

Année 2022/2023

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Lucie PAULIAC

Née le 29/05/1994 à PÉRIGUEUX (24)

**DÉPISTAGE DE L'HYPOTHYROÏDIE CONGÉNITALE EN FRANCE : ÉTAT
DES LIEUX ET IMPACT POTENTIEL DE FACTEURS INTRINSÈQUES ET
EXTRINSÈQUES SUR L'ÉVOLUTION DE SON INCIDENCE**

Étude observationnelle rétrospective nationale menée sur 43 ans

Présentée et soutenue publiquement le **29/09/2023** date devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeure Delphine MITANCHEZ, Pédiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Docteure Caroline HASSELMANN, Pédiatrie, CHU - Tours

Docteure Laure CARNEIRO PEAUDECERF, Pédiatrie, PH, CHU - Tours

Docteur Paul BREGAUT, Santé publique et Médecine Social, PH, CHU - Tours

**Directrice de thèse : Docteure Diane DUFOUR, Biophysique et Médecine Nucléaire, MCU-
PH, Faculté de Médecine – Tours**

RÉSUMÉ

Introduction : L'hypothyroïdie congénitale (HC) est l'une des pathologies endocriniennes les plus fréquentes de l'enfant. D'après la littérature internationale, son incidence est en augmentation ces dernières années au profit des HC avec glande en place (GEP). Afin de confirmer les tendances observées, nous avons réalisé un état des lieux de l'incidence de l'HC. Nous avons également souhaité évaluer l'impact potentiel de certains facteurs sur l'évolution récente de son incidence.

Matériel et Méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective nationale réalisée à partir des données du dépistage néonatal français de l'HC du 1^{er} janvier 1978 au 31 décembre 2021.

Résultats : Au total, 11 119 nourrissons atteints d'HC ont été inclus. Parmi eux, 2 177 (20 %) sont atteints d'HC avec athyréose, 4 334 (39 %) d'HC avec ectopie, 3 675 (33 %) d'HC avec GEP et 933 (8 %) d'hyperTSHémies transitoires. Les nourrissons atteints d'HC sont majoritairement nés à terme avec un âge gestationnel médian de 39 semaines d'aménorrhées (SA) (38-41 SA), un poids de naissance médian de 3 260 g (2 860 - 3 620 g) et de sexe féminin (63 %, n = 6 869). Dans les dysgénésies thyroïdiennes, le sex-ratio moyen est de 2,5 à la différence des HC avec GEP où il est de 1 avec une sur-représentation de nouveau-nés prématurés et de faibles poids de naissance. De 1978 à 2021, l'incidence de l'HC globale est 1/2 980 avec une augmentation significative du taux d'incidence de 0,07 cas pour 10 000 naissances par année (p < 0,01 IC95 % [0,06 et 0,08]). Une augmentation significative du taux d'incidence des HC avec GEP et une diminution des dysgénésies thyroïdiennes a été observée. Une corrélation statistiquement significative entre le CO, NO, NO₂ et les particules en suspension de diamètre inférieur à 10µm (PM10) et l'incidence de l'HC a été retrouvée. Aucun lien évident n'a été observé entre le sexe, le terme, la saison de naissance ou le faible poids de naissance et l'évolution récente de l'incidence de l'HC ces dernières décennies.

Conclusion : Cette étude confirme une augmentation significative de l'incidence de l'HC en France au profit des HC avec GEP. Nous avons également montré l'existence de phénotypes cliniques différents en fonction du sous-type d'HC. La réalisation d'études complémentaires est nécessaire afin d'approfondir les premiers résultats soulevés par notre étude et mieux comprendre l'évolution récente de son incidence.

Mots clés : Hypothyroïdie congénitale, dépistage néonatal, incidence, évolution

ABSTRACT

Introduction : Congenital hypothyroidism (CH) is one of the most common endocrine disorders in children. According to the international literature, its incidence has been increasing in recent years in favor of CH with eutopic glands. To confirm the observed trends, we wanted to take stock of the incidence of CH in France. Secondly, we sought to identify the potential explanatory factors that may have contributed to the increase in its incidence.

Material and method : This is a national retrospective observational study based on data from French neonatal screening for CH over the period from 1 January 1978 to 31 December 2021.

Results : A total of 11 119 infants with CH were included in our study. Among them, 2 177 (20 %) had CH with athyreosis, 4 334 (39 %) had CH with ectopy, 3 675 (33 %) had CH with eutopic glands and 933 (8 %) had transient congenital hypothyroidism. Among our population, infants with CH were mostly born full-term (89 %, n = 5 893), female (63 %, n = 6.869) with a median birth weight of 3 260 g (2 860 – 3 620 g). In thyroid dysgenesis, the average sex-ratio is 2.5, unlike in eutopic glands where it is 1, with a majority of premature and low birth weight neonates. Over the period 1978 to 2021, the incidence of CH is 1/2 980 with a significant increase in the incidence rate of 0,07 cases per 10 000 births per year ($p < 0,01$ with IC95% [0,06 - 0,08]). By sub-type, we report a significant increase in CH with eutopic glands and a decrease in thyroid dysgenesis. A statistically significant correlation was found between CO, NO, NO₂ and fine particles with a diameter of less than 10 μ m (PM10) and the incidence of CH. No significant relationship has been highlighted between gender, term of birth, season of birth or low birth weight and changes in CH incidence in recent years.

Conclusion : This study confirms a significant increase in the incidence of congenital hypothyroidism in France, particularly in eutopic glands. We have also demonstrated the existence of different clinical phenotypes depending on the CH sub-type. Further studies are needed to complement the initial findings of our study and better understand the evolution of its incidence.

Keywords: Congenital hypothyroidism, neonatal screening, incidence, evolution.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *P dagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l’Universit *

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC’H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l’Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Gérard LORETTE

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénérologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
LAMARRE Valérie.....	Médecine Générale
LE GALLOU Laurence	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINOU Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste
EL AKIKI Carole.....Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste
IMBERT Mélanie

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A l'ensemble de mon jury, mes Maîtres,

A Madame la Professeure Delphine MITANCHEZ

Professeur des Universités en Pédiatrie à la Faculté de Médecine de Tours,

Chef de service du service de Médecine Néonatale au CHRU de Tours.

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre enseignement et votre encadrement lors de mon semestre dans votre service. Veuillez trouver ici l'expression d'une profonde reconnaissance.

A Madame la Docteure Diane DUFOUR,

Maîtres de Conférences des Universités – Praticien hospitalier,

Chef de service du service du Laboratoire de Médecine Nucléaire,

Référente Biologiste, Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal.

Tu m'as fait l'honneur d'accepter d'encadrer ce travail. Je te remercie pour ta bienveillance, tes conseils et ton accueil chaleureux (et surtout gourmand !) à chacune de nos rencontres. J'espère que ce travail sera à la hauteur de tes attentes.

A Madame la Docteure Caroline HASSELMANN,

Pédiatre endocrinologue, praticienne attachée au CHRU de Tours

Tu me fais l'honneur de siéger dans ce jury. Je ne saurai comment te remercier. Sans toi ce travail n'aurait jamais vu le jour. Tu as su me guider et me soutenir tout au long de ce projet. Je n'aurai assez de quelques lignes pour te témoigner ma gratitude.

A Madame la Docteure Laure CARNEIRO PEAUDECERF,

Praticien hospitalier, service de Médecine Néonatale, CHRU de Tours.

Je te remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Tu as été là lors de mes tout premiers pas en tant qu'interne, c'est donc avec émotion que nous allons clôturer ce chapitre ensemble.

A Monsieur le Docteur Paul BREGAULT,

Praticien hospitalier, service de Santé Publique et Médecine Sociale, CHRU de Tours.

Chargé de projet, Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal.

Je te remercie pour l'intérêt que tu as porté à ce travail et ton œil avisé d'épidémiologiste. C'est un honneur pour moi que tu aies accepté de faire partie de mon jury.

A mes parents, comment vous dire merci pour tout ce que vous avez pu faire pour moi. Après ces onze longues années, je peux enfin le dire... ça y est... c'est fini !!! Merci pour votre soutien sans faille tout au long de mes études et de n'avoir jamais cessé de croire en moi. Merci pour ces milliers de pages de cours imprimées et reliées, pour ces tonnes de Tupperware préparés, pour ces longues heures passées à m'écouter râler et surtout pour avoir su calmer mes angoisses du dimanche soir sur le quai de la gare !

A mon frère Sylvain, et sa femme Julie, malgré la distance qui nous sépare, je sais que je pourrais toujours compter sur vous. Et encore félicitation aux jeunes mariés !

A mes grands-parents, partis bien trop tôt, avec qui j'aurai aimé pouvoir partager ce moment si précieux.

A ma Romy et ma petite Maya, pour tous vous câlins (très souvent contre votre gré) et vos heures de ronronthérapie.

A mon chéri, Anthony, depuis la fin des ECN, tu as été mon pilier. Avec toi à mes côtés, je me sens plus forte. Tu as toujours su me soutenir et trouver les mots pour me redonner le sourire. Je sais que tu n'aimes pas les effusions d'amour en public, mais sache que je suis si fière de notre parcours malgré la distance. L'avenir pour nous ça s'annonce merveilleux et j'ai hâte de pouvoir enfin partager mon quotidien avec toi et nos deux boules d'amour poilues.

A tout le reste de ma famille, oncles, tantes, cousin(e)s, nièces et neveux, que j'aimerais voir plus souvent (et qui se demandent sans cesse dans combien d'années j'aurai enfin fini...). Merci pour votre soutien et tous les bons moments passés ensemble !

A Lise, Maxime, Claire, Clément, Morgane, Alice et Claire, depuis les bancs de la fac, vous êtes toujours là ! Merci pour cette si belle amitié, pour tous ces rires et ces soirées passées ensemble. Longue vie à nous et bienvenu au petit Martin qui est venu renforcer les troupes.

A Matha, ma plus fidèle amie depuis notre rencontre en première année de maternelle.

A Julia et Anna & notre trou du love.

A Claire et Elodie, se fût tellement chouette de prolonger notre aventure ensemble et de devenir de (presque) vraies Tourangelles.

A mes copains périgourdins, Pierre, Vanille, Anthony, Lauriane, Sylvia, Lisa, Léa, Dampi, Julien, Marie M. & tous les autres, qui savent me redonner le sourire le temps d'un week-end !

A ma promo tourangelle de co-internes, Coline, Victoria, Agathe, Noémie, Feyrouz, Sarah et Ludovic, dans la joie comme dans la peine, nous avons fait face main dans la main (enfin surtout à l'aide d'un verre aussi...). Aujourd'hui, nous pouvons être fiers du chemin que nous avons parcouru, car ça y est, nous sommes enfin ... PEDIATRES !!! (et plus des Pigeons)

A tous mes co-internes qui ont eu la joie de me supporter durant tous ces semestres :

A Coline, Noémie, Astrid, Laure et Lina, vous avez su m'épauler lors de mes premiers pas en tant que bébé interne. Malgré cette période difficile de confinement, vous avez été de véritables soleils pour moi en illuminant nos longues journées.

A Lara, mon binôme de choc, merci pour ton brin de folie et ta bonne humeur quotidienne.

A Victoria et Agathe, c'est avec nostalgie que je repense à nos soirées commérages à l'internat autour d'une tisane et de chocolats, à nos sorties running autour du lac ou nos « goûters-réconfort » en lendemain de garde.

A Coline, Louise, Edouard et Claire, sans qui cette découverte de Bourges aurait été beaucoup moins sympathique. Faut se l'avouer, mais on a été tout fier d'avoir des bippers (comme dans Urgences) !

A Raphaëlle, Fanny, Marie, Clémence, Clément et Kristen, pour ce bel été en USP, rempli de rires, de chocolats et de verres à la Guinguette.

A Myriam, pour ta bienveillance et tes conseils autant sur les nourrissons que sur les chatons.

A Audrey, de m'avoir appris le sens du détail et démontrer que la micro sémio n'est pas toujours synonyme de macro-connerie !

A Caroline, pour ta bonne humeur et ton expérience, notamment culinaire, grâce à toi, je n'oublierai pas de souligner lors de mes consultations, les bienfaits du beurre de cacahuète.

A Noémie et Juliette, à notre trinôme de choc, qui a survécu à un été caniculaire dans le service et pour qui l'allergologie n'a plus de mystère ... ou presque !

A Julie, Mathilde, Pierre-Louis, Pierre et Héloïse, je garderais un magnifique souvenir de cette parenthèse bordelaise, voir quelques kilos en trop... & surtout longue vie à la team LUPI !

A Victoria, Sarah, Tiffany et Giacomo, pour ce dernier semestre d'internat... Se fût un plaisir de travailler avec vous. Dorénavant les sédations et les dilutions n'auront plus de secret pour nous !

A Manon, Sixtine, Morgane, Alba, Camille, Ludovic et Jonathan, pour ce dernier stage qui se finit dans la joie et la bonne humeur. Merci de m'avoir appris les rudiments de la traumatologie pédiatrique.

A l'ensemble des médecins, chefs de clinique, assistant(e)s, puéricultrices et auxiliaires de puériculture, du service de néonatalogie à Tours, de pédiatrie générale à Orléans, de pédiatrie générale à Bourges, d'USP à Clocheville, d'allergo-immunologie à Bretonneau, de dermato-allergologie pédiatrique à Bordeaux, de réanimation pédiatrique et des urgences pédiatriques de Tours, pour votre encadrement et vos précieux conseils notamment lors de mes premiers pas hésitants.

Se fût un plaisir de travailler avec vous tout au long de mon internat.

Une page se tourne bientôt mais elle restera remplie de jolis souvenirs !

A Monsieur Florian MARTINEAU, Madame Christine CHARPENTIER, Madame Marie-Françoise SANCHEZ et Vanessa, de m'avoir aidé avec toute cette paperasse administrative !

A Monsieur Laurent LETINOIS (Ingénieur d'études, Unité Données, applications techniques et acquisition Direction stratégie, politique scientifique et communication, Institut national de l'environnement industriel et des risques), grâce à qui j'ai pu récupérer l'ensemble des données concernant la pollution atmosphérique en France. Merci pour votre rapidité et votre disponibilité tout au long de mon travail.

A Monsieur Olivier RIVIERE (Informaticien de l'association AUDIPOG), pour les précieuses données épidémiologiques concernant les caractéristiques des nourrissons en population générale.

A Benjamin HIVERT, sans qui je serai toujours en train de me battre en voulant comprendre le fonctionnement de mon logiciel de statistiques. Merci pour ton aide si précieuse et ta patience. Sans toi cette thèse ne serait pas ce qu'elle est aujourd'hui.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	2
ABSTRACT.....	3
REMERCIEMENTS.....	10
TABLE DES MATIÈRES	14
TABLE DES FIGURES et DES TABLEAUX.....	17
TABLE DES ANNEXES	19
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	20
INTRODUCTION	21
PARTIE 1 : Hypothyroïdie congénitale.....	22
1.1. Définition.....	22
1.2. Historique.....	22
1.3. Epidémiologie	23
1.4. Embryologie.....	24
1.5. Physiopathologie.....	25
1.6. Etiologies	26
1.6.1. Formes permanentes	26
1.6.2. Formes transitoires.....	27
1.7. Présentation clinique.....	27
1.8. Dépistage néonatal en France	28
1.8.1. Généralités	28
1.8.2. Organisation.....	28
1.8.3. Dépistage de l’hypothyroïdie congénitale.....	29
1.8.3.1. Généralités	29
1.8.3.2. Méthodologie du dépistage néonatal.....	29
1.9. Evaluation diagnostique.....	30
1.10. Prise en charge thérapeutique et surveillance	31
PARTIE 2 : Impact potentiel de facteurs intrinsèques et extrinsèques sur l’évolution de l’incidence de l’hypothyroïdie congénitale	32
1.11. Facteurs intrinsèques.....	32
1.11.1. Sexe de naissance.....	32
1.11.2. Prématurité et faible poids de naissance	33
1.11.1. Grossesse prolongée et naissance post-terme	33
1.12. Facteurs extrinsèques.....	34

1.12.1.	Saison de naissance.....	34
1.12.2.	Exposition prénatale à la pollution atmosphérique	34
1.12.3.	Apport de la scintigraphie thyroïdienne dans la démarche diagnostique.....	35
PARTIE 3 : Notre étude « Dépistage de l’hypothyroïdie congénitale en France : état des lieux et impact potentiel de facteurs intrinsèques et extrinsèques sur l’évolution de son incidence »		
1.13.	Matériel et Méthode.....	36
1.13.1.	Descriptif de l’étude.....	36
1.13.2.	Recueil de données	36
1.13.3.	Analyses statistiques	37
1.14.	Résultats.....	38
1.14.1.	Description de la population étudiée.....	38
1.14.1.1.	Effectifs.....	38
1.14.1.2.	Caractéristiques globales de notre cohorte.....	38
1.14.2.	Evolution de l’incidence de l’hypothyroïdie congénitale entre 1978 et 2021.....	40
1.14.2.1.	Incidence globale	40
1.14.2.2.	Incidence par sous-types	41
1.14.1.	Distribution des cas d’hypothyroïdie congénitale en France métropolitaine.....	41
1.14.2.	Impact des facteurs intrinsèques et extrinsèques sur l’ évolution de l’incidence de l’hypothyroïdie congénitale	43
1.14.2.1.	Sexe de naissance.....	43
1.14.2.1.	Terme de naissance	45
1.14.2.2.	Poids de naissance.....	46
1.14.2.3.	Saison de naissance.....	47
1.14.2.4.	Exposition prénatale à la pollution atmosphérique	48
1.14.2.5.	Apport de la scintigraphie thyroïdienne dans la démarche diagnostique.....	50
1.15.	Discussion	51
1.15.1.	Analyse des principaux résultats.....	51
1.15.1.1.	Evolution de l’incidence de l’hypothyroïdie congénitale en France.....	51
1.15.1.2.	Distribution des cas d’hypothyroïdie congénitale en France métropolitaine	52
1.15.1.1.	Sexe de naissance.....	52
1.15.1.1.	Terme de naissance	53

1.15.1.2.	Poids de naissance.....	53
1.15.1.3.	Saison de naissance.....	54
1.15.1.4.	Exposition prénatale à la pollution atmosphérique	54
1.15.1.5.	Apport de la scintigraphie thyroïdienne dans la démarche diagnostique.....	55
1.15.2.	Forces de l'étude.....	55
1.15.3.	Limites de l'étude	56
1.15.4.	Ouvertures et perspectives	56
CONCLUSION.....		57
BIBLIOGRAPHIES.....		58
ANNEXES.....		62

TABLE DES FIGURES

Figure 1 - Portrait de T.B. Curling (1811-1888).....	22
Figure 2 - Photographies d'un patient (D. Jules) atteint d'idiotie myxœdémateuse, surnommé « le Pacha», en Février 1890 et Mars 1901. (Extrait de l'ouvrage « Les objectifs scientifiques et idéologiques du dispositif photographique du Dr Bourneville)	23
Figure 3 - Etapes de l'embryologie de la thyroïde (created in Biorender.com)	24
Figure 4 - Migration de l'ébauche thyroïdienne	25
Figure 5 - Fonctionnement de l'axe thyroïdienne	25
Figure 6 - Signes cliniques d'hypothyroïdie congénitale pouvant être	27
Figure 7 – Nourrisson de 3 mois atteint d'HC non traitée (Rastogi MV., Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Diseases, 2010)	28
Figure 8 - Arbre décisionnel du dépistage de l'hypothyroïdie congénitale	30
Figure 9 - Diagramme de flux de l'étude	38
Figure 10 - Evolution du taux d'incidence (pour 10 000 naissances) de l'HC en France, par année, de 1978 à 2021.....	40
Figure 11 - Effet du temps sur l'évolution du taux d'incidence (pour 10 000 naissances) de l'HC en France de 1978 à 2021	40
Figure 12 - Relation linéaire du taux d'incidence de chaque sous-type d'HC (exprimé en pourcentage parmi l'ensemble des cas d'HC) en France, en fonction du temps, de 1978 à 2021	41
Figure 13 - Distribution de l'incidence moyenne de l'HC en France métropolitaine, de 1978 à 2021, à l'échelle régionale avec répartition des différents sous-types d'HC	42
Figure 14 - Evolution temporelle des différents sous-types d'HC (exprimés en proportion parmi l'ensemble des cas d'HC) en France, à l'échelle régionale, de 1978 à 2021	43
Figure 15 - Répartition du sexe en fonction du sous-type d'HC, en France, de 1978 à 2021	44
Figure 16 - Evolution du sex-ratio par sous-types d'HC en fonction du temps, en France, de 1978 à 2021	44
Figure 17 - Répartition du terme de naissance selon le sous-type d'HC, parmi l'ensemble des nourrissons atteints d'HC, en France, de 1999 à 2021	45
Figure 18 - Répartition de l'âge gestationnel selon le type d'HC : permanentes ou transitoires	46
Figure 19 - Répartition du poids de naissance parmi l'ensemble des nourrissons atteints d'HC en France, 1999-2021	46
Figure 20 - Répartition du poids de naissance en fonction du sous-type d'HC, parmi l'ensemble des nourrissons atteints, en France 1999-2021.....	47
Figure 21 - Nombre de cas d'HC en fonction du mois de naissance, en France, de 1978 à 2021.....	47
Figure 22 - Nombre de cas d'HC, par sous-types d'HC, en fonction du mois de naissance, en France, de 1978 à 2021.....	48

