéiformes.

10.2.3. CHEZ L'ENFANT

Il existe un retard important de la maturation osseuse responsable d'un retard de l'âge osseux. Le retard osseux entraîne un retard d'apparition des épiphyses qui sont petites, fragmentées, muriformes. La dysgénésie épiphysaire, elle, siège sur la tête fémorale qui est aplatie et fragmentée (pseudo-ostéochondrite). Les cols fémoraux sont courts et en coxa vara. Il y a aussi une dysplasie métaphysaire. La radio du crâne montre en outre une selle turcique distendue, ballonnée, qui peut donner le change avec un adénome hypophysaire.

10.3. IMAGERIE DE LA THYROÏDE

Ces examens sont à visée étiologique, ils ne doivent en aucun cas retarder la mise en route du traitement

10.3.1. ECHOGRAPHIE DE LA THYROÏDE

Il s'agit d'un examen subjectif qui est très opérateur dépendant qui nécessite une expérience particulière chez le nouveau-né. Bien réalisée, elle permettra d'indiquer s'il existe du tissu thyroïdien en situation habituelle ou ectopique.

Chez l'enfant plus grand, elle permettra plus facilement de mettre en évidence du thyroïdien en position normale et recherchera des signes d'atteinte auto-immune (hypo-échogénicité de la maladie de Hashimoto)

10.3.2. SCINTIGRAPHIE THYROÏDIENNE

La scintigraphie thyroïdienne est l'examen de choix pour le diagnostic étiologique de l'hypothyroïdie congénitale. Idéalement elle s'effectue avec de l'Iode^{123}, mais celui-ci étant rarement disponible, on utilise le plus souvent du pertéchnéate (Tc^{99}) qui permet de donner des résultats en 15 à 30 mn. La scintigraphie permettra d'indiquer :

- S'il existe une thyroïde en place avec une captation normale

- Si la loge thyroïdienne est vide et qu'il n'y a aucune fixation, il peut s'agir d'une athyréose ou d'une anomalie du récepteur de la TSH ou d'une anomalie de captation
- Si la loge thyroïdienne est vide, mais que la fixation se situe ailleurs, il s'agit d'une thyroïde ectopique.

✓ La scintigraphie doit être faite avant ou dans les premiers jours qui suivent la mise en route du traitement pour être interprétable. Cependant sa réalisation ne doit en aucun cas retarder la mise en route d'un traitement. Ainsi, si elle n'a pas pu être faite avant la mise en route du traitement, elle sera faite après l'âge de 3 ans, après un arrêt de traitement de 1 mois (sans risque pour l'enfant à cet âge).

✓ Un test au perchlorate pourra permettre de confirmer la cause précise en cas de trouble de l'hormonosynthèse, mais celui-ci n'est pas indispensable.

10.4. DIAGNOSTIC POSITIF DES HYPOTHYROÏDIES DE L'ENFANT

	Nouveau-né:	Enfant
Clinique	ictère retardé, hypotonie, constipation	Retard statural, constipation, asthénie, frilosité, troubles scolaires
Signes radiologiques	Radio Genou: Absence d'1 ou 2 points d'ossification	Age osseux retardé: poignet et Main G
Dosages hormonaux	T4l et T3l basses TSH selon la cause Tg: présence de thyroïde	T4l et T3l basses TSH selon la cause ATPO
Anomalies biologiques	Hypercholestérolémie, Anémie, hypercalcémie	Hypercholestérolémie, Anémie
Diagnostic étiologique	Echographoie: glande en place ou non Scintigraphie: thyroïde ectopique, absence de captation	Echographie: glande en place, signes d'auto-immunité (+ATPO) +/- Scintigraphie si absence de glande en place à l'échographie

11. ETIOLOGIES DES HYPOTHYROÏDIES

11.1. HYPOTHYROÏDIES CONGENITALES

11.1.1. HYPOTHYROÏDIES PRIMAIRES

Elles comprennent les dysgénésies gonadiques qui sont liées à une anomalie de l'ontogénèse thyroïdienne et les troubles de l'hormonosynthèse thyroïdienne en cas d'anomalie des enzymes en jeu dans l'hormonosynthèse thyroïdienne.