Figure 23 - Evolution de la concentration moyenne mensuelle des polluants atmosphériques, à l'échelle nationale, en France, de 1978 à 2021	49
Figure 24 - Représentation graphique de l'étude de la corrélation entre le taux d'incidence de l'HC et les moyennes mensuelles nationales des polluants atmosphériques, en France, de 1978 à 2021, selon la corrélation de Spearman	49
Figure 25 - Evolution du pourcentage de scintigraphies thyroïdiennes réalisées dans le bilan initial d'HC	50
Figure 26 - Pourcentage de scintigraphies réalisées en fonction du sous-type d'HC, en France, de 1999 à 2021	50

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Caractéristiques globales et par sous-types des nourrissons atteints d'HC en France de 1978 à 2021	39
Tableau 2 - Répartition des nourrissons atteints d'HC, en fonction du terme de naissance et du sous-type d'HC, en France de 1978 à 2021	45

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 - Fiche d'identification d'un nouveau cas d'HC - Centre National de Coordination de Dépistage Néonatal (recto)	62
Annexe 2 - Fiche d'identification d'un nouveau cas d'HC - Centre National de Coordination de Dépistage Néonatal (verso).....	63
Annexe 3 - Comparaison de l'évolution temporelle du sex-ratio parmi les nourrissons atteints d'HC et ceux en population générale en France	64
Annexe 4 - Détails des caractéristiques des cas d'HC, à l'échelle régionale, en France, de 1978 à 2021	64
Annexe 5 - Evolution du pourcentage de naissances prématurées, parmi les nourrissons atteints d'HC et ceux en population générale (données AUDIPOG 1999-2017), par années, en France, de 1999 à 2021	65

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AASQA	Associations Agréées de Surveillance de la Qualité de l'Air
AFDPHE	Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant
AUDIPOG	Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Périnatalogie, Obstétrique et Gynécologie
C ₆ H ₆	Benzène
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CNCDN	Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal
CO	Monoxyde de carbone
CRDN	Centre Régional de Dépistage Néonatal
DELFLIA®	Dissociation-Enhanced Lanthanide Fluorescent Immunoassay
DROM	Départements et Régions d'Outre-Mer
ENP	Enquête Nationale Périnatale
GEOD'AIR	Gestion des Données d'Observation de la qualité de l'AIR
GEP	Glande En Place
GSP®	Genetic Screening Processor
HC	Hypothyroïdie Congénitale
¹²³ I	Iode 123
IC95 %	Intervalle de Confiance à 95 %
INSEE	Institut national de la Statistique et des Etudes Economiques
J3	Troisième jour de vie
NO ₂	Dioxyde d'azote
O ₃	Ozone
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PM10	Particules en suspension de diamètre inférieur à 10µm
PM2,5	Particules en suspension de diamètre inférieur à 2,5µm
RIA®	Radio-ImmunoAssay
SA	Semaine d'Aménorrhée
SO ₂	Dioxyde de soufre
T3	Triiodothyronine
T4	Thyroxine
^{99m} Tc	Technétium 99 métastable
TPO	Thyroid Peroxidase enzyme
TRH	Thyrotropin-Releasing Hormone
TSH	Thyroid Stimulating Hormone

INTRODUCTION

L'hypothyroïdie congénitale (HC) est l'une des pathologies endocriniennes les plus fréquentes de l'enfant pouvant être à l'origine de graves séquelles. La mise en place de son dépistage néonatal systématique a permis une amélioration considérable du pronostic global des nourrissons atteints, notamment sur le plan neurodéveloppemental.

Dans la littérature internationale, plusieurs auteurs rapportent une augmentation de l'incidence de l'HC ces dernières décennies et plus particulièrement du sous-type glande en place. De nombreuses études ont été menées afin d'essayer de comprendre ce phénomène. Des modifications démographiques, environnementales ou dans les modalités de dépistage pourraient expliquer en partie cette tendance à la hausse, mais de nombreux facteurs demeurent inconnus ce jour.

L'objectif principal de notre étude est de réaliser un état des lieux de l'incidence de l'HC en France, en analysant les données du dépistage néonatal de 1978 à 2021, afin de confirmer ou non les tendances rapportées. Les caractéristiques cliniques et épidémiologiques des nourrissons atteints au cours de cette période ont également été décrites. Parmi nos objectifs secondaires, nous avons également souhaité étudier l'impact potentiel de certains facteurs intrinsèques et extrinsèques, tels que : le sexe, le poids de naissance, le terme, la saison de naissance, l'exposition prénatale à la pollution atmosphérique ou l'apport de la scintigraphie thyroïdienne dans la démarche diagnostique, sur l'évolution récente de l'incidence de l'HC et ses différents sous-types.

Ce travail sera divisé en trois grandes parties. Dans un premier temps, nous ferons un rappel des connaissances actuelles sur l'HC et son dépistage néonatal. Nous aborderons ensuite les données bibliographiques récentes sur les différents facteurs influençant potentiels sélectionnés. Pour terminer, nous décrirons les résultats obtenus au cours de notre étude observationnelle rétrospective nationale menée sur l'ensemble des nouveau-nés, nés en France, de 1978 à 2021 pour lesquels le diagnostic d'HC a été posé à la suite du dépistage néonatal.

PARTIE 1 : Hypothyroïdie congénitale

1.1. Définition

L'hypothyroïdie congénitale est une pathologie endocrinienne chronique secondaire à un déficit en hormones thyroïdiennes présent dès la naissance.

1.2. Historique



Figure 1 - Portrait de T.B. Curling (1811-1888)

Historiquement au XIX^e siècle, l'expression « *crétinisme infantile* » a été un terme médical employé pour décrire les personnes présentant un ensemble de troubles physiques et un retard mental en lien avec une insuffisance d'hormones thyroïdiennes.

L'une des premières observations d'HC a été faite en 1850 par un chirurgien au London Hospital dénommé T.B. Curling (figure 1). Dans ses travaux, il rapporte le cas de deux enfants séjournant dans un « *asile d'idiot* » ayant un faciès particulier avec une « *expression idiote marquée* » et des troubles du neurodéveloppement (1). À la suite de leur décès précoce, le rapport d'autopsie conclut à une absence de glande thyroïde. Les premiers cas de crétinisme sporadique associés à une absence de glande thyroïde sont ainsi décrits.

Il faut attendre les travaux du Dr D.-M. Bourneville au cours des années 1880 pour marquer un tournant dans l'évolution des connaissances sur l'idiotie. A la tête du service des épileptiques et des enfants idiots et arriérés de l'hôpital Bicêtre, il publie chaque année, pendant plus de 30 ans, un recueil d'observations cliniques détaillées sur l'évolution de ces patients. Grâce à l'ensemble de ses constatations cliniques et anatomopathologiques, Bourneville parvient à rattacher l'idiotie myxœdémateuse ou myxœdème congénital, associant un nanisme, une idiotie et une infiltration des téguments, avec l'absence de thyroïde.

Un patient du Dr Bourneville, prénommé le Pâcha de Bicêtre, restera célèbre en incarnant la forme la plus évoluée d'HC à l'âge adulte de l'époque. Son surnom, en lien avec son apparence physique (« *son regard indifférent et son extrême apathie lui ont fait donner par les malades le sobriquet de Pacha, sous lequel il est connu dans la maison* » (Bourneville et Bricon, 1886, p. 296.)), sera largement repris dans la littérature médicale pour qualifier les malades atteints d'iodite myxœdémateuse (figure 2).

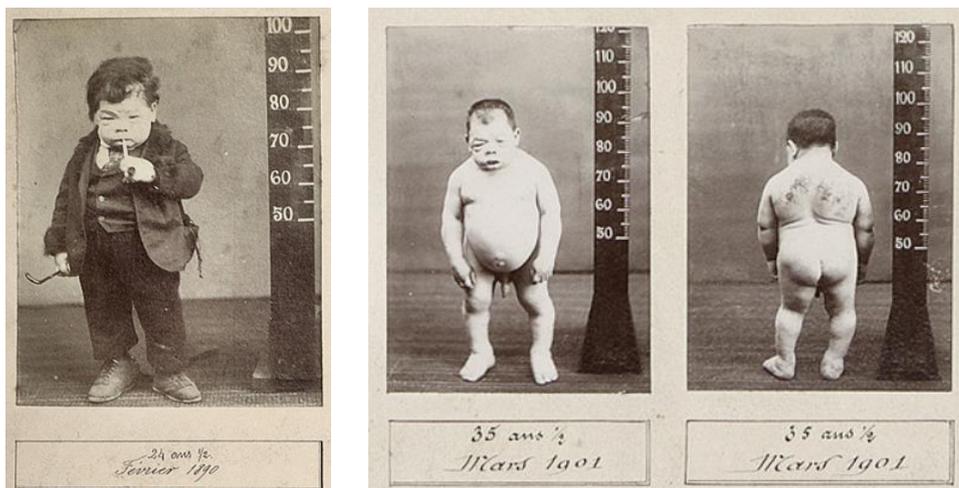


Figure 2 - Photographies d'un patient (D. Jules) atteint d'idiotie myxœdémateuse, surnommé « le Pacha », en Février 1890 et Mars 1901. (Extrait de l'ouvrage « Les objectifs scientifiques et idéologiques du dispositif photographique du Dr Bourneville »)

1.3. Epidémiologie

La prévalence mondiale de l'hypothyroïdie congénitale a une grande variation géographique avec des chiffres allant de 1/800 à 1/10 000 naissances vivantes, soit une prévalence moyenne de 1/3 000 naissances (2). Cette disparité mondiale peut s'expliquer par l'utilisation de modalités de dépistage différentes ou par l'absence de programme de dépistage néonatal dans certains pays. On estime en effet que seul un tiers de la population mondiale est dépistée pour l'HC (3).

Selon les ethnies, il existe des variations avec une prévalence plus importante chez les Asiatiques et moindre chez les Afro-Américains (4).

Dans la littérature internationale, plusieurs études rapportent une augmentation significative de l'incidence globale de l'HC ces dernières décennies. Ces observations ont été constatées dans plusieurs pays du monde, tels qu'aux Etats-Unis (4,5), en Irlande (6), en Nouvelle-Zélande (7), au Canada (8), en Serbie (9) ou en Chine (10), avec une incidence ayant parfois presque doublé. Cette hausse semble être essentiellement liée à l'augmentation du sous-type glandes en place avec en parallèle une stabilité des dysgénésies thyroïdiennes (8).

Des changements dans la composition ethnique des populations (7), une augmentation du nombre de naissances prématurées ou de nouveau-nés avec un petit poids de naissance (5) pourraient avoir participé à cette augmentation. La modification des procédures de dépistage avec un abaissement des valeurs seuils dans plusieurs pays a également pu y contribuer en permettant la détection de formes légères qui avaient échappé jusque-là au dépistage (3,8,9).

En France, les données épidémiologiques de l'HC sont actuellement bien connues grâce au dépistage néonatal. En 2021, l'incidence est estimée à 1/2 631 avec des variations régionales métropolitaines allant

de 1/1 646 pour les Hauts de France à 1/3 635 pour la Normandie et la Nouvelle-Aquitaine. Dans les départements et régions d'outre-mer (DROM), l'incidence est de 1/4 516, soit 2 fois moins élevée qu'en métropole (11). Cette année-là, parmi les 284 cas d'HC détectés en France, 73 correspondent à des ectopies, 51 à des athyréoses, 149 à des GEP et 11 à des HC non typées.

Selon l'analyse des résultats du dépistage néonatal français de 1982 à 2012, l'augmentation de l'incidence de l'HC en France est également observée au profit des HC avec glande en place (12).

1.4. Embryologie

La thyroïde est la première glande endocrine à se développer au cours de la vie fœtale vers le 17ème jour de gestation. Son ébauche médiane, située au niveau de la base de la langue, se développe à partir d'un épaissement ectodermique du plancher du pharynx primitif (figure 3). Vers le 19ème jour, elle s'enfonce progressivement dans le mésoblaste sous-jacent jusqu'à la future loge thyroïdienne située au niveau de la face antérieure du cou entre la deuxième et troisième vertèbre cervicale (figure 4). Le canal ainsi formé prend le nom de canal thyroéglasse. Il s'agit d'une structure anatomique embryonnaire formant une connexion entre la position initiale et la position définitive de la thyroïde. Les deux ébauches latérales, issus des corps ultimo branchiaux, viennent alors fusionner avec l'ébauche centrale pour former la thyroïde primaire (13). Le canal thyroéglasse s'oblitère pour prendre le nom de tractus thyroéglasse puis se fragmente avant de régresser en quasi-totalité (figure 3).

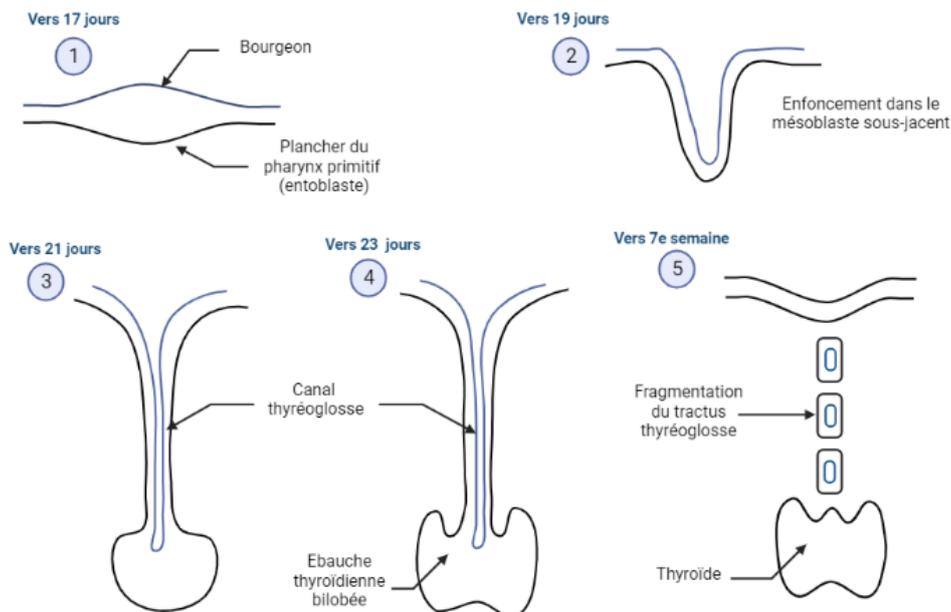


Figure 3 - Etapes de l'embryologie de la thyroïde (created in Biorender.com)

A partir de la 18^{ème} semaine d'aménorrhée, la thyroïde fœtale devient fonctionnelle avec une synthèse d'hormones thyroïdiennes significative à partir de la 20-22^{ème} SA.

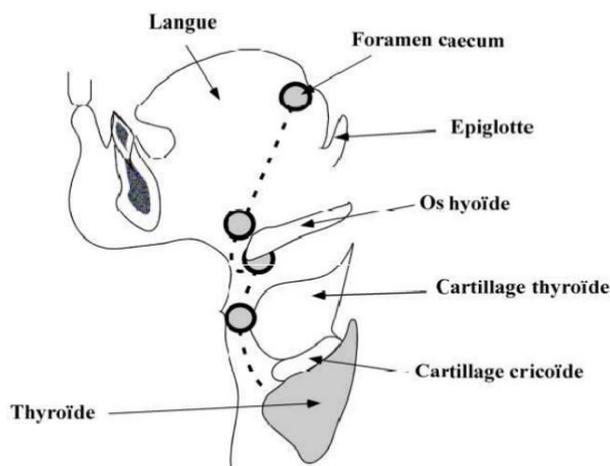


Figure 4 - Migration de l'ébauche thyroïdienne

1.5. Physiopathologie

La thyroïde est une glande endocrine qui produit deux types d'hormones : la calcitonine et les hormones dites thyroïdiennes avec la thyroxine – T4 et la triiodothyronine – T3. Ces hormones thyroïdiennes sont essentielles pour l'homéostasie du corps humain. Elles sont notamment impliquées dans le développement cérébral, la croissance et la maturation osseuse. Elles agissent également dans le fonctionnement du système cardio-vasculaire, la thermogénèse, le métabolisme glucidique, lipidique et protéique.

La sécrétion des hormones thyroïdiennes est régulée par la sécrétion de TSH (Thyroid Stimulating Hormone) provenant de l'antéhypophyse qui est elle-même régulée par la sécrétion de TRH (Thyrotropin - Releasing Hormone) d'origine hypothalamique (figure 5).

En présence de taux élevés d'hormones thyroïdiennes la synthèse de TRH et TSH est inhibée via une boucle de rétrocontrôle négatif. Réciproquement, en cas d'abaissement du taux d'hormones thyroïdiennes, la sécrétion de TRH et TSH va être favorisée par la levée du rétrocontrôle négatif au niveau hypothalamo-hypophysaire.

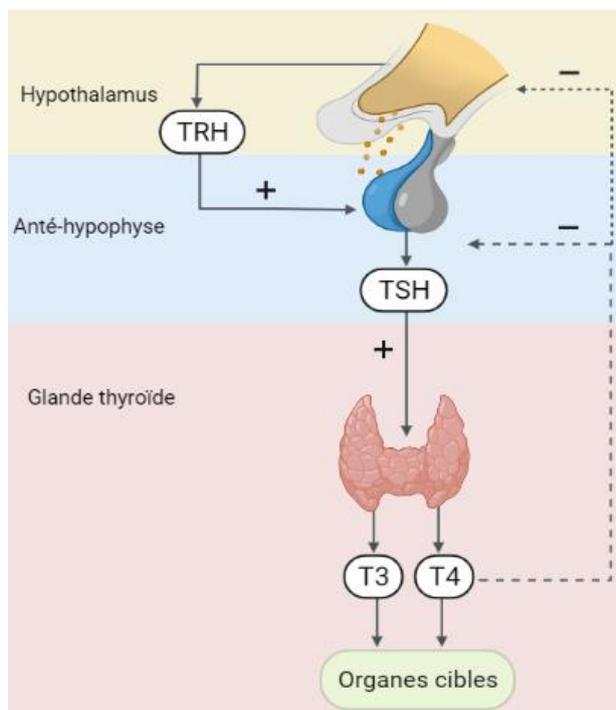


Figure 5 - Fonctionnement de l'axe thyroïdienne (created in Biorender.com)

Dans le cadre d'une HC, on observe une élévation de la TSH liée au déficit de synthèse des hormones thyroïdiennes.

1.6. Etiologies

La classification de l'hypothyroïdie congénitale se divise en deux grandes entités : les formes permanentes et les formes transitoires.

1.6.1. Formes permanentes

Dans les HC permanentes, on distingue les HC primitives ou primaires des HC centrales. Dans ce sujet, nous aborderons uniquement les formes primitives qui correspondent aux formes dépistées par le dépistage néonatal. Elles sont dues à une anomalie de la glande thyroïde à la différence des HC centrales qui sont secondaires à une anomalie sus-jacente au niveau du système TRH - TSH.

Les HC primitives peuvent être dues à une anomalie de développement de la glande au stade embryonnaire (dysgénésie) ou à une anomalie de la fonction de biosynthèse des hormones thyroïdiennes avec une glande thyroïde en place (dysmorphogénèse). Lorsque l'étiologie n'a pas pu être identifiée, on parle d'HC non typée.

La dysgénésie thyroïdienne est la cause la plus fréquente d'HC. Elle représente plus de 60 % des cas. Elle peut se présenter sous 3 formes avec par ordre de fréquence : l'ectopie (un défaut de migration de l'ébauche thyroïdienne), l'athyréose (une anomalie complète de développement) ou l'hypoplasie/hémi-agénésie thyroïdienne (une anomalie partielle de développement). Il s'agit généralement de formes sporadiques, néanmoins des formes génétiques ont récemment été décrites (14).

Dans les cas de dysmorphogénèse, l'HC est secondaire à un trouble de l'hormono-synthèse avec une glande thyroïde normalement située. Cliniquement elle peut être associée à un goitre ou une thyroïde de taille normale. Dans la majorité des cas, il s'agit de formes génétiques autosomiques récessives pouvant toucher l'une des étapes de synthèse, de sécrétion ou d'action des hormones thyroïdiennes. Les mutations les plus fréquemment retrouvées concernent les gènes impliqués dans l'organification de l'iode, tel que le gène TPO, DUOX2, DUOXA2 ou PENDRIN (15,16).

1.6.2. Formes transitoires

L'HC transitoire est une forme d'HC régressant spontanément au cours des premiers mois ou années de vie avec une glande thyroïde normalement située. Dans la littérature, les causes les plus fréquentes sont d'origine environnementale ou iatrogène, telles qu'une carence (17) ou une surcharge maternelle en iode secondaire à un excès d'apport (18,19), la réalisation d'exams pendant la grossesse avec injection de produits de contraste iodés ou suite à l'application massive de produits antiseptiques iodés (par exemple la Povidone iodée) lors de l'accouchement (20,21).

Des HC transitoires sont également décrites lors de dysthyroïdies maternelles avec la prise de traitements antithyroïdiens durant la grossesse ou lors du passage transplacentaire d'anticorps maternels (anticorps anti-TSH R) venant bloquer la thyroïde fœtale (22).

1.7. Présentation clinique

La grossesse des nouveau-nés atteints se déroule généralement sans incident notable. Une diminution des mouvements actifs fœtaux, un hydramnios ou une prolongation du terme au-delà de 41-42SA sont parfois rapportés.

A la naissance, les nouveau-nés sont généralement pauci- voir asymptomatiques expliquant l'intérêt d'un dépistage néonatal systématique. Quelques signes aspécifiques très discrets peuvent être observés avec un nouveau-né présentant un faciès particulier avec une fontanelle postérieure large et une hypotonie (figure 6) (2,23). L'absence de signes cliniques à la naissance peut être expliqué par le passage transplacentaire d'une quantité significative d'hormones thyroïdiennes maternelles dans la circulation sanguine fœtale.

- (signes très discrets lors du dépistage systématique)**
- Faciès particulier : ensellure nasale, macroglossie, chevelure abondante
 - Peau sèche, marbrée, ictère néonatal persistant
 - Cernes bleuâtres péri-narinaires et péri-buccales
 - Fontanelles très larges (en particulier la postérieure)
 - Distension abdominale, hernie ombilicale
 - Hypotonie, hypoactivité
 - Constipation, surtout si l'enfant est nourri au sein
 - Difficulté à la succion, pleurs rauques
 - Hypothermie

Figure 6 - Signes cliniques d'hypothyroïdie congénitale pouvant être présents lors du dépistage à J3 de vie

Le tableau clinique s'aggrave progressivement au cours des premiers jours de vie. On décrit classiquement : un ictère néonatal persistant (supérieur à 8 jours), une hypotonie, des difficultés à la succion avec des pleurs rauques, un retard à l'émission du méconium (supérieur à 24 heures), constipation, une hypothermie ou un faciès particulier avec une ensellure nasale marquée, une peau infiltrée, une macroglossie et une chevelure abondante (figure 7). La sémiologie typique de l'hypothyroïdie profonde chez l'enfant plus âgé est de moins en moins observée dans les pays développés depuis l'avènement du dépistage néonatal.

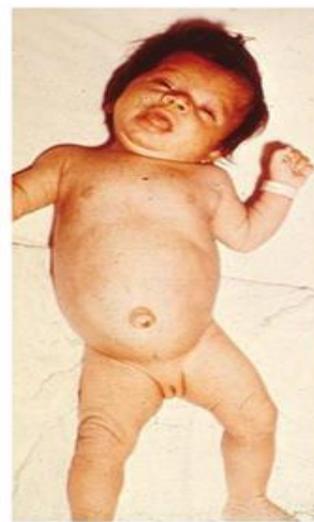


Figure 7 – Nourrisson de 3 mois atteint d'HC non traitée (Rastogi MV., *Congenital hypothyroidism*. Orphanet J Rare Diseases, 2010)

1.8. Dépistage néonatal en France

1.8.1. Généralités

Le dépistage néonatal, couramment appelé « test de Guthrie », est instauré en France depuis 1972. Il a pour objectif de détecter des pathologies graves avant l'apparition des premiers symptômes afin de pouvoir instaurer une prise en charge la plus précoce possible dans le but d'en limiter les complications futures.

L'adhésion des parents est quasi-universelle. En 2021, il a couvert 99,95 % des naissances, soit l'équivalent de 706 465 nouveau-nés dépistés (11). Les principales causes de refus ont été identifiées par une étude qualitative menée en France de 2010 à 2020. Le refus est en lien avec l'information délivrée (informations erronées et/ou posture de l'informateur) ou avec une représentation parentale différente (religion, convictions personnelles, fausses croyances, rejet de la prévention ou de l'hôpital).

1.8.2. Organisation

La mise en place et la gestion du dépistage néonatal a été initialement gérée par une association de droit privé, appelée l'association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). Depuis 2018, elle a été confiée au CHRU de Tours, qui a été désigné comme le centre national de coordination du dépistage néonatal (CNCDN) (24).

L'organisation du dépistage néonatal est subdivisée à l'échelle régionale. Chaque région possède un centre régional de dépistage néonatal (CRDN) qui coordonne l'action de ses professionnels de santé exerçants à chaque niveau du dépistage. Au total, il existe 17 CRDN en incluant les DROM (12 métropolitains et 5 ultramarins) : Nouvelle-Aquitaine, Rhône-Alpes, Pays de la Loire, Centre Val de

Loire, Bourgogne Franche-Comté, Occitanie, Ile de France, Grand-Est, Normandie, Bretagne, Hauts de France, Mayotte, Guadeloupe, Guyane française, Martinique et La Réunion.

L'ensemble des données épidémiologiques obtenues par les CRDN est ensuite collecté et centralisé par le CNCDN. Les résultats sont communiqués chaque année sous la forme d'un rapport d'activité contenant les informations globales, par maladies et par régions, de l'année précédente.

1.8.3. Dépistage de l'hypothyroïdie congénitale

1.8.3.1. Généralités

Grâce au travail pionnier de J.Dussault (25), le dépistage néonatal de l'HC a pu être progressivement mise en place en France à partir de 1978 avec une couverture de l'ensemble des nouveau-nés dès 1980. Ce dépistage est proposé gratuitement à l'ensemble des nouveau-nés nés en France selon l'article L1411-6-1 du code de la santé publique (LOI n°2021-1017 du 2 août 2021 - art. 27). Après consentement parental, quelques gouttes de sang sont prélevées sur un papier buvard au troisième jour de vie, afin de pouvoir doser le taux sérique de l'hormone thyroïdienne humaine - TSH (24).

A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus international vis-à-vis des modalités de dépistage de l'HC. La majorité des pays se base sur le dosage de la TSH sérique en première intention (3), mais le dosage de la T4 sérique isolée ou en association avec la TSH sérique sont également utilisés.

1.8.3.2. Méthodologie du dépistage néonatal

Un arbre décisionnel a été proposé par le CNCDN pour standardiser la démarche du dépistage néonatal de l'HC au niveau national (figure 8).

Lorsque le dosage de la TSH sanguine prélevée à J3 est supérieur à la première valeur seuil, appelée « seuil de retest », un second dosage est systématiquement réalisé sur le même papier buvard. Le résultat est dit pathologique, s'il est supérieur à la seconde valeur seuil, qui varie de 17 à 25 mUI/L selon la méthode de dosage utilisée (figure 8). Les différentes méthodes de dosage immunologique sont basées sur la formation de complexes immuns in vitro. Leur principale différence repose sur le type de marqueur utilisé pour permettre la révélation puis la quantification des complexes immuns. La méthode RIA® - Iba Cis bio utilise un radio-isotope, l'Iode-125, à la différence de la méthode autoDELFLIA® - Perkin Elmer et plus récemment GSP® - Perkin Elmer qui utilisent un fluorochrome.

Les valeurs seuils ont pu être variables d'un laboratoire à un autre jusqu'à 2002 où la commission technique de l'AFDPHE a recommandé l'utilisation de valeurs nationales fixes (figure 8).

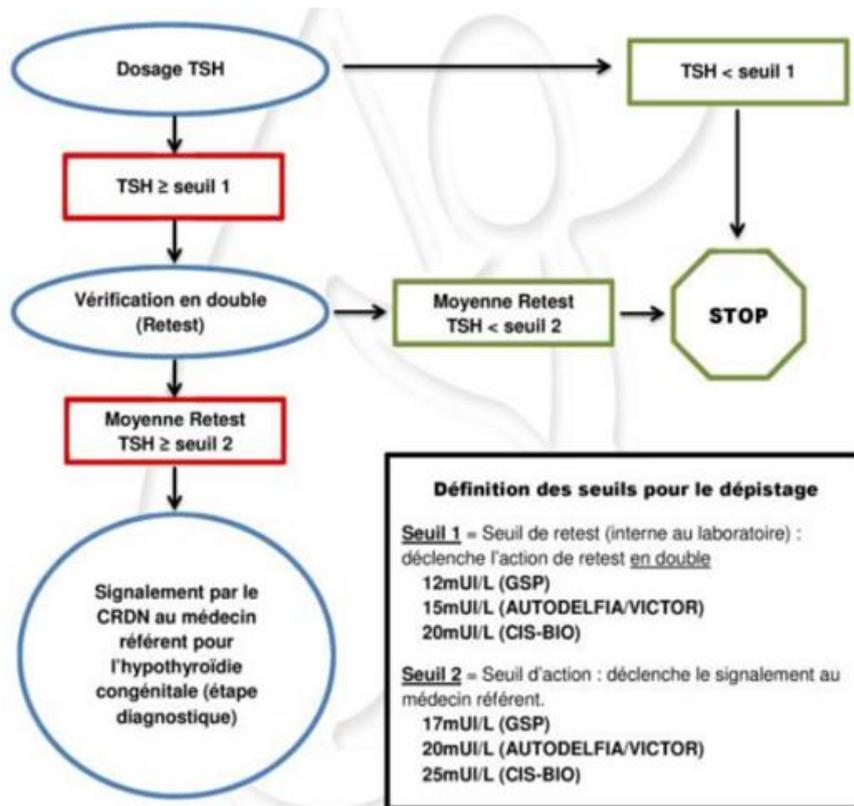


Figure 8 - Arbre décisionnel du dépistage de l'hypothyroïdie congénitale (d'après le rapport activité du dépistage néonatal de 2021)

Après signalement par le CRDN au médecin référent, le nouveau-né suspect d'HC doit rapidement être évalué en milieu spécialisé pour confirmer le diagnostic, initier la recherche étiologique et instaurer le traitement le plus précocement possible.

1.9. Evaluation diagnostique

Chez tout nouveau-né avec un test de dépistage dit suspect, des examens complémentaires sont nécessaires afin de confirmer le diagnostic et d'en déterminer son étiologie. Leur réalisation ne doit en aucun cas retarder l'initiation du traitement.

Dans un premier temps, un dosage de la TSH, T4 et T3 libres sériques doivent être réalisés pour confirmer le diagnostic d'HC. La thyroglobuline sérique peut également être nécessaire à visée étiologique.

En France, d'après les dernières recommandations, il est proposé de réaliser une imagerie de la thyroïde par scintigraphie thyroïdienne et/ou échographie thyroïdienne pour le diagnostic étiologique (26). L'association des deux techniques d'imageries semble être plus informative, chacune compensant les limites et les écueils de l'autre (27).

La scintigraphie thyroïdienne occupe une place incontournable dans le diagnostic étiologique de l'HC. Il s'agit d'une technique d'imagerie nucléaire réalisée à l'aide de l'injection intraveineuse d'un produit radioactif. Les deux isotopes préférentiellement utilisés sont l'Iode 123 (^{123}I) ou le Technétium 99 métastable ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) (28). Ces isotopes se fixent sélectivement au niveau de la thyroïde et permettent d'en apprécier les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles. Dans la situation où la thyroïde est en place, un test de décharge au perchlorate est réalisé lors de la scintigraphie, permettant de mettre en évidence un trouble de l'organification de l'iode. Pour être interprétable, la scintigraphie thyroïdienne doit être réalisée avant ou au cours de la première semaine de substitution hormonale. Dans le cas contraire, l'examen pourra être programmé après les 3 ans de l'enfant lorsque l'interruption du traitement pourra être faite avec des conséquences moindres sur son neurodéveloppement.

Une échographie thyroïdienne est réalisée pour localiser la thyroïde et caractériser son échostructure. Il s'agit d'une technique non invasive et non irradiante nécessitant une très bonne expertise de l'opérateur.

Des radiographies des genoux sont réalisées pour déterminer la présence ou l'absence des noyaux épiphysaires fémoraux et tibiaux. Leur absence est un marqueur de sévérité de l'hypothyroïdie intra-utérine et pourrait également être un facteur prédictif du développement psychomoteur à l'âge d'un an (29).

Après avis spécialisé et notamment dans les formes familiales, des analyses génétiques peuvent être demandées.

1.10. Prise en charge thérapeutique et surveillance

Selon les dernières recommandations européennes, le traitement doit être débuté le plus précocement possible sans attendre la confirmation diagnostique afin de préserver au mieux le développement intellectuel (26). Il s'agit d'une supplémentation hormonale quotidienne en lévothyroxine ou L-thyroxine correspondant à la forme synthétique de l'hormone T4. L'objectif du traitement est de normaliser les concentrations sériques des hormones thyroïdiennes puis de la TSH afin de restaurer une fonction thyroïdienne normale.

Les besoins en hormones thyroïdiennes varient selon les périodes de la vie, une surveillance biologique régulière est recommandée afin de s'assurer que les taux circulants de TSH et T4 restent dans les valeurs normales (26). En fonction des résultats et selon la symptomatologie clinique, la posologie de L-Thyroxine doit être ajustée.

PARTIE 2 : Impact potentiel de facteurs intrinsèques et extrinsèques sur l'évolution de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale

Comme évoqué précédemment, l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale semble être en augmentation ces dernières années au profit des HC avec GEP. Afin de mieux comprendre cette évolution, nous avons souhaité identifier les facteurs ayant potentiellement pu contribuer à l'évolution de son incidence. Après une revue de la littérature, nous avons sélectionné des facteurs intrinsèques et extrinsèques, nous paraissant pertinents sur le plan clinique et pour lesquels nous avons les données nécessaires dans notre base de données, tels que le sexe, la terme (prématurité et grossesse prolongée/naissance post-terme), le poids de naissance (faible poids de naissance), l'exposition prénatale à la pollution atmosphérique et la saison de naissance. Nous avons également souhaité comprendre si l'apport de la scintigraphie thyroïdienne dans le bilan diagnostique initial a pu en partie contribuer à l'inversion des tendances observées concernant les sous-types d'HC (dont l'augmentation des HC avec GEP) en permettant un diagnostic étiologique plus précis.

1.11. Facteurs intrinsèques

1.11.1. Sexe de naissance

Selon l'INSEE, le taux de natalité en France diminue progressivement depuis les années 1950. En 2021, il est de 10,6 naissances pour 1 000 habitants, soit environ 723 000 naissances. Parmi ces naissances, on observe une proportion plus élevée de nouveau-nés de sexe masculin avec un rapport de 105 garçons pour 100 filles.

Dans l'HC, le sexe féminin est significativement plus élevé (30). D'après l'étude de Medda et al., il existe un risque deux fois plus élevé d'HC permanente chez les nourrissons de sexe féminin (30). Cette différence de sexe est principalement observée dans le sous-type des dysgénésies thyroïdiennes où les filles représentent plus de 2/3 des cas (31). Dans les HC avec glandes en place, le sex-ratio est relativement équilibré.

D'après Rezaeian et al., il n'existe pas de différence significative entre les deux sexes vis-à-vis des différents facteurs de risque d'HC pouvant expliquer une incidence plus importante chez les nourrissons de sexe féminin (32).

1.11.2. Prématurité et faible poids de naissance

Un nouveau-né est considéré comme prématuré lorsqu'il naît avant la 37^{ème} semaine d'aménorrhée. On parle de prématurité moyenne entre 32 et 36 SA révolue, de grande prématurité entre 28 et 32 SA révolue et de très grande prématurité avant 28 SA. En France, le taux de naissances prématurées a régulièrement augmenté de 1995 à 2016 pour ensuite se stabiliser autour de 7 % sans évolution significative jusqu'en 2021 (33). D'après l'étude EPIPAGE-2, on observe en parallèle une augmentation de la survie des prématurés en raison des progrès considérables de la médecine périnatale (34).

Selon l'OMS, « un enfant de faible poids à la naissance est un enfant dont le poids est inférieur à 2 500 grammes indépendamment de son âge gestationnel ». Selon les résultats de l'enquête nationale de périnatalité de 2021 (ENP), ils représentent 7,1 % de l'ensemble des naissances vivantes en France. Ce taux est resté relativement stable ces dix dernières années (33). Selon ce même rapport (ENP 2021), le poids de naissance moyen en 2021 est 3 264g.

Physiologiquement, une hypothyroxinémie transitoire, caractérisée par une T4 libre basse et une TSH normale voire basse, est fréquente chez les grands ou très grands prématurés. Son origine est multifactorielle mais peut être en partie expliquée par une immaturité de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien à la naissance (35). Les données récentes de la revue Cochrane de 2019 n'ont pas montré de bénéfice quant à la mise en place d'une supplémentation hormonale systématique sur la mortalité ou le développement cérébral à long terme des prématurés (36).

De plus, la prématurité ou le faible poids à la naissance semble être un facteur de risque d'HC. Plusieurs études rapportent une augmentation de leur incidence parmi les nourrissons atteints par rapport à la population générale (37–39).

Il est nécessaire de tenir compte du fait que l'immaturité de leur fonction thyroïdienne entraîne une augmentation atténuée et retardée de la TSH, pouvant être responsable de faux-négatifs lors du dépistage néonatal (40,41). Une stratégie post-dépistage avec un second dépistage, entre le 10^{ème} et le 14^{ème} jour de vie a donc été recommandée pour ces nouveau-nés à risque d'après la dernière mise à jour des lignes directrices consensuelles européennes de 2019 (26).

1.11.1. Grossesse prolongée et naissance post-terme

Une grossesse est considérée comme prolongée lorsqu'elle dépasse 41SA. On parle de naissance post-terme à partir de 42 SA. D'après les données récentes de l'ENP de 2021, 17,3 % de l'ensemble des naissances en France se déroule au terme de 41 SA, contre seulement 0,5 % à partir de 42 SA. On rapporte

une diminution progressive depuis les années 2003 où elles représentaient respectivement 19,9 % et 1 % de l'ensemble des naissances (42).