11.1.1.1. DYSGENESIES THYROÏDIENNES

Elles représentent environ 85% des hypothyroïdies congénitales primaires (ectopie, agénésie ou athyréose, hypoplasie, hémiagénésie). Elles sont dues à une anomalie de développement de la glande thyroïde.

- Dans 1/3 des cas il s'agit d'une athyréose (c'est la forme la plus sévère qui se manifeste par un tableau très sévère, l'absence de tissu thyroïdien à l'échographie et à la scintigraphie. Les hormones thyroïdiennes sont effondrées de même que la thyroglobuline.

- dans 2/3 des cas, il s'agit d'une ectopie de la thyroïde (glande ectopique sublinguale, sous maxillaire…).

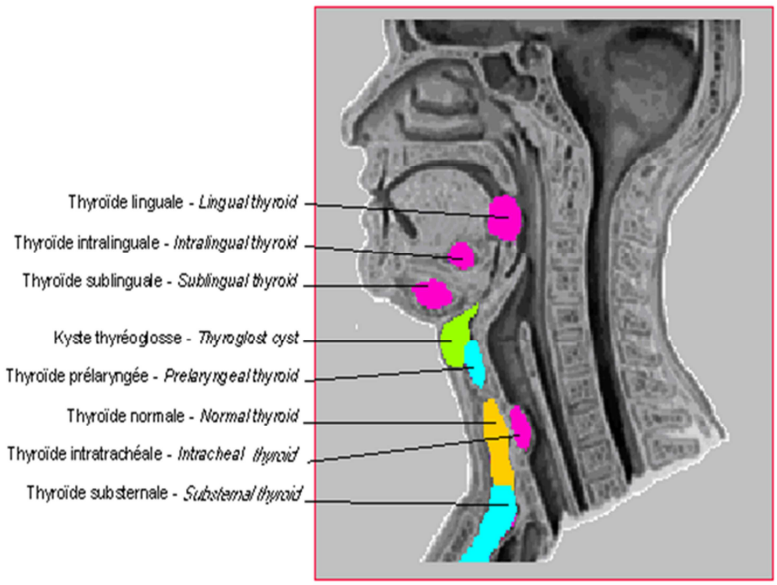

FIGURE 8: LOCALISATION DES ECTOPIES THYROIDIENNES

- Les autres dysgénésies sont les hémiagénésies de la thyroïde, les hypolasies thyroidiennes.

Il existe des formes familiales (2 %), et des malformations congénitales sont associées dans 9 % des cas. Les gènes impliqués sont Pax 8, TTF-1, TTF-2 (TTF pour facteur de transcription thyroïdien).

11.1.1.2. TROUBLES DE L'HORMONOSYNTHESE

10 à 15 % des hypothyroïdies congénitales sont dues à des troubles de l'hormonosynthèse.

Elles sont liées à des mutations de la thyroglobuline, du transporteur d'iode/sodium, de la thyroperoxidase, de la pendrine ou d'autres enzymes de l'hormonosynthèse thyroïdienne. La thyroïde est en place mais non fonctionnelle, son volume est normal ou augmenté (goitre). Il s'agit souvent de cas familiaux, la transmission est souvent autosomique récessive.

On distingue :

- Les Défauts de captation de l'iode: transporteur du sodium/iode : goitre, absence de fixation à la scintigraphie
- Les Défauts d'oxydation et d'organification : mutations de la TPO : goitre, fixation élevée, test au perchlorate positif (chute de fixation>10%)
- Les Mutations du gène Pendrine : syndrome de Pendred (associant une surdité neurosensorielle)
- Les Défauts de couplage : mutations de la TPO
- Les Anomalies de la Tg : mutations du gène de la Tg : goitre, hypothyroïdie sévère, Tg indosable
- Les Défauts de la protéolyse et sécrétion de T4
- Les Défauts de désiodinase : mutations du gène de la désiodinase

11.1.1.3. Résistance à la TSH :

Elles sont liées aux mutations du récepteur de la TSH et sont associées à une pseudo-hypoparathyrodie

Plus rares sont les résistances aux hormones thyroïdiennes et les anomalies du transport des hormones thyroïdiennes (mutation MCT8)

11.1.2 HYPOTHYROÏDIES CENTRALES

Elles ont liées à une insuffisance de production de TRH ou de TSH. Le diagnostic est évoqué lorsque la T4l et la T3l sont basses contrastant avec une TSH dans les normes ou basse. Le Test à la TRH permet de faire la distinction entre atteinte hypophysaire et atteinte hypothalamique.