Dans la littérature, certains auteurs suggèrent que les nouveau-nés atteints d'HC ont tendance à avoir une grossesse prolongée avec une naissance post-terme. Selon Medda et al. et Zhou et al., il existe une association statistiquement significative entre la présence d'un âge gestationnel élevé (au-delà de 41 SA) et le risque d'HC (30,43).

1.12. Facteurs extrinsèques

1.12.1. Saison de naissance

Dans la littérature internationale, plusieurs études ont rapporté une variation saisonnière de l'incidence de l'HC. Selon Gu et al, il existe des schémas saisonniers spécifiques selon le sexe (44).

Aminzadeh et al., ont mis en évidence une corrélation linéaire négative entre l'incidence de l'HC et la température ambiante (33). Pour chaque augmentation d'un degré Celsius de la température ambiante le jour de la naissance, les nouveau-nés ont 4 % de chance en moins d'être atteint d'HC (OR 0,96, IC à 95 % [0,94-0,98] ; $p < 0,001$). Ils ont également rapporté une incidence significativement plus élevée d'HC lors des mois les plus froids (soit en janvier et février) et plus basse lors des mois les plus chauds (soit en juillet et août). Des tendances similaires ont été décrites au Japon à Niigata par l'équipe Nakamizo et al. (46).

Cependant, ces variations saisonnières n'ont pas été confirmées dans d'autres parties du monde, notamment aux Pays-Bas (47) ou au Québec où l'incidence mensuelle des dysgénésies thyroïdiennes n'a pas significativement varié au cours de l'étude menée par Deladoëy et al. (48).

1.12.2. Exposition prénatale à la pollution atmosphérique

Des études récentes décrivent un lien entre l'exposition à la pollution atmosphérique des femmes enceintes et l'altération des systèmes endocriniens chez leur progéniture.

Selon C.Qi et al., il existe une association positive entre l'exposition maternelle à l'ozone (O₃) et au dioxyde d'azote (NO₂) pendant la grossesse avec le risque de survenue d'HC chez le nouveau-né (49).

Récemment, d'autres auteurs se sont plus particulièrement concentrés sur l'impact des particules fines en suspension. Ils rapportent un lien entre l'exposition des femmes enceintes aux particules de diamètres

inférieurs 2,5 µm (PM 2,5) et une perturbation de la fonction thyroïdienne fœtale (50,51) avec une fenêtre de susceptibilité en début ou milieu de grossesse (52).

Les mécanismes d'actions pouvant expliquer l'effet de la pollution atmosphérique sur la fonction thyroïdienne restent encore mal élucidés. Dong et al. suggèrent que l'exposition à la pollution et notamment aux PM 2,5 pourrait réduire le taux sanguin d'hormones thyroïdiennes par perturbation de leur biotransformation, biotransport et biosynthèse. Au cours d'explorations in vivo, ils ont montré que ces effets seraient en lien avec une activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (53).

1.12.3. Apport de la scintigraphie thyroïdienne dans la démarche diagnostique

Initialement restreinte, la scintigraphie thyroïdienne a été de plus en plus accessible à partir des années 2000. En 2005, le guide de bon usage des examens d'imageries préconise la réalisation de la scintigraphie thyroïdienne (recommandation de grade B) dans le bilan initial de l'HC. Selon les dernières recommandations européennes de 2020-2021, la réalisation d'une imagerie thyroïdienne est recommandée, en utilisant soit la scintigraphie, soit l'échographie, soit les deux (recommandation forte - qualité de preuves modérée) (26).

La scintigraphie thyroïdienne est actuellement considérée comme le « gold standard » des examens d'imagerie à visée étiologique dans le bilan de l'HC. Grâce à l'analyse fonctionnelle du tissu thyroïdien et la détection plus aisée des localisations ectopique, elle permet une meilleure évaluation et par conséquent une meilleure distinction des différents sous-types d'HC.

PARTIE 3 : Notre étude « Dépistage de l'hypothyroïdie congénitale en France : état des lieux et impact potentiel de facteurs intrinsèques et extrinsèques sur l'évolution de son incidence »

1.13. Matériel et Méthode

1.13.1. Descriptif de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive rétrospective et nationale réalisée à partir des données nationales du dépistage néonatal français, sur une période de plus de quatre décennies.

Nous avons inclus l'ensemble des nourrissons nés en France, du 1^{er} janvier 1978 au 31 décembre 2021, ayant eu un dosage de la TSH, lors du dépistage néonatal, supérieur aux valeurs seuils et pour lesquels le diagnostic d'HC a été confirmé par la suite par un médecin. Seuls les nourrissons avec un diagnostic d'HC de type athyréose, ectopie, GEP ou avec une hyperTSHémie transitoire ont été inclus.

Les nouveau-nés ayant eu un diagnostic d'HC « à préciser » (c'est-à-dire pour lesquels les examens complémentaires n'ont pas encore permis de conclure à un sous-type d'HC), un faux positif ou un faux négatif au dépistage néonatal ont été exclus de notre population d'étude.

L'ensemble des nouveau-nés dont les parents ont refusé la réalisation du dépistage néonatal à J3 de vie ne font pas partie de notre base de données initiale et par conséquent de notre population d'étude.

Notre étude a été approuvée par la Commission Nationale de l'Informatique et a été enregistrée dans le registre des traitements informatiques du CHRU de Tours sous le numéro 2023_055. Les parents des nouveau-nés ont reçu une information orale et écrite lors de la réalisation du dépistage néonatal stipulant la collecte et le traitement de données personnelles relatives à la santé de leur enfant.

1.13.2. Recueil de données

Notre étude a été réalisée à partir des données présentes dans la base de données nationale du dépistage néonatal français de l'HC. L'ensemble de ces informations a été recueilli à partir des fiches diagnostiques (annexes 1 et 2) retournées par les médecins lors de la confirmation d'un cas d'HC à la suite d'un résultat dit pathologique au dépistage néonatal.

Pour chaque nouveau-né atteint, les paramètres suivants ont été recueillis : le sexe (féminin ou masculin), la date de naissance, le terme (en semaines d'aménorrhées (SA)), les mensurations de naissance avec le poids (en gramme), la taille (en centimètre) et le périmètre crânien (en centimètre), la présence de malformations associées, d'antécédents thyroïdiens familiaux, le type d'HC (athyréose, ectopie, GEP ou

hyperTSHémie transitoire), la valeur de la TSH sur papier buvard à J3 (en mUI/L) et les types d'examen d'imagerie réalisés (scintigraphie et/ou échographie thyroïdienne).

Afin de comparer notre population étudiée à la population générale, nous nous sommes basés sur différentes sources telles que le site de l'INSEE (<https://www.insee.fr>), le site de l'AUDIPOG (<https://www.audipog.net>) ou les résultats de l'Enquête Nationale Périnatale menée en France en 2021, afin de récupérer les données nécessaires à nos différentes analyses statistiques.

Concernant la pollution atmosphérique, les données ont été obtenues à partir de la base de données nationale de la qualité de l'air en France, intitulée GEod'air. Elle centralise les données de concentrations des principaux polluants aériens recueillis par les associations régionales agréées de surveillance de la qualité de l'air (AASQA) sur l'ensemble du territoire français.

Pour notre étude, nous avons relevé les moyennes mensuelles, du 1^{er} janvier 2013 au 1^{er} décembre 2021, au niveau national, pour les principaux polluants gazeux et particulaires, à savoir l'ozone (O₃), le dioxyde d'azote (NO₂), le dioxyde de soufre (SO₂), le benzène (C₆H₆), le monoxyde de carbone (CO), les particules de diamètres inférieurs à 10µm (PM10) et inférieurs à 2,5µm (PM2,5). Les données avant 2013 ne sont pas disponibles.

1.13.3. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (version 4.2.1 du 2022.06.23) et R Studio (version du 2023.06.0+421).

Une analyse descriptive de l'ensemble des variables recueillies a été réalisée. Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquences et de pourcentages et les paramètres quantitatifs en termes de médianes et intervalles interquartiles. Le sex-ratio a été obtenu en rapportant le nombre de filles au nombre de garçons. Pour simplifier les analyses, nous avons choisi de faire correspondre la variable « naissance post-terme » à l'ensemble des naissances supérieures ou égales à 41 SA.

Dans un second temps, nous avons réalisé des analyses univariées, à l'aide du test du Chi² (soit du test du Chi² de Pearson ou test du Chi² d'indépendance, soit du test du Chi² de conformité) pour les variables qualitatives et du test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives. Une régression linéaire a été utilisée pour étudier l'association entre deux variables quantitatives et un coefficient de corrélation de Spearman pour étudier l'association entre deux variables quantitatives de distribution non normale.

Les résultats avec une p-value inférieure à 0,05 avec un intervalle de confiance à 95 % sont considérés comme statistiquement significatifs.

Selon les variables, les analyses ont été réalisées sur des périodes plus courtes que notre période d'étude totale du fait d'un nombre élevé de données manquantes. Par exemple, pour le poids de naissance et l'âge gestationnel, avec respectivement 49 % et 47 % de données manquantes, en raison de l'indisponibilité des données avant les années 2000.

1.14. Résultats

1.14.1. Description de la population étudiée

1.14.1.1. *Effectifs*

Du 1^{er} janvier 1978 au 31 décembre 2021, 12 175 cas d'hypothyroïdie congénitale ont été diagnostiqués en France. Le diagramme de flux de l'étude est représenté par la figure 9.

Parmi eux, 1 056 nourrissons ont été exclus du fait de la présence d'au moins un critère d'exclusion, soit une perte de 8 % par rapport à l'effectif initial. Au total, 11 119 nourrissons ont été inclus dans notre étude, parmi lesquels 20 % (n = 2 177) étaient atteints d'HC avec athyréose, 39 % (n = 4 334) d'HC avec ectopie, 33 % (n = 3 675) d'HC avec GEP et 8 % (n = 933) d'hyperTSHémies transitoires.

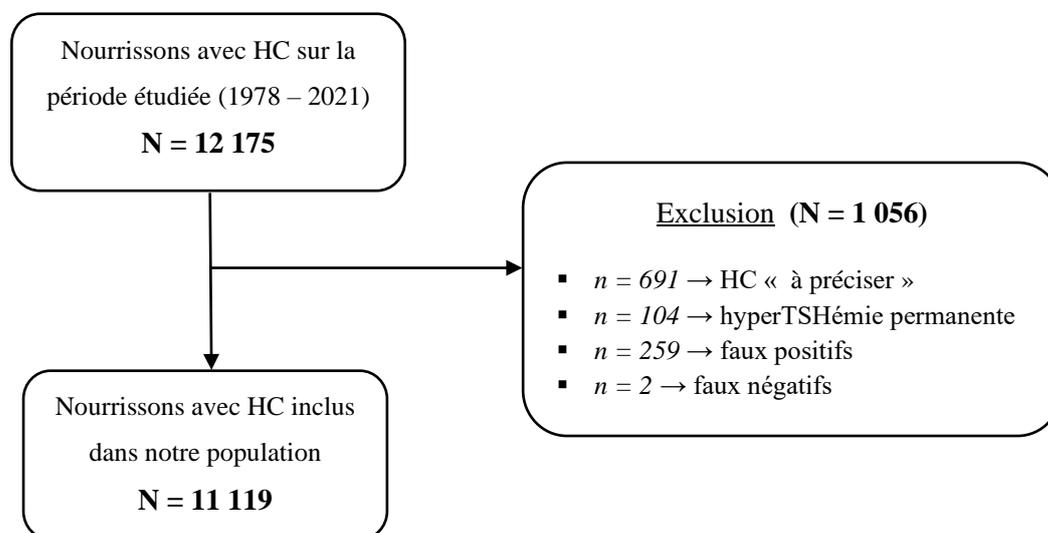


Figure 9 - Diagramme de flux de l'étude

1.14.1.2. *Caractéristiques globales de notre cohorte*

Une description des caractéristiques principales des nourrissons atteints d'HC, globale et par sous-types, a été effectuée dans le tableau 1. Dans notre population étudiée, les nourrissons sont

majoritairement nés à terme avec un âge gestationnel médian de 39 SA (38 - 41 SA), un poids de naissance médian de 3 260g (2 860-3 620 g) et une taille médiane de 49.0 cm (47,5 - 51,0 cm).

Des antécédents familiaux de pathologies thyroïdiennes sont retrouvés chez 25,4 % (n = 1 654) des nourrissons atteints d'HC. Dans les formes avec GEP, cela représente 29,9 % (n = 797) des nourrissons contre environ 20,3 % pour les athyréoses et 21,1 % pour les ectopies. Dans 9,6% des cas (n = 550), les nourrissons atteints présentent des malformations associées.

Lors du diagnostic, la valeur de la TSH est supérieure à 100 mUI/l dans 62,9 % (n = 6 959) des cas quel que soit le sous-type d'HC. Dans 68,3 % (n = 632) des cas d'hyperTSHémies transitoires et dans 47,6 % (n = 1 739) des cas HC avec GEP, la TSH est inférieure à 50 mUI/l lors du diagnostic.

Tableau 1 - Caractéristiques globales et par sous-types des nourrissons atteints d'HC en France de 1978 à 2021

CARACTÉRISTIQUES	Cas totaux d'HC n = 11 119	Sous-types d'HC			
		ATHYRÉOSE n = 2 177	ECTOPIE n = 4 334	GEP n = 3 675	HYPERTSHÉMIE TRANSITOIRE n = 933
SEXE ²					
Féminin	6 869 (63,1%)	1 487 (69,6%)	3 093 (72,5%)	1 848 (51,4%)	441 (49,6%)
Masculin	4 022 (36,9%)	650 (30,4%)	1 176 (27,5%)	1 747 (48,6%)	449 (50,4%)
(Données manquantes)	(0,3 %)	(1,8 %)	(1,5 %)	(2,2 %)	(4,6 %)
ÂGE GESTATIONNEL ³ (en SA)	39 (38, 41)	40 (39, 41)	40 (39, 41)	39 (37, 40)	39 (37, 40)
(Données manquantes)	(47%)	(58 %)	(56,6 %)	(33,2 %)	(31,9 %)
PRÉMATURITÉ ²					
NON	5 893 (88,8%)	1 008 (92,7%)	2 069 (94,5%)	2 285 (84,9%)	531 (79,8%)
OUI	740 (11,2%)	79 (7,3%)	121 (5,5%)	406 (15,1%)	134 (20,2%)
(Données manquantes)	(40,3 %)	(50,1 %)	(49,5 %)	(26,8 %)	(28,7 %)
POIDS NAISSANCE ² (en g)	3 260	3 335	3 380	3 200	3 090
(Données manquantes)	(2 860, 3 620)	(3 000, 3 660)	(3 020, 3 780)	(2 740, 3 560)	(2 645, 3 450)
	(48,8 %)	(58,2 %)	(59,7 %)	(33,8 %)	(35,6%)
TAILLE NAISSANCE ³ (en cm)	49 (47,5, 51)	49,5 (48, 51)	50 (48, 51)	49 (47, 51)	48.5 (47, 50)
(Données manquantes)	(63,8 %)	(69,3 %)	(69,4 %)	(52,4 %)	(69,9 %)
PÉRIMÈTRE CRÂNIEN ³ (en cm)	35 (33, 36)	35 (34, 36)	35 (34, 36)	34 (33, 35,5)	34 (33, 35,5)
(Données manquantes)	(66 %)	(71,4 %)	(71,8 %)	(55,8 %)	(72,2 %)
PATHOLOGIES THYRŒIDIENNES FAMILIALES ²					
NON	4 868 (74,6%)	867 (79,7%)	1 787 (78,9%)	1 871 (70,1%)	343 (68,6%)
OUI	1 654 (25,4%)	221 (20,3%)	479 (21,1%)	797 (29,9%)	157 (31,4%)
(Données manquantes)	(41,3 %)	(50 %)	(47,7 %)	(27 %)	(46,4 %)
MALFORMATIONS ASSOCIÉES ²					
NON	5 169 (90,4%)	885 (89,9%)	1 883 (94,7%)	2 009 (86,8%)	392 (91%)
OUI	550 (9,6%)	99 (10,1%)	106 (5,3%)	306 (13,2%)	39 (9%)
(Données manquantes)	(48,6 %)	(54,8 %)	(54,1 %)	(37 %)	(53,8 %)
TSH à J3 sur GUTHRIE ² (en mUI/L)					
< 50	2 697 (24,4%)	45 (2,1%)	281 (6,5%)	1 739 (47,6%)	632 (68,3%)
50 - 100	1 410 (12,7%)	106 (4,9%)	616 (14,3%)	552 (15,1%)	136 (14,7%)
> 100	6 959 (62,9%)	2 016 (93%)	3 424 (79,2%)	1 362 (37,3%)	157 (17%)
(Données manquantes)	(0,5 %)	(0,5 %)	(0,3 %)	(0,05 %)	(0,9 %)

¹ HC : hypothyroïdie congénitale, GEP : Glande en place, SA : semaines d'aménorrhées, TSH : Thyroid Stimulating Hormone

² n (%) ; ³ Médiane (écart interquartile)

1.14.2. Evolution de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale entre 1978 et 2021

1.14.2.1. Incidence globale

La figure 10 décrit l'évolution nationale du taux d'incidence de l'HC (pour 10 000 naissances) en France, par année, en fonction du temps. De 1978 à 2021, l'incidence moyenne est de 1/2 980 avec un taux d'incidence de 3,28 cas pour 10 000 naissances vivantes.

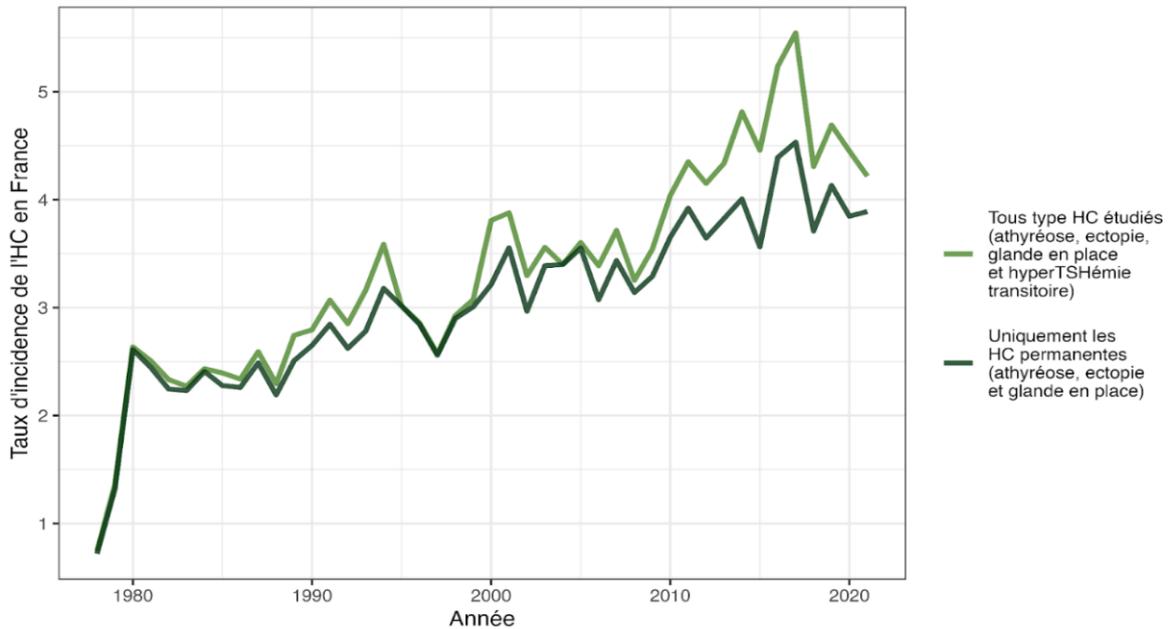


Figure 10 - Evolution du taux d'incidence (pour 10 000 naissances) de l'HC en France, par année, de 1978 à 2021

Il existe un effet significativement positif du temps sur l'évolution du taux d'incidence de l'HC avec une augmentation moyenne du taux d'incidence de 0,07 cas pour 10 000 naissances par année, sur l'ensemble de la période étudiée ($p < 0,001$ avec IC95 % [0,06 et 0,08]) (figure 11).

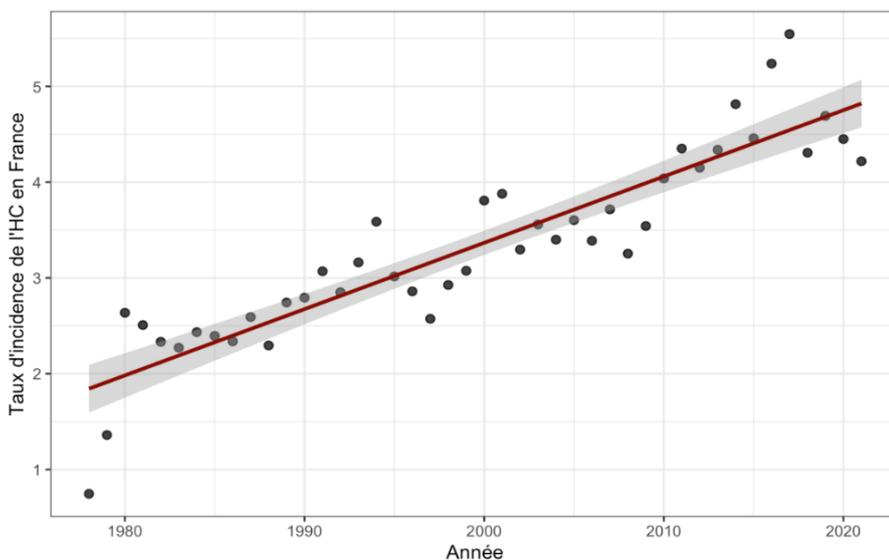


Figure 11 - Effet du temps sur l'évolution du taux d'incidence (pour 10 000 naissances) de l'HC en France de 1978 à 2021

1.14.2.2. Incidence par sous-types

La figure 12 représente l'évolution du taux d'incidence de chaque sous-type d'HC (exprimé en pourcentage de l'ensemble des cas d'HC) en fonction du temps.

De 1978 à 2021, le taux d'incidence est respectivement de 0,64, 1,28 et 1,08 pour 10 000 naissances, pour les athyréoses, les ectopies et les GEP. Il existe une diminution du taux d'incidence des athyréoses (béta -0,44 et $p < 0,001$ avec IC95 % [-0,54 , -0,35]). Par rapport aux athyréoses (considérée variable de référence pour les analyses), nous observons une diminution du taux d'incidences des ectopies (béta -0,32 et $p < 0,001$ avec IC9 5% [-0,45 , - 0,19]) et une augmentation des GEP (béta 1,4 et $p < 0,001$ avec IC9 5% [1,2, 1,5]) (figure 12).

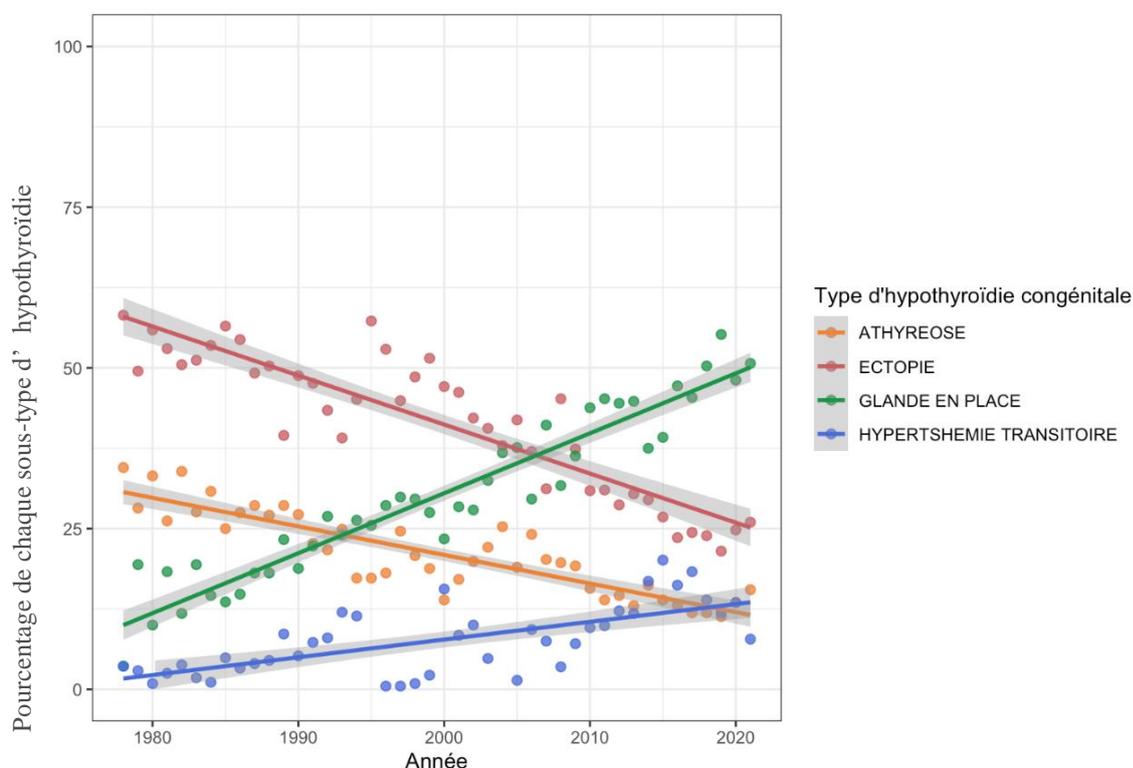


Figure 12 - Relation linéaire du taux d'incidence de chaque sous-type d'HC (exprimé en pourcentage parmi l'ensemble des cas d'HC) en France, en fonction du temps, de 1978 à 2021

1.14.1. Distribution des cas d'hypothyroïdie congénitale en France métropolitaine

La figure 13 représente la distribution de l'incidence de l'HC en France, à l'échelle régionale, ainsi que la répartition par sous-types, sur l'ensemble de la période étudiée.

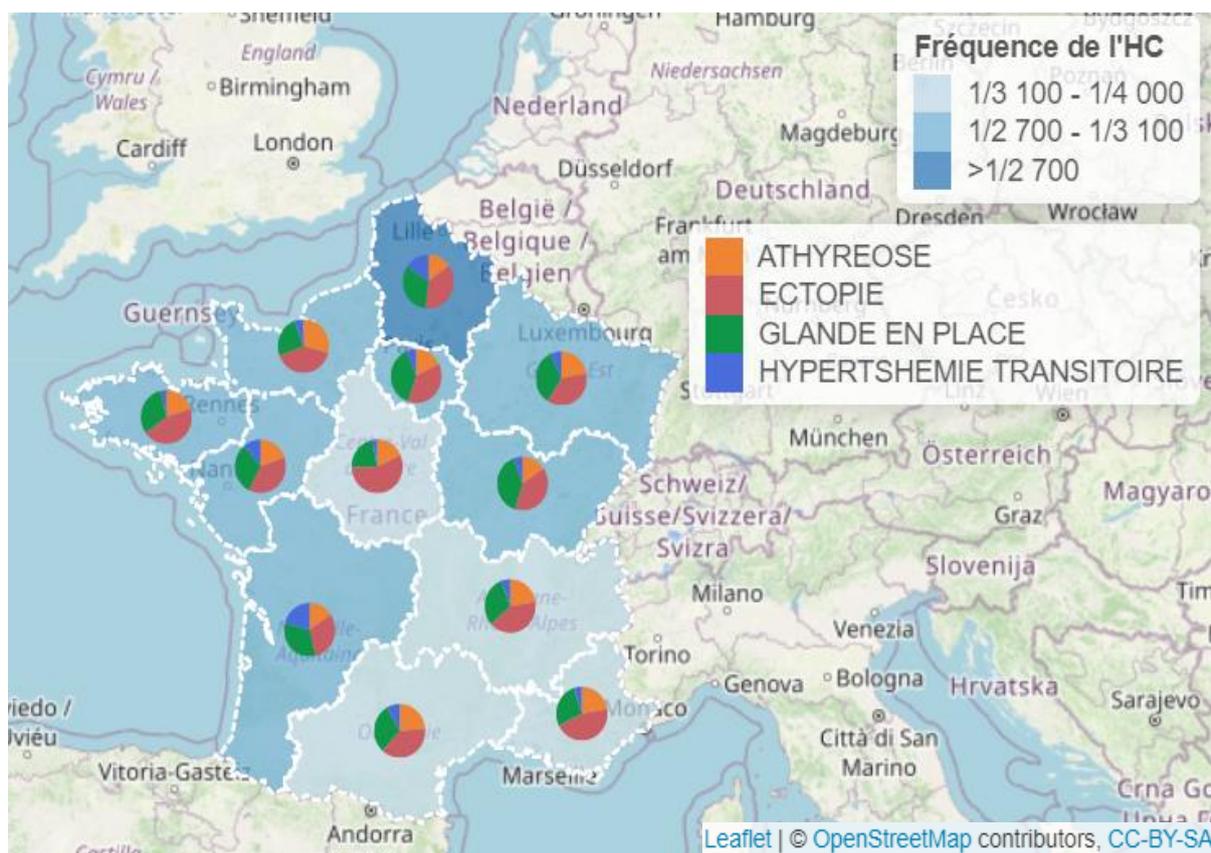


Figure 13 - Distribution de l'incidence moyenne de l'HC en France métropolitaine, de 1978 à 2021, à l'échelle régionale avec répartition des différents sous-types d'HC

Les Hauts-de-France correspondent à la région où l'HC est la plus fréquente avec 3,9 cas pour 10 000 nouveau-nés dépistés avec une prédominance d'HC de type ectopie. A l'inverse, l'Occitanie est la région avec le plus faible taux d'incidence avec 2,6 cas pour 10 000 nouveau-nés dépistés (figure 13 et annexe 4).

L'évolution temporelle des différents sous-types d'HC (exprimés en proportion parmi l'ensemble des cas d'HC), à l'échelle régionale, de 1978 à 2021 est représentée par la figure 14. Pour chaque région, la répartition des différents sous-types d'HC est significativement différente ($p < 0,001$).



Figure 14 - Evolution temporelle des différents sous-types d'HC (exprimés en proportion parmi l'ensemble des cas d'HC) en France, à l'échelle régionale, de 1978 à 2021

1.14.2. Impact des facteurs intrinsèques et extrinsèques sur l'évolution de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale

1.14.2.1. Sexe de naissance

Dans notre population, 63,1 % (n = 6 869) des nourrissons atteints d'HC sont de sexe féminin. La répartition des sexes en fonction des différents sous-types d'HC est représentée dans la figure 15.

L'évolution temporelle du sex-ratio (fille/garçon) en fonction du sous-type d'HC est représentée par la figure 16. Sur la période de 1978 à 2021, le sex-ratio moyen est de 1,83 pour l'ensemble des cas d'HC, 2,73 pour les ectopies, 2,42 pour les athyréoses et 1,09 pour les GEP.

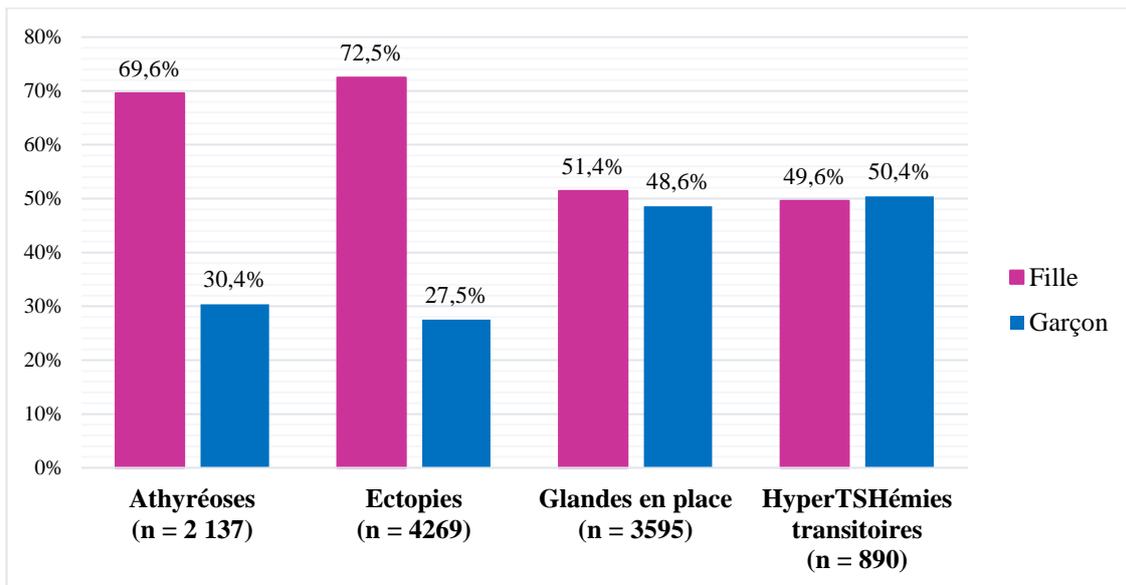


Figure 15 - Répartition du sexe en fonction du sous-type d'HC, en France, de 1978 à 2021

Lorsque nous comparons les nourrissons atteints d'HC à l'ensemble des nourrissons en population générale sur les dix dernières années, nous constatons une répartition des sexes significativement différente ($p < 0,001$) avec un rapport de 105 garçons pour 100 filles en population générale contre 73 garçons pour 100 filles chez ceux atteints d'HC. La comparaison de l'évolution temporelle de leur sex-ratio (fille/garçon) est rapportée dans l'annexe 3.

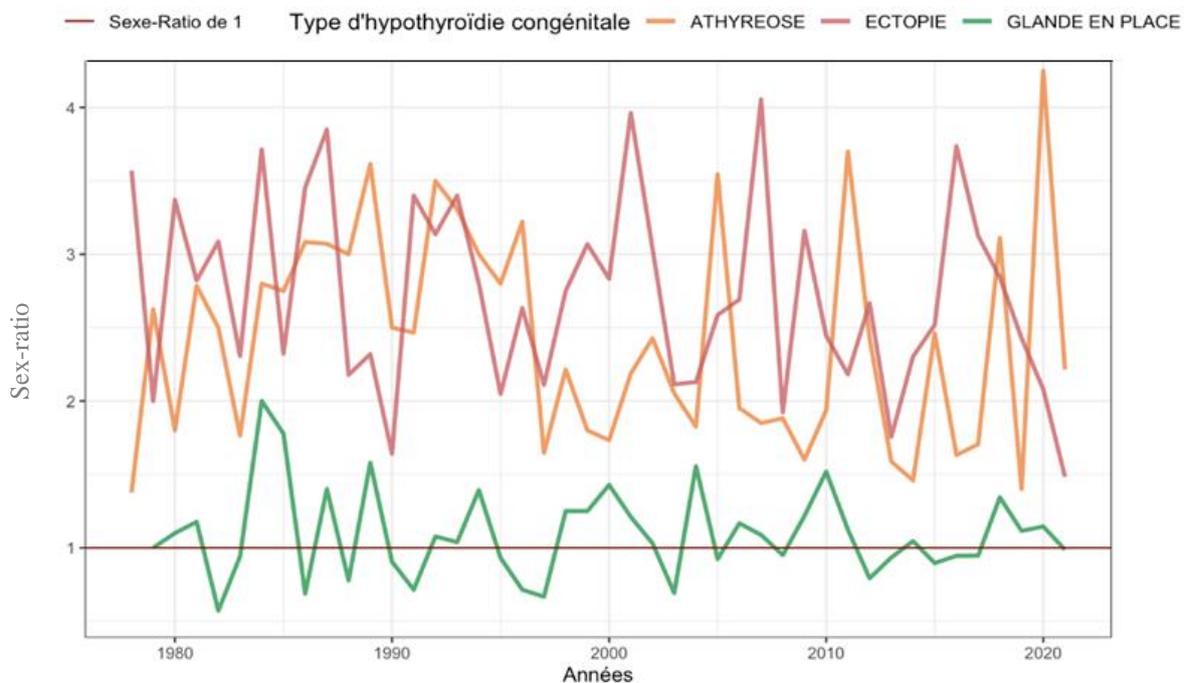


Figure 16 - Evolution du sex-ratio par sous-types d'HC en fonction du temps, en France, de 1978 à 2021

1.14.2.1. Terme de naissance

Dans notre population, 12,4 % des nourrissons atteints d'HC (n = 728) sont nés prématurément (soit un terme < 37 SA) et 30,2 % (n = 1 774) sont nés à partir de 41 SA. La répartition des nourrissons atteints d'HC en fonction du terme de naissance et du sous-type d'HC, sur l'ensemble de la période étudiée, est détaillée dans le tableau 2.

Tableau 2 - Répartition des nourrissons atteints d'HC, en fonction du terme de naissance et du sous-type d'HC, en France de 1978 à 2021

Caractéristiques	Cas totaux HC N = 11 119	Sous-types d'HC			
		ATHYREOSE N = 2 177	ECTOPIE N = 4 334	GEP N = 3 675	HYPERTSHEMIE TRANSITOIRE N = 933
AGE GESTATIONNEL (SA)					
< 28 SA	45 (0,8%)	1 (0,1%)	2 (0,1%)	23 (0,9%)	100 (15,7%)
28 - 31 SA + 6j	95 (1,6%)	7 (0,8%)	6 (0,3%)	52 (2,1%)	402 (63,3%)
32 - 36 SA + 6j	588 (10%)	63 (6,8%)	107 (5,7%)	334 (13,6%)	84 (13,2%)
37 - 40 SA + 6j	3 381 (57,4%)	420 (46,0%)	1 049 (55,8%)	1 510 (61,5%)	30 (4,7%)
≥ 41 SA	1 774 (30,2%)	423 (46,3%)	716 (38,1%)	535 (21,9%)	19 (3,1%)
(données manquantes)	(47 %)	(58 %)	(56,6 %)	(33,2 %)	(31,9 %)

SA = semaine d'aménorrhées ; j = jours
n (%)

La figure 17 représente la répartition du terme de naissance en fonction du sous-type d'HC parmi l'ensemble des nourrissons atteints nés en France de 1999 à 2021. Il existe une distribution significativement différente de la prématurité suivant le sous-type d'HC ($p < 0,001$).

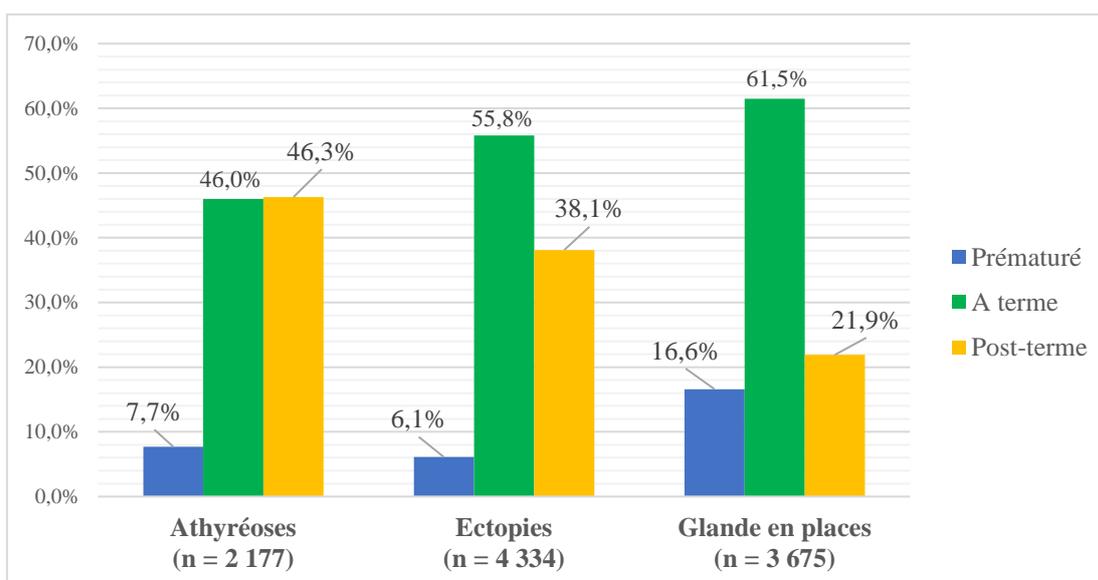


Figure 17 - Répartition du terme de naissance selon le sous-type d'HC, parmi l'ensemble des nourrissons atteints d'HC, en France, de 1999 à 2021

La répartition du terme de naissance (prématurité, à terme, post-terme) en fonction du type d'HC, transitoires ou permanentes est décrite dans la figure 18. Il existe une répartition significativement différente du nombre de nourrissons, selon le statut prématuré ou non, entre les HC transitoires et permanentes ($p < 0,001$).