- Elles sont peuvent être isolées : Mutations inactivatrices du récepteur de la TRH
- Ou associées à d'autres déficits hypophysaires dans le cadre d'une anomalie de la région hypothalamo-hypophysaire comme le syndrome d'interruption de la tige pituitaire. Il s'agit de mutations des facteurs de transcription hypophysaire (Prop1, POU1F1, LHX3, HESX-1)

11.1.3. HYPOTHYROÏDIES CONGENITALES TRANSITOIRES

- Prématuré
- Carence en iode sévère : Une hypothyroïdie même légère chez une femme enceinte résultera en une atteinte du potentiel psycho-intellectuel de son enfant et ce en l'absence chez celui-ci d'un dysfonctionnement thyroïdien. Une surveillance systématique de l'hypothyroïdie et de la présence des auto-anticorps antithyroïdiens doit être faite avant et pendant la grossesse. L'apport en iode chez la femme enceinte devrait atteindre un minimum de 200µg/jour.
- Surcharge en iode (Bétadine pendant l'accouchement)
- Traitement maternel par antithyroïdiens de synthèse (maladie de Basedow)
- Passage trans-placentaire d'anticorps contre le récepteur de TSH (maladie de Basedow)
- Mutations hétérozygotes inactivatrices de THOX2

11.2. HYPOTHYROÏDIES ACQUISES DE L'ENFANT

11.2.1. HYPOTHYROÏDIES PERIPHERIQUES

- Les causes auto-immunes sont les plus fréquentes. Il s'agit de la maladie de Hashimoto qui est plus fréquente chez les filles et qui se caractérise initialement par un goitre ferme et régulier qui s'atrophie avec les années. A l'échographie l'échogénicité est hétérogène. Les anticorps anti-TPO sont positifs.
Les thyroïdites auto-immunes sont plus fréquentes chez les enfants présentant un diabète de type1, une arthrite juvénile idiopathique, un syndrome de Turner ou une trisomie 21. Elles peuvent aussi s'associer à d'autres endocrinopathies auto-immunes, rarement dans le cadre d'un syndrome polyglandulaire.

-**L'irradiation cervicale** dans le cadre d'une radiothérapie pour maladie de Hodgkin peut causer une hypothyroïdie définitive.

- **Le traitement par antithyroïdiens de synthèse** ou par iode radioactif dans le cadre d'une maladie de Basedow peut entrainer une hypothyroïdie.
- La thyroïdectomie
- Les hémangiomes peuvent entrainer une hypothyroïdie de consommation
- Le goitre endémique est encore responsable d'hypothyroïdie dans les régions où il persiste une carence en Iode.

11.2.2. HYPOTHYROÏDIES CENTRALES

- Chez l'enfant plus grand l'hypothyroïdie centrale est toujours associée à d'autres déficits hypophysaires (surtout le défict en GH) et doit faire évoquer une tumeur cérébrale ou une histiocytose. L'IRM cérébrale et l'exploration des autres axes hypophysaires doit être systématique.

- Une étiologie congénitale peut être diagnostiquée plus tardivement.

12) TRAITEMENT DES HYPOTHYROÏDIES DE L'ENFANT

12.1. BUTS DU TRAITEMENT :

Il s'agit de mettre en route une opothérapie substitutive le plus rapidement possible afin de substituer la T4l manquante par de la T4l synthétique afin d'éviter ou de réduire le degré de retard psychomoteur.