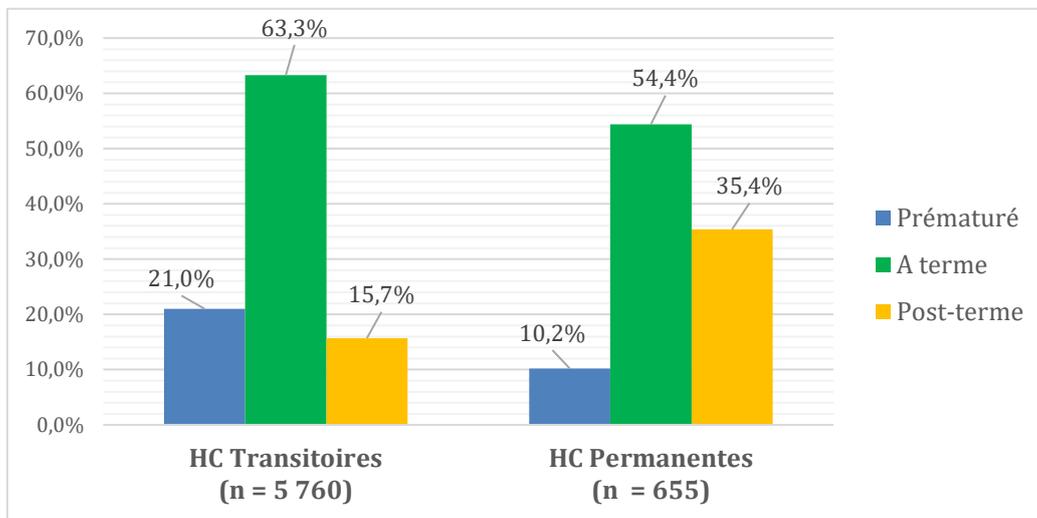


Figure 18 - Répartition de l'âge gestationnel selon le type d'HC : permanentes ou transitoires

L'évolution temporelle du nombre de naissances prématurées, parmi l'ensemble des nourrissons atteints d'HC, comparée à ceux en population générale est détaillée dans l'annexe 5. De 1999 à 2021, la prématurité représente 13 % des naissances pour les nourrissons atteints d'HC versus 7,2 % en population générale. D'après nos analyses, il existe une répartition de la prématurité significativement différente entre ces deux populations sur cette période ($p < 2,2 \times 10^{-16}$).

1.14.2.2. Poids de naissance

Le poids de naissance médian des nourrissons atteints d'HC est de 3 260g (tableau 1). Les caractéristiques concernant leur poids de naissance sont rapportées dans la figure 19.

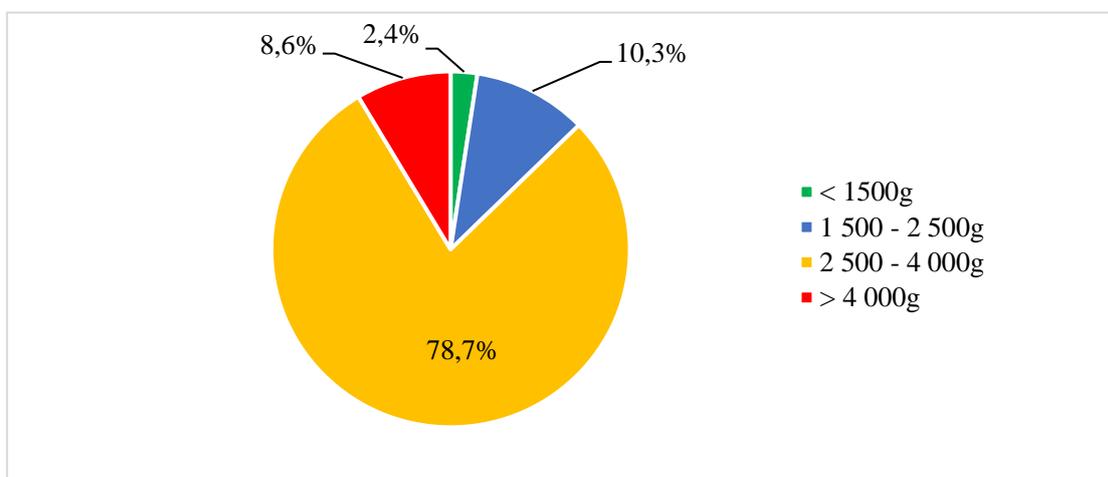


Figure 19 - Répartition du poids de naissance parmi l'ensemble des nourrissons atteints d'HC en France, 1999-2021

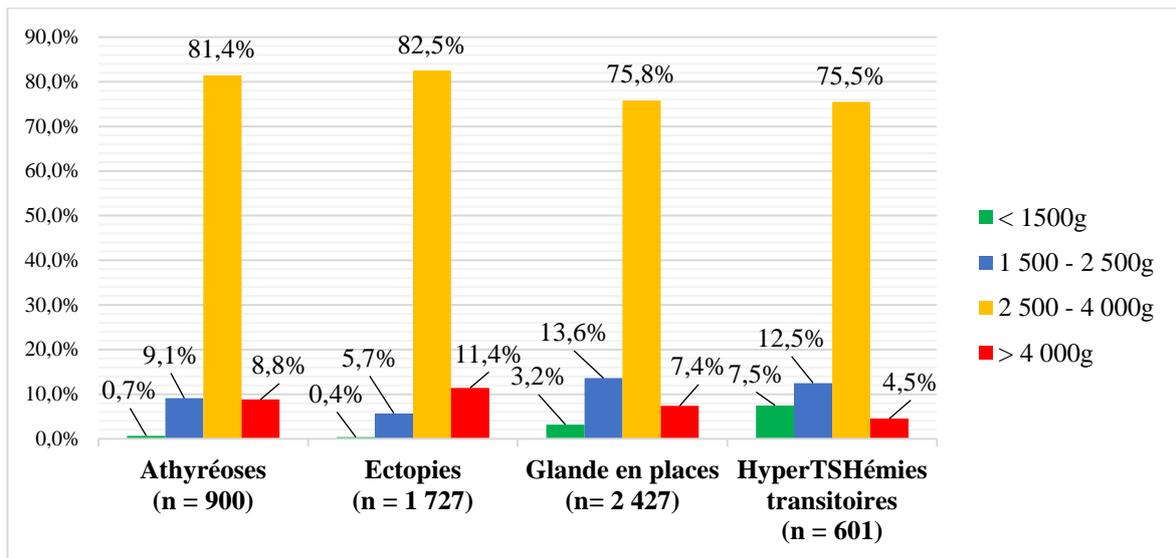


Figure 20 - Répartition du poids de naissance en fonction du sous-type d'HC, parmi l'ensemble des nourrissons atteints, en France 1999-2021

De 1999 à 2021, les petits poids à la naissance représentent 12,7 % des naissances pour ceux atteints d'HC versus 7,1 % en population générale. D'après nos analyses, il existe une répartition du poids de naissance significativement différente entre ces deux populations sur cette période ($p < 2,2 \times 10^{-16}$).

1.14.2.3. Saison de naissance

La répartition saisonnière des naissances est la suivante : 24,8 % des naissances ($n = 2 756$) ont eu lieu en automne, 25,7 % ($n = 2 855$) en été, 24,8 % ($n = 2 761$) en hiver et 24,7 % ($n = 2 747$) au printemps. Le nombre de cas d'HC en fonction du mois de naissance, sur la période de 1978 à 2021, est représenté par la figure 21 pour les cas totaux d'HC et par la figure 22 pour les différents sous-types.

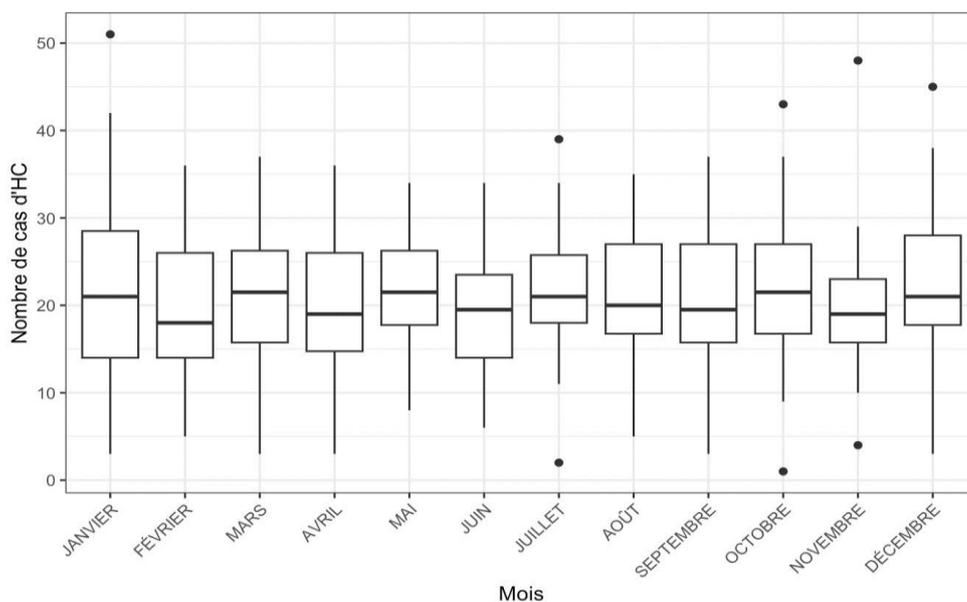


Figure 21 - Nombre de cas d'HC en fonction du mois de naissance, en France, de 1978 à 2021

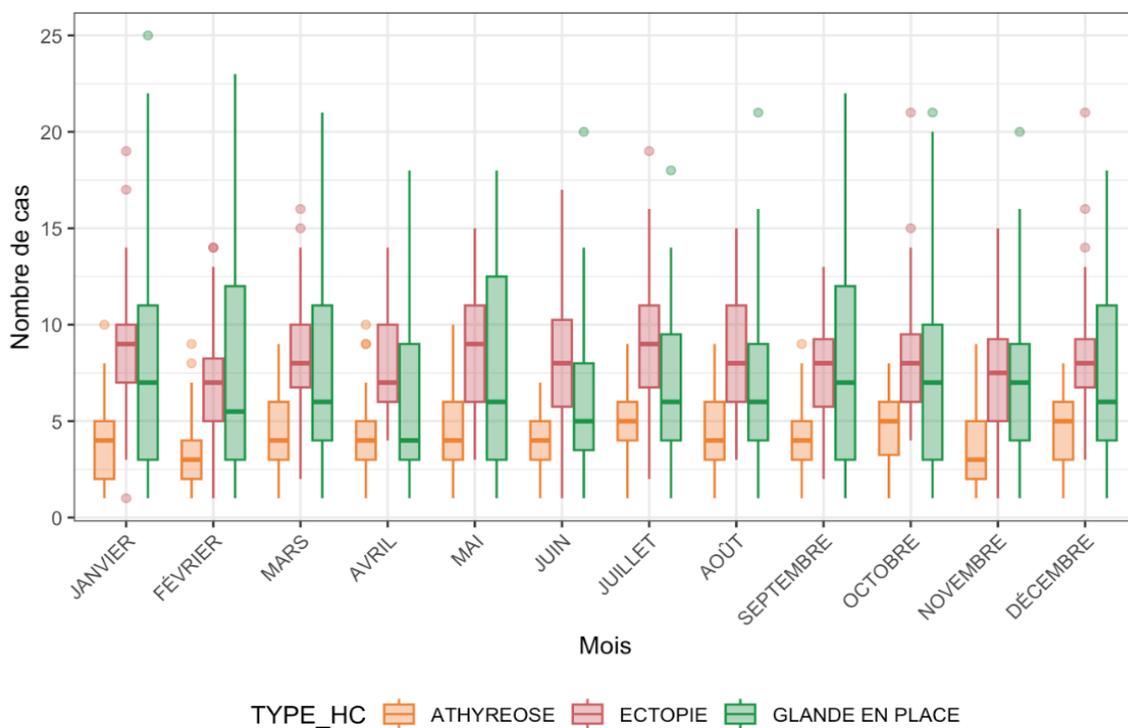


Figure 22 - Nombre de cas d'HC, par sous-types d'HC, en fonction du mois de naissance, en France, de 1978 à 2021

Il n'y a pas de différence statistiquement significative de l'incidence de l'HC en fonction du mois de naissance ($p > 0,9$). Des résultats identiques sont retrouvés en fonction de la saison de naissance, que ce soit pour les cas totaux d'HC ($p > 0,9$) ou par sous-types d'HC ($p = 0,079$).

1.14.2.4. Exposition prénatale à la pollution atmosphérique

La figure 23 présente l'évolution temporelle de la concentration moyenne mensuelle des différents polluants atmosphériques réglementés (C_6H_6 , NO, NO_2 , PM10, PM2,5, CO, SO_2 et O_3) au niveau national sur l'ensemble du territoire français de 2013 à 2021.

Selon le coefficient de corrélation de Spearman, il existe une corrélation significative entre le taux d'incidence de l'HC et les 4 polluants suivants : CO (0,30 avec $p = 0,002$), NO (0,33 avec $p = 0,003$), NO_2 (0,21 avec $p = 0,01$) et PM10 (0,15 avec $p = 0,04$) (figure 24).

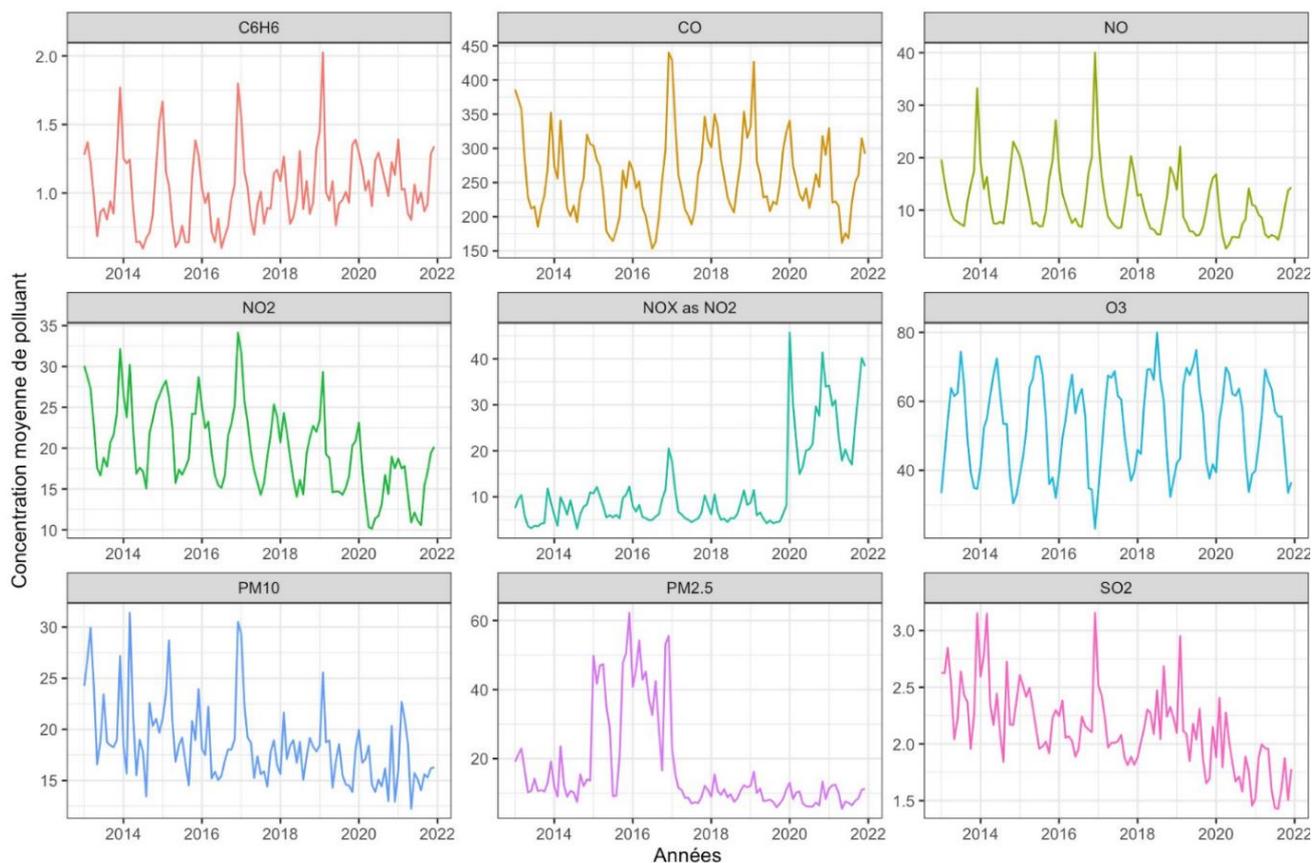


Figure 23 - Evolution de la concentration moyenne mensuelle des polluants atmosphériques, à l'échelle nationale, en France, de 1978 à 2021

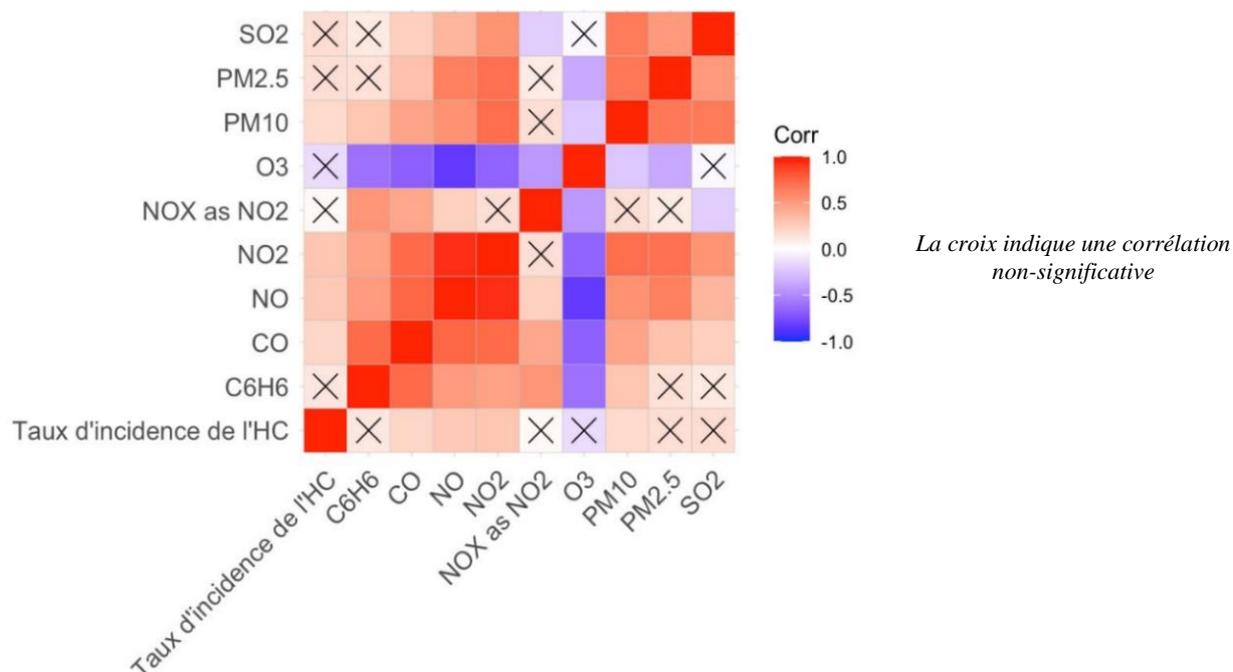


Figure 24 - Représentation graphique de l'étude de la corrélation entre le taux d'incidence de l'HC et les moyennes mensuelles nationales des polluants atmosphériques, en France, de 1978 à 2021, selon la corrélation de Spearman

1.14.2.5. Apport de la scintigraphie thyroïdienne dans la démarche diagnostique

Concernant les examens d'imagerie réalisés, 79,9 % (n = 5 220) des nourrissons ont eu une scintigraphie thyroïdienne et 72,1 % (n = 3 747) une échographie thyroïdienne au cours du bilan étiologique de l'HC.

La figure 25 représente l'évolution temporelle du nombre de scintigraphies thyroïdiennes réalisées (exprimé en pourcentage) en France sur la période de 1978 à 2021.

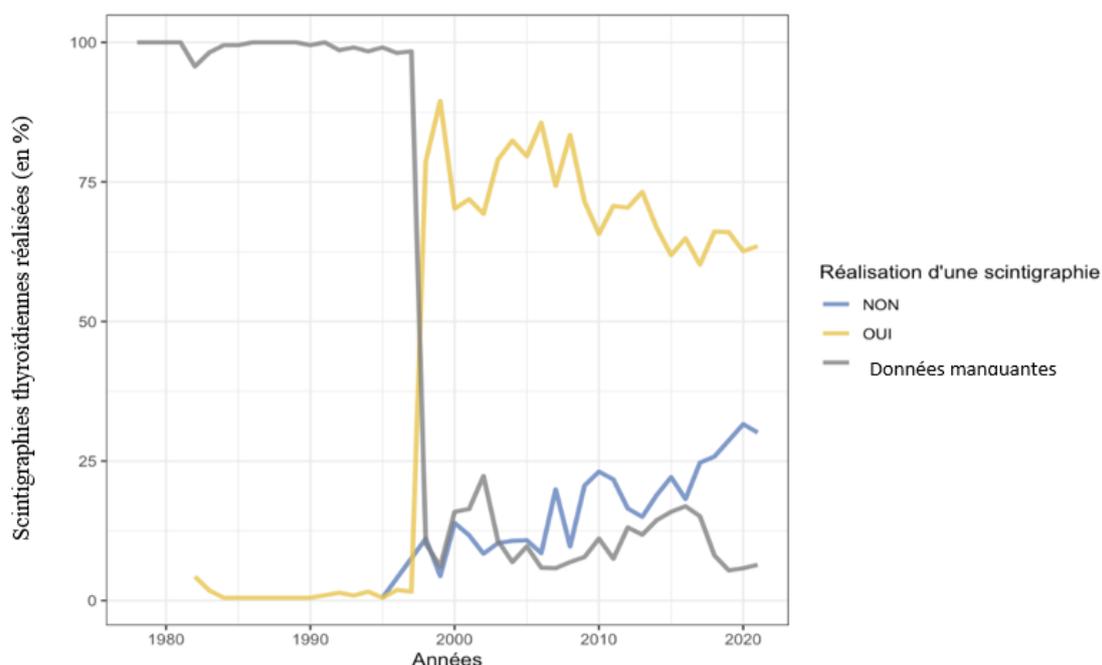


Figure 25 - Evolution du pourcentage de scintigraphies thyroïdiennes réalisées dans le bilan initial d'HC entre 1978 et 2021

La figure 26 présente le pourcentage de scintigraphies thyroïdiennes réalisées ou non en fonction du sous-type d'HC sur l'ensemble de notre population de 1999 à 2021.

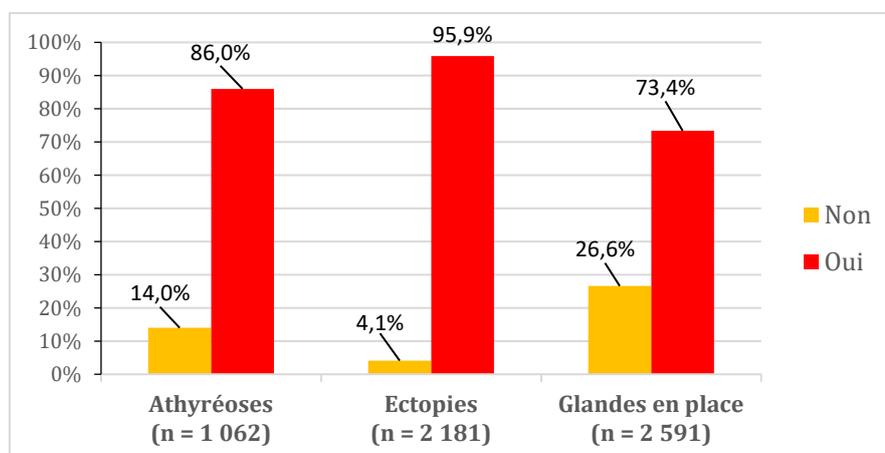


Figure 26 - Pourcentage de scintigraphies réalisées en fonction du sous-type d'HC, en France, de 1999 à 2021

Sur la période de 1999 à 2021, toutes années confondues, nous observons un lien significatif entre le fait qu'une scintigraphie thyroïdienne ait été réalisée ou non et les différents sous-type d'HC ($p < 0,001$).

1.15. Discussion

1.15.1. Analyse des principaux résultats

1.15.1.1. *Evolution de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale en France*

Dans cette étude observationnelle nationale comprenant plus de 11 135 nourrissons atteints d'HC sur une période de plus de 40 ans, nous avons constaté une augmentation significative de l'incidence de l'HC en France au profit des HC avec GEP et une diminution significative des dysgénésies thyroïdiennes (figures 10-12). Ces résultats sont cohérents avec ceux rapportés dans la littérature nationale (31) et internationale (4–10), même si l'hétérogénéité des seuils de dépistage, selon les pays, rend parfois nos résultats difficilement comparables à l'échelle mondiale.

De 1978 à 2021, l'incidence moyenne de l'HC en France est de 1/2 980. Elle est similaire à celle rapportée dans des études observationnelles comparables (31) et notamment celle de McGrath et al. menée sur l'ensemble de la population irlandaise pendant plus de trente ans (6). Dans notre étude, les taux d'incidence sont de 32,8 HC globales /100 000 naissances, 6,4 HC avec athyréose /100 000 naissances, 12,8 HC avec ectopie /100 000 naissances et 10,8 HC avec GEP /100 000 naissances.

Dans la littérature internationale, l'augmentation de l'incidence de l'HC pourrait en partie être en lien avec un abaissement des valeurs seuil de TSH (3). En France, le seuil n'a pas été modifié depuis les années 2000 et est considéré comme l'un des plus élevés au monde (3,54). D'après nos observations, l'incidence de l'HC augmentait avant les années 2000 et continue d'augmenter au-delà. La hausse observée en France ne semble donc pas être en lien avec une modification des procédures de dépistage. Des conclusions similaires ont été évoquées dans l'étude de Barry et al. (12).

Depuis les années 2010, nous observons une augmentation du taux d'incidence des cas d'HC transitoires supérieure à celle des cas d'HC permanentes (figure 10). Ce phénomène peut être expliqué par une augmentation de leur détection à la suite d'améliorations dans les modalités de dépistage ou de l'abaissement des valeurs seuils de TSH (8). Nous pouvons également nous demander quelle est la part d'HC transitoires dans l'augmentation récente des cas d'HC avec GEP comme suggéré par l'étude de Park et al. (55). Pour répondre à ces interrogations, une surveillance régulière et systématique de l'ensemble des cas d'HC avec GEP serait nécessaire afin d'estimer le nombre de cas pour lequel le traitement a pu être arrêté dans les premières années de vie. Il est en effet impossible de distinguer une HC transitoire d'une HC permanente lors du diagnostic. Une étude française récente menée par l'équipe

de Barry et al. a estimé qu'environ un tiers des nourrissons présentant une HC avec GEP présentent une HC transitoire (56).

1.15.1.2. Distribution des cas d'hypothyroïdie congénitale en France métropolitaine

L'observation de nos données met en évidence une disparité interrégionale avec un gradient croissant de l'incidence de l'HC du sud-est vers le nord-ouest. Ces régions géographiques correspondent à des régions où le taux de consanguinité, l'incidence du tabagisme actif chez les femmes enceintes (42) ou le nombre de sources polluantes semblent être plus importants. Nous constatons néanmoins que l'évolution globale du taux d'incidence des différents sous-types d'HC, au niveau de chaque région, semble suivre les mêmes tendances qu'au niveau national (figures 12 et 14). Nos observations ont été confirmées par l'étude de Barry et al. qui conclut à une augmentation des cas d'HC avec GEP en France dans l'ensemble des régions (12).

1.15.1.1. Sexe de naissance

Il existe une surreprésentation du sexe féminin parmi les nourrissons atteints d'HC et notamment parmi ceux présentant une dysgénésie thyroïdienne (figures 15 et 16). Ces résultats sont concordants avec ceux retrouvés dans de nombreuses publications où le sexe féminin correspond à plus de deux tiers des cas d'HC de type dysgénésie thyroïdienne et un sex-ratio équilibré dans les HC avec GEP (7,8,30,31,44).

Peu d'études se sont intéressées à comprendre les causes sous-jacentes de la surreprésentation du sexe féminin parmi les cas de dysgénésie thyroïdienne. Selon Rezaeian et al., l'interaction entre la saison de naissance (été) et le sexe (féminin) augmente de manière significative la probabilité de survenue d'une HC (OR = 3,09 ; IC à 95 % [1,09-8,74] ; P = 0,034). (32). Les hypothèses de facteurs environnementaux saisonniers, d'exposition à des composés chimiques ou de différences climatiques ont été évoquées pour expliquer cette interaction, mais des études supplémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'impact réel de ces éléments (32). Cette disparité de sexe peut également faire suggérer la présence de variants génétiques différents, prédisposant plus particulièrement le sexe féminin dans le risque de survenue d'HC.

Sur la période de notre étude, le sex-ratio moyen de l'HC globale est de 1,83. Par sous-types, il est respectivement de 2,73, 2,42 et 1,09 pour les ectopies, les athyréoses et les GEP. Depuis les années 2000-2010, le sex-ratio global tend à se rapprocher de 1 du fait d'une augmentation du nombre de cas d'HC avec GEP (annexe 3 et figure 16).

Lorsque nous comparons nos résultats avec l'ensemble des nourrissons en population générale nés en France, nous constatons une répartition des sexes significativement différente ($p < 0,001$) avec une prédominance du sexe masculin en population générale et un sex-ratio proche de 1. Ce dernier étant resté relativement stable ces dix dernières années (annexe 3). En prenant en compte ces résultats et la légère

baisse actuelle du nombre de naissances en France, l'augmentation des cas d'HC ces dernières années ne semble donc pas être liée à une augmentation du nombre de naissances.

1.15.1.1. Terme de naissance

Dans notre étude, nous observons une proportion plus importante de naissances post-termes parmi les nourrissons atteints d'HC qu'en population générale (30,2 % versus 8,9 %) avec une prédominance d'HC de type ectopie (40 %, n = 716). Ces résultats sont cohérents avec l'étude de Yang et al. qui rapporte une incidence de l'HC plus importante chez les nouveau-nés présentant une naissance post-terme par rapport à ceux nés à terme (334,5/100 000 versus 41,4/100 000 naissances) (10).

Nos résultats suggèrent également une proportion de nourrissons prématurés plus importante parmi les nourrissons atteints d'HC avec GEP (16,6 %) par rapport à ceux atteints de dysgénésie thyroïdienne (7,7 % pour les athyréoses et 6,1 % pour les ectopies (figure 17)). Des résultats similaires ont été rapportés dans la littérature (7,31,57). Lorsque nous comparons nos résultats par rapport à la population générale, nous observons un pourcentage de naissances prématurées significativement différent entre les deux populations avec respectivement 7,2 % et 12,6 % de naissances prématurées, en population générale et chez ceux atteints d'HC ($p < 2,2 \times 10^{-16}$). Le pourcentage de prématurés atteints d'HC est en très légère hausse ces dernières années malgré une stabilité du nombre de naissances prématurées en France (annexe 5). Ceci pourrait être expliqué par une augmentation de leur survie en lien avec une amélioration de la médecine néonatale. En prenant en compte l'ensemble de nos résultats et bien que la prématurité soit un facteur de risque connu d'HC (39), elle ne semble pas avoir contribué à l'augmentation de son incidence ces dernières décennies.

Lors de la comparaison de l'âge gestationnel en fonction du caractère permanent ou non de l'HC, nous observons une prédominance de naissances prématurées dans les cas d'HC transitoires (21 %) et de naissances post-termes dans les cas d'HC permanentes (35,4 %) (figure 18). Concernant les HC transitoires, des résultats semblables ont été décrits dans la publication de Barry et al. (56) et sont cohérents avec le fait que la thyroïde puisse présenter une immaturité fonctionnelle transitoire chez les nouveau-nés nés prématurément.

1.15.1.2. Poids de naissance

Le poids de naissance médian des nourrissons atteints d'HC est similaire à celui retrouvé en population générale (3 260g versus 3 200g) (33).

Concernant le faible poids à la naissance, le pourcentage de nourrissons atteints d'HC est supérieur à celui en population générale (12,7 % versus environ 7,1 %) et concerne principalement le sous-type GEP. Des

résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude de Barry et al (31), à la différence de celle de Medda et al., dans laquelle aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant le poids de naissance entre le groupe témoin et le groupe atteints d'HC (30).

L'évolution temporelle du nombre de naissances avec faible poids à la naissance en population générale est restée relativement stable ces dernières années. En prenant en compte l'ensemble de ces informations, l'augmentation récente de l'incidence de l'HC ne semble pas être en lien avec une augmentation du nombre de naissances de faibles poids à la naissance en population générale.

1.15.1.3. Saison de naissance

L'absence de différence significative entre les différents mois ou saisons de naissance parmi les cas d'HC, suggère l'absence de lien entre la saisonnalité et l'incidence de l'HC. Ces résultats sont cohérents avec ceux retrouvés dans l'étude de Deladoëy et al. (48) et de Hashemipour et al. (57) qui concluent à une absence de saisonnalité dans l'incidence de l'HC.

A contrario, plusieurs études ont mis en évidence une répartition significativement différente des cas d'HC en fonction du mois de naissance. Selon les études et les zones géographiques étudiées, cette variabilité saisonnière présente une distribution différente. Une tendance générale semble malgré tout ressortir avec une augmentation des cas d'HC lors des mois où la température ambiante, lors de la naissance, est plus basse (44,45,58).

La saisonnalité de l'HC reste encore très controversée dans la littérature, mais la présence de cette variation pourrait suggérer le rôle prépondérant de facteurs environnementaux dans la survenue des cas HC. Les rôles d'infections virales intra-utérines, d'exposition à des composés chimiques ou de différences climatiques ont été évoqués dans l'étiologie de l'HC (57).

Ces hypothèses méritent d'être explorées afin de mieux comprendre la complexité de cette pathologie et son origine multifactorielle.

1.15.1.4. Exposition prénatale à la pollution atmosphérique

De manière descriptive, la courbe d'incidence des cas totaux d'HC ne coïncide avec aucune des courbes d'évolution des polluants atmosphériques étudiés. La mise en évidence de corrélations significatives entre l'incidence de HC et les 4 polluants suivants CO, NO, NO₂ et PM10 est à prendre avec précaution, car elle se base sur l'analyse de concentrations moyennes mensuelles sur l'ensemble du territoire français (figure 24).

Ces résultats semblent néanmoins concordants avec ceux retrouvés dans la littérature récente. Selon Howe et al., l'exposition prénatale à la pollution atmosphérique par les PM10 est associée à une augmentation significative des concentrations sériques de T4 sanguine chez le nouveau-né avec une fenêtre de susceptibilité entre le 1^{er} et 8^e mois de grossesse. De même pour Qi et al. qui ont montré une association significative entre l'exposition au NO2 et l'augmentation du risque de survenue d'HC chez le nouveau-né (49).

A notre échelle nationale, nous ne pouvons conclure à un potentiel impact de l'exposition prénatale à la pollution atmosphérique sur l'augmentation de l'incidence de l'HC ces dernières années. Ces premiers résultats nécessitent d'être approfondis. En effet, nos analyses, purement descriptives, ont été réalisées à l'échelle nationale avec des moyennes mensuelles et manquent donc de pertinence clinique et statistique. Au vu de l'existence d'une véritable « périodicité » dans les concentrations de certains polluants atmosphériques, il serait intéressant de pouvoir se concentrer à l'échelle régionale, voire départementale afin de pouvoir mettre en évidence un réel impact cliniquement et statistiquement significatif.

1.15.1.5. Apport de la scintigraphie thyroïdienne dans la démarche diagnostique

D'après nos observations, l'utilisation de la scintigraphie thyroïdienne en pratique courante et l'augmentation significative des cas d'HC avec GEP semble coïncider vers les années 2000 (figures 12 et 25). Nous avons également montré qu'il existe un lien statistiquement significatif entre la réalisation ou non d'une scintigraphie thyroïdienne et les différents sous-types d'HC. Nous souhaitons préciser que nous avons réalisé nos analyses sur la période de 1999 à 2021, en excluant la période de 1978 à 1998 devant le nombre trop important de données manquantes, car non renseignées dans la base de données.

La prise en compte de l'ensemble de ces éléments conforte notre hypothèse de départ selon laquelle la réalisation de la scintigraphie thyroïdienne permet une meilleure précision de l'étiologie de l'HC et pourrait donc expliquer, en partie, l'évolution de son incidence depuis les années 2000. Des études complémentaires sont nécessaires afin de confirmer cette hypothèse.

1.15.2. Forces de l'étude

L'originalité de notre étude réside dans la taille de notre échantillon (n = 11 135) avec une population d'étude recouvrant la quasi-totalité des naissances en France, sur une période de plus de 40 ans. Nous avons ainsi pu obtenir une puissance statistique significative et une meilleure représentativité de notre population cible permettant d'accroître la validité externe de notre étude.

Il est également important de rappeler qu'en France, les modalités du dépistage néonatal de l'HC sont strictement identiques d'une région à l'autre. Les résultats obtenus au cours de notre étude sont donc

comparables au sein de l'ensemble du territoire français, à la différence d'autres pays dans le monde où les modalités et/ou les valeurs seuils de TSH peuvent varier au sein d'un même pays.

Pour terminer, l'accessibilité à l'ensemble des données concernant la pollution atmosphérique sur l'ensemble de la France est l'un des atouts majeurs de notre étude.

1.15.3. Limites de l'étude

Il est important de mentionner que notre étude présente plusieurs biais.

Tout d'abord, s'agissant d'une étude rétrospective, le biais de mesure est inhérent. Notre base de données repose sur les informations contenues sur les fiches d'identification remplies lors de la confirmation d'un cas d'HC. Suivant le médecin, des informations peuvent être non renseignées ou erronées, responsables d'erreurs dans le recueil des données et par conséquent dans le classement du sous-type d'HC.

Deuxièmement, il existe un biais de confusion majeur du fait de l'absence de prise en compte de certains facteurs de risque connus d'HC dans nos variables initiales, tels que la consanguinité (59), l'origine ethnique (5), le tabagisme maternel ou l'âge maternel (60). La plupart de ces informations étant manquantes dans notre base de données initiale, il nous a été impossible de les récupérer pour l'ensemble des nourrissons inclus sur notre période d'étude. Il serait intéressant de discuter de l'ajout de certains de ces éléments sur la fiche de renseignements remplie lors de la confirmation d'un cas d'HC (annexes 1 et 2). Concernant les autres facteurs de risque connus et renseignés dans notre base de données, la réalisation d'analyses multivariées aurait été pertinente pour s'affranchir de ce type de biais.