12.1. ARMES

La L-Thyroxine (T4l) est disponible sous forme de gouttes dans certains pays (1 goutte=5µg). En Algérie, la forme en goutte n'est pas disponible, nous disposons de la dorme comprimés dosés à 25, 50, 75 et 100µg.
La forme injectable n'a pas d'intérêt en pédiatrie

12.2. MODALITES DE TRAITEMENT

- Il s'agit presque toujours d'un traitement à vie. Le traitement doit être donné le matin de façon régulière et journalière. Les gouttes doivent être données directement dans la bouche, les comprimés doivent être coupés et écrasés puis dilués et administrés dans une cuillère ou une seringue directement dans la bouche, pas dans le biberon
- La posologie initiale doit être élevée autour de 10µg/kg/j (8-12 µg/kg/j) en cas d'hypothyroïdie congénitale chez le nouveau-né, puis il faudra adapter la posologie en fonction des signes cliniques et du bilan biologique. Les doses dégrèsseront progressivement, en général la posologie est de 5µg/kg/j à l'âge de 5 ans.
- La prise de vitamine D de 1 mois doit être reportée jusqu'à normalisation du bilan thyroïdien.
- Dans les hypothyroïdies acquises la posologie est autour de 100%g/m² de surface corporelle

Elle est autour de 5µg/kg/j entre 1 et 5 ans, de 4µg/kg/j de 6 à 12 ans et de 3µg/kg/j chez les adolescents.
- En cas d'hypothyroïdie centrale, un déficit corticotrope associé doit être traité par hydrocortisone afin de ne pas décompenser une insuffisance surrénalienne

12.3. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

La surveillance du traitement s'effectue 15 jours après le début du traitement, puis tous les mois pendant les 6 premiers mois, puis tous les 3 mois pendant jusqu'à 1 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis tous les ans.
Elle consiste en une surveillance clinique à la recherche de signes d'hypothyroïdie évoquant un sous dosage (constipation, asthénie) ou de signes d'hyperthyroïdie (diarrhée, hyperexcitabilité).
Par ailleurs, il faudra bien sûr évaluer la croissance staturopondérale (courbe de croissance), l'âge osseux et le développement psychomoteur.
La surveillance est aussi biologique. Chez l'enfant il s'agira de doser la T4l qui doit être dans la limite supérieure de la norme et la TSH qui doit être dans les valeurs normales basses.

12.4. RESULTATS DU TRAITEMENT ET PRONOSTIC

Le pronostic est lié à la croissance staturo-pondérale et surtout au développement neurologique
Il dépendra :

- De l'étiologie : une athyréose est plus grave qu'une ectopie thyroïdienne
- De l'âge au début du traitement et de l'assiduité de la prise du traitement
- On sait que si le quotient intellectuel commence à se dégrader dès que l'on dépasse J10 de vie pour mettre en route le traitement.

13) DEPISTAGE NEONATAL SYSTEMATIQUE

Afin d'éviter le retard de diagnostic et de mise en route du traitement chez les enfants atteints d'hypothyroïdie congénitale, la plupart des pays développés ont mis en route un dépistage néonatal systématique de l'hypothyroïdie congénitale associé à d'autres pathologies graves mais pouvant être traitées avant l'apparition de signes cliniques. Il s'agit de prélever de façon systématique quelques gouttes de sang chez tous les enfants venant au monde. Ce sang est récolté sur un papier buvard qui sera analysé et on y dosera la TSH. Si celle-ci dépasse un certain seuil, le diagnostic d'hypothyroïdie primaire est évoqué et la famille du nouveau-né est convoquée afin de confirmer le diagnostic. Cela permet en général de pouvoir entreprendre un traitement avant le $10^{ème}$ jour de vie. Ce dépistage a révolutionné la prise en charge ces patients atteints d'hypothyroïdie congénitale en permettant d'éviter l'évolution vers le retard psychomoteur. Seuls les patients atteints d'hypothyroïdie centrale ne sont pas diagnostiqués. Malheureusement la mise en place du dépistage néonatal n'a pas encore pu être mis en place dans notre pays.

14) PREVENTION

Elle consiste à dépister systématiquement l'hypothyroïdie dans la fratrie des enfants atteints, notamment en cas de trouble de l'hormonosynthèse.

15) BIBLIOGRAPHIE

- Structure et physiologie thyroidiennes, V.Vlaeminck,-Guillem, EMC 2011
- Hyperthyroïdie et hypothyroïdie du nouveau-né et de l'enfant, D.Carranza, G.Van Vliet, M.Polak, EMC 2006
- hypothyroïdie congénitale, D.Carranza, G.Van Vliet, M.Polak, annales d'endocrinologie, 2006
- hypothyroïdie congénitale-mise à jour du diagnostic, du traitement et de la génétique, Paediatrica, 2012