1.15.4. Ouvertures et perspectives

Les résultats suggérés par notre étude ne sont que les prémisses sur ce sujet. La réalisation d'études complémentaires est nécessaire pour compléter ces premières conclusions et mieux comprendre les causes sous-jacentes de l'augmentation de l'incidence de l'HC. Il serait notamment intéressant de poursuivre les explorations concernant l'exposition prénatale à la pollution atmosphérique à une échelle départementale plutôt que nationale.

L'identification de facteurs extrinsèques modifiables pourrait permettre le développement et la mise en place de stratégies préventives en vue de réduire le nombre de nourrissons atteints dans les années à venir.

CONCLUSION

Notre étude confirme une augmentation significative de l'incidence globale de l'hypothyroïdie congénitale en France entre 1978 et 2021 au profit des HC avec GEP. Nous avons également montré l'existence de phénotypes cliniques différents en fonction du sous-type d'HC avec une prédominance de nourrissons de sexe féminin et post-termes dans les dysgénésies thyroïdiennes et de nourrissons prématurés et de faible poids à la naissance avec un sex-ratio de 1 pour les HC avec GEP.

Plusieurs causes intriquées pourraient être responsables de l'augmentation de l'incidence de l'HC avec GEP ces dernières années. Selon notre étude, ni le sexe, ni le terme, ni le faible poids à la naissance ni la saison de naissance ne semblent expliquer son évolution récente. L'apport de la scintigraphie thyroïdienne dans le bilan étiologique a permis une meilleure classification du sous type d'HC et a donc probablement contribué à son évolution. La mise en évidence d'une corrélation statistiquement significative entre l'exposition prénatale à certains polluants atmosphériques et l'incidence de l'HC est à prendre avec précaution et nécessite des explorations supplémentaires pour confirmer son réel impact clinique.

BIBLIOGRAPHIES

1. Curling TB. Two Cases of Absence of the Thyroid Body, and Symmetrical Swellings of Fat Tissue at the Sides of the Neck, Connected with Defective Cerebral Development. *J R Soc Med.* janv 1850;MCT-33(1):303-6.
2. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis.* déc 2010;5(1):17.
3. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* mars 2014;28(2):175-87.
4. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab.* juill 2007;91(3):268-77.
5. Hinton CF, Harris KB, Borgfeld L, Drummond-Borg M, Eaton R, Lorey F, et al. Trends in Incidence Rates of Congenital Hypothyroidism Related to Select Demographic Factors: Data From the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas. *Pediatrics.* 1 mai 2010;125(Supplement_2):S37-47.
6. McGrath N, Hawkes CP, McDonnell CM, Cody D, O'Connell SM, Mayne PD, et al. Incidence of Congenital Hypothyroidism Over 37 Years in Ireland. *Pediatrics.* 1 oct 2018;142(4):e20181199.
7. Albert BB, Cutfield WS, Webster D, Carll J, Derraik JGB, Jefferies C, et al. Etiology of Increasing Incidence of Congenital Hypothyroidism in New Zealand from 1993–2010. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 sept 2012;97(9):3155-60.
8. Deladoëy J, Ruel J, Giguère Y, Van Vliet G. Is the Incidence of Congenital Hypothyroidism Really Increasing? A 20-Year Retrospective Population-Based Study in Québec. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2011;96(8):2422-9.
9. Mitrovic K, Vukovic R, Milenkovic T, Todorovic S, Radivojcevic J, Zdravkovic D. Changes in the incidence and etiology of congenital hypothyroidism detected during 30 years of a screening program in central Serbia. *Eur J Pediatr.* févr 2016;175(2):253-9.
10. Yang HH, Qiu L, Zhao JQ, Yang N, Gong LF, Kong YY. [Epidemiologic characteristics and risk factors for congenital hypothyroidism from 1989 to 2014 in Beijing]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 6 août 2016;50(8):728-32.
11. Rapport-Activite-2021.pdf [Internet]. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: <https://depistage-neonatal.fr/wp-content/uploads/2023/01/Rapport-Activite-2021.pdf>
12. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, Coutant R, Léger J, Paty AC, et al. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis. *Ann Epidemiol.* févr 2016;26(2):100-105.e4.
13. Polak M, Luton D. Fetal thyroidology. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* mars 2014;28(2):161-73.
14. Stoupa A, Kariyawasam D, Muzza M, de Filippis T, Fugazzola L, Polak M, et al. New genetics in congenital hypothyroidism. *Endocrine.* mars 2021;71(3):696-705.
15. Stoupa A, Kariyawasam D, Polak M, Carré A. Génétique de l'hypothyroïdie congénitale. *médecine/sciences.* mars 2022;38(3):263-73.
16. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Curr Opin Pediatr.* août 2011;23(4):421-8.

17. Nazeri P, Mirmiran P, Kabir A, Azizi F. Neonatal thyrotropin concentration and iodine nutrition status of mothers: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* déc 2016;104(6):1628-38.
18. Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, Nakamura K, Kotani T, Hishinuma A. Transient Hypothyroidism or Persistent Hyperthyrotropinemia in Neonates Born to Mothers with Excessive Iodine Intake. *Thyroid.* déc 2004;14(12):1077-83.
19. Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, Sesser D, Snyder D, Braverman LE, et al. Congenital Hypothyroidism Caused by Excess Prenatal Maternal Iodine Ingestion. *J Pediatr.* oct 2012;161(4):760-2.
20. Valizadeh M, Moezzi F, Khavassi Z, Movahedinia M, Mazloomzadeh S, Mehran L. Influence of topical iodine-containing antiseptics used during delivery on recall rate of congenital hypothyroidism screening program. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 28 janv 2017 [cité 16 févr 2023];30(9). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2016-0164/html>
21. Aitken J, Williams FLR. A systematic review of thyroid dysfunction in preterm neonates exposed to topical iodine. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* janv 2014;99(1):F21-8.
22. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams CA, Cowger ML, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 1996;81(3):1147-51.
23. Carranza D, Van Vliet G, Polak M. Hypothyroïdie congénitale. *Ann Endocrinol.* sept 2006;67(4):295-302.
24. Munck A, Gauthereau V, Czernichow P. Organisation du dépistage néonatal en France. *médecine/sciences.* mai 2021;37(5):457-60.
25. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr.* mai 1975;86(5):670-4.
26. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update—An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid.* 1 mars 2021;31(3):387-419.
27. Goldis M, Waldman L, Marginean O, Rosenberg HK, Rapaport R. Thyroid Imaging in Infants. *Endocrinol Metab Clin North Am.* juin 2016;45(2):255-66.
28. Keller-Petrot I, Leger J, Sergent-Alaoui A, de Labriolle-Vaylet C. Congenital Hypothyroidism: Role of Nuclear Medicine. *Semin Nucl Med.* mars 2017;47(2):135-42.
29. Wasniewska M, De Luca F, Cassio A, Oggiaro N, Gianino P, Delvecchio M, et al. In congenital hypothyroidism bone maturation at birth may be a predictive factor of psychomotor development during the first Year of life irrespective of other variables related to treatment. *Eur J Endocrinol.* 1 juill 2003;1-6.
30. Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo ME, Fazzini C, Baserga M, et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997–2003). *Eur J Endocrinol.* déc 2005;153(6):765-73.
31. Barry Y, Roussey M, Léger J. CONGENITAL HYPOTHYROIDISM IN FRANCE: ANALYSIS OF DATA COLLECTED DURING NEONATAL SCREENING FROM 2002 TO 2012. :9.

32. Rezaeian S, Moghimbeigi A, Esmailnasab N. Gender Differences in Risk Factors of Congenital Hypothyroidism: An Interaction Hypothesis Examination. *Int J Endocrinol Metab* [Internet]. 1 avr 2014 [cité 3 févr 2023];12(2). Disponible sur: <https://brieflands.com/articles/ijem-17658.html>
33. Le Ray C, Lelong N, Cinelli H, Blondel B, Le Ray C, Lelong N, et al. Results of the 2021 French National Perinatal Survey and trends in perinatal health in metropolitan France since 1995. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. déc 2022;51(10):102509.
34. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*. 16 août 2017;j3448.
35. Williams FLR, Visser TJ, Hume R. Transient hypothyroxinaemia in preterm infants. *Early Hum Dev*. déc 2006;82(12):797-802.
36. Walsh V, Brown JVE, McGuire W. Iodine supplementation for the prevention of mortality and adverse neurodevelopmental outcomes in preterm infants. Cochrane Neonatal Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 25 févr 2019 [cité 23 févr 2023]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005253.pub3>
37. Vigone MC, Caiulo S, Di Frenna M, Ghirardello S, Corbetta C, Mosca F, et al. Evolution of Thyroid Function in Preterm Infants Detected by Screening for Congenital Hypothyroidism. *J Pediatr*. juin 2014;164(6):1296-302.
38. Olivieri A, Fazzini C, Medda E, The Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. Multiple Factors Influencing the Incidence of Congenital Hypothyroidism Detected by Neonatal Screening. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(2):86-93.
39. Jo HY, Yang EH, Kim YM, Choi SH, Park KH, Yoo HW, et al. Incidence of congenital hypothyroidism by gestational age: a retrospective observational study. *J Yeungnam Med Sci*. 31 janv 2023;40(1):30-6.
40. McGrath N, Hawkes CP, Mayne P, Murphy NP. Optimal Timing of Repeat Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism in Preterm Infants to Detect Delayed Thyroid-Stimulating Hormone Elevation. *J Pediatr*. févr 2019;205:77-82.
41. Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical Hypothyroidism and the Very Low Birthweight Infant. *Thyroid*. août 2000;10(8):693-5.
42. Blondel B, Coulm B, Bonnet C, Goffinet F, Le Ray C. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. déc 2017;46(10):701-13.
43. Zhou J, Luo J, Lin J, Zeng Y, Qiu X, Zhu W, et al. Perinatal risk factors for congenital hypothyroidism: A retrospective cohort study performed at a tertiary hospital in China. *Medicine (Baltimore)*. 26 juin 2020;99(26):e20838.
44. Gu YH, Kato T, Harada S, Inomata H, Saito T, Aoki K. Seasonality in the Incidence of Congenital Hypothyroidism in Japan: Gender-Specific Patterns and Correlation with Temperature. *Thyroid*. sept 2007;17(9):869-74.
45. Aminzadeh M, Chomeili B, Riahi K, Dehdashtian M, Cheraghian B, Valavi E. Effect of temperature changes on the occurrence of congenital hypothyroidism. *J Med Screen*. sept 2010;17(3):121-4.
46. Nakamizo M, Toyabe S ichi, Asami T, Akazawa K. SEASONALITY IN THE INCIDENCE OF CONGENITAL HYPOTHYROIDISM IN JAPAN. *J Paediatr Child Health*. juill 2005;41(7):390-1.

47. Reijneveld SA, Verkerk PH. No evidence for seasonality of congenital hypothyroidism in The Netherlands. *Acta Paediatr.* févr 1993;82(2):212-3.
48. Deladoëy J, Bélanger N, Van Vliet G. Random Variability in Congenital Hypothyroidism from Thyroid Dysgenesis over 16 Years in Québec. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 août 2007;92(8):3158-61.
49. Qi C, Shang L, Yang W, Huang L, Yang L, Xin J, et al. Maternal exposure to O₃ and NO₂ may increase the risk of newborn congenital hypothyroidism: a national data-based analysis in China. *Environ Sci Pollut Res.* juill 2021;28(26):34621-9.
50. Harari-Kremer R, Calderon-Margalit R, Korevaar TIM, Nevo D, Broday D, Kloog I, et al. Associations Between Prenatal Exposure to Air Pollution and Congenital Hypothyroidism. *Am J Epidemiol.* 1 déc 2021;190(12):2630-8.
51. Janssen BG, Saenen ND, Roels HA, Madhloum N, Gyselaers W, Lefebvre W, et al. Fetal Thyroid Function, Birth Weight, and *in Utero* Exposure to Fine Particle Air Pollution: A Birth Cohort Study. *Environ Health Perspect.* avr 2017;125(4):699-705.
52. Howe CG, Eckel SP, Habre R, Girguis MS, Gao L, Lurmann FW, et al. Association of Prenatal Exposure to Ambient and Traffic-Related Air Pollution With Newborn Thyroid Function: Findings From the Children's Health Study. *JAMA Netw Open.* 14 sept 2018;1(5):e182172.
53. Dong X, Wu W, Yao S, Li H, Li Z, Zhang L, et al. PM_{2.5} disrupts thyroid hormone homeostasis through activation of the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis and induction of hepatic transthyretin in female rats 2.5. *Ecotoxicol Environ Saf.* janv 2021;208:111720.
54. Levailant L, Huet F, Bretones P, Corne C, Dupuis C, Reynaud R, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: Time to lower the TSH threshold in France. *Arch Pédiatrie.* mai 2022;29(4):253-7.
55. Parks JS, Lin M, Grosse SD, Hinton CF, Drummond-Borg M, Borgfeld L, et al. The Impact of Transient Hypothyroidism on the Increasing Rate of Congenital Hypothyroidism in the United States. *Pediatrics.* 1 mai 2010;125(Supplement_2):S54-63.
56. Barry Y, Mandereau-Bruno L, Bonaldi C, Cheillan D, Coutant R, Léger J, et al. Prevalence and Determinants of Transient Congenital Hypothyroidism in Children With Eutopic Gland in France: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 24 mars 2022;107(4):e1501-9.
57. Hashemipour M, Amini M, Kelishadi R, Hovsepian S, Haghighi S, Hosseini M, et al. Seasonal variation in the incidence of congenital hypothyroidism in Isfahan, Iran. *Saudi Med J.* oct 2007;28(10):1582-6.
58. Hall S, Hutchesson A, Kirk J. Congenital hypothyroidism, seasonality and consanguinity in the West Midlands, England. *Acta Paediatr.* 2 janv 2007;88(2):212-5.
59. Hashemipour M, Amini M, Talaie M, Kelishadi R, Hovespian S, Iranpour R, et al. Parental consanguinity among parents of neonates with congenital hypothyroidism in Isfahan. *East Mediterr Health J Rev Sante Mediterr Orient Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit.* juin 2007;13(3):567-74.
60. Kırmızıbekmez H, Güven A, Yıldız M, Cebeci AN, Dursun F. Developmental Defects of the Thyroid Gland: Relationship with Advanced Maternal Age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 15 avr 2012;4(2):72-5.

REMARQUES CONCERNANT la FICHE de CLASSEMENT des CAS d'HYPOTHYROÏDIE

La mise en place du dépistage systématique de l'hypothyroïdie sur le plan national a permis de colliger une quantité importante d'informations sur cette maladie. Un des soucis du Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal (CNCND) est de classer les cas d'hypothyroïdie afin d'avoir une idée précise de l'épidémiologie de telle ou telle forme d'anomalie en France. Cette fiche a été mise au point afin de réaliser cet objectif.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

1 - Cette fiche concerne les **hypothyroïdies persistantes** et les **hypothyroïdies transitoires**.

a) **Hypothyroïdies :**

La **glande ectopique** est définie par une thyroïde visible en position anormale.

La **glande en place** peut avoir une forme normale ou sembler de taille anormale à la scintigraphie : goitre, hypoplasie ou forme atypique (lobe unique...).

Avant de retenir le diagnostic d'**athyréose**, vérifier qu'il ne s'agit pas d'un « blocage » par surcharge iodée ou d'un trouble de l'hormonogénèse en rapport avec un défaut de captation de l'iode. Dans ces 2 cas, la thyroglobuline est détectable au contraire des athyréoses.

Nb : L'échographie ne permet pas en général de visualiser une glande ectopique et ne permet donc pas à elle seule de différencier une athyréose d'une ectopie

b) **Hypothyroïdies transitoires**

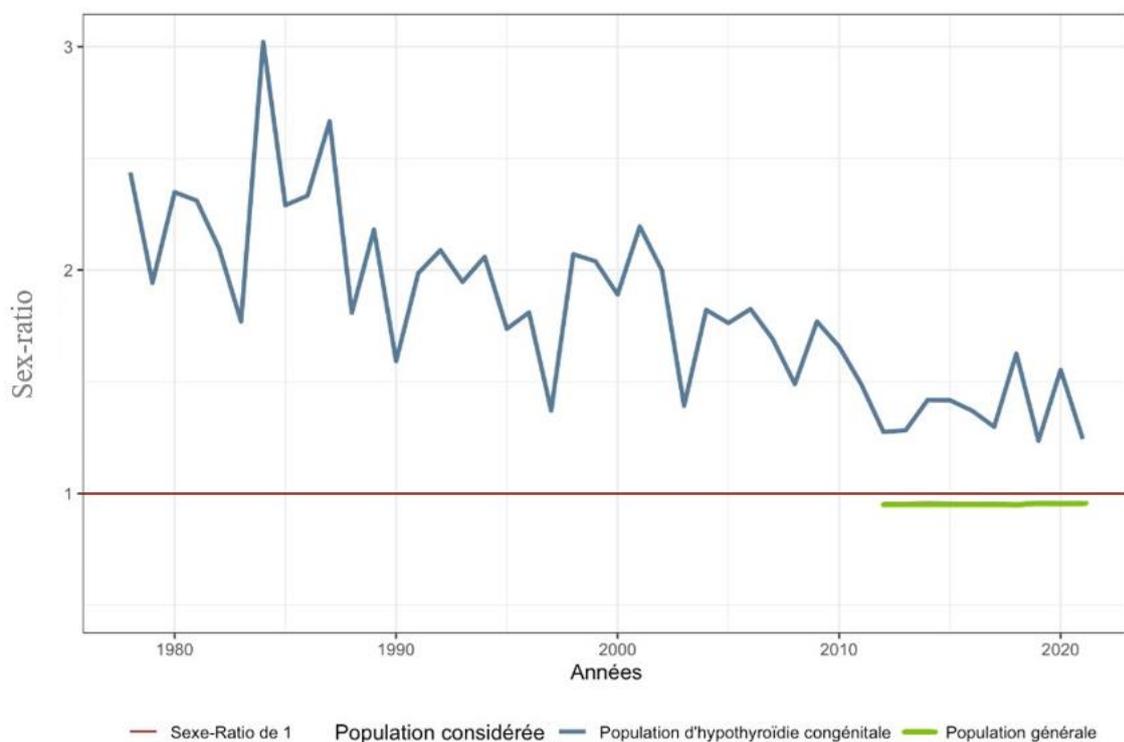
Dans tous les cas, une réévaluation de la fonction thyroïdienne est nécessaire pour affirmer le caractère transitoire ou permanent de l'anomalie.

Certaines hypothyroïdies avec glande en place peuvent être transitoires. Parfois, le caractère transitoire est affirmé rapidement, car au moment de la convocation pour contrôle, elle a déjà disparu. Dans d'autres cas, il faut plusieurs semaines, voire plusieurs mois, pour affirmer le caractère transitoire. Nous vous demandons de nous indiquer si l'enfant est traité, et de reporter le bilan biologique qui suit la convocation (même s'ils ne sont pas faits exactement 15 jours après la convocation). Si l'enfant est non traité mais surveillé, le bilan biologique à 15 jours (ou à un mois) est également à communiquer. Enfin, si vous avez connaissance du caractère transitoire de l'hypothyroïdie plusieurs mois plus tard, nous vous remercions d'en avertir le Centre Régional de dépistage (CRDN). Pour toute hypothyroïdie avec Glande en Place, il vous sera demandé l'année suivante si l'enfant est toujours traité par L-thyroxine et à quelle posologie.

c) **Déclaration des Faux-Négatifs**

Tout dépistage comporte des cas peu nombreux de malades dits « faux-négatifs » non repérés par l'algorithme mis en place. Si vous avez connaissance dans votre région d'un faux-négatif du dépistage, c'est-à-dire d'un enfant avec une hypothyroïdie congénitale (hypothyroïdie non auto-immune) diagnostiquée hors dépistage néonatal ou plus tardivement, il est très important d'en faire part au CRDN. Nous vous demandons donc de rapporter au CRDN toute hypothyroïdie non auto-immune diagnostiquée dans l'enfance, même si dépistage néonatal négatif.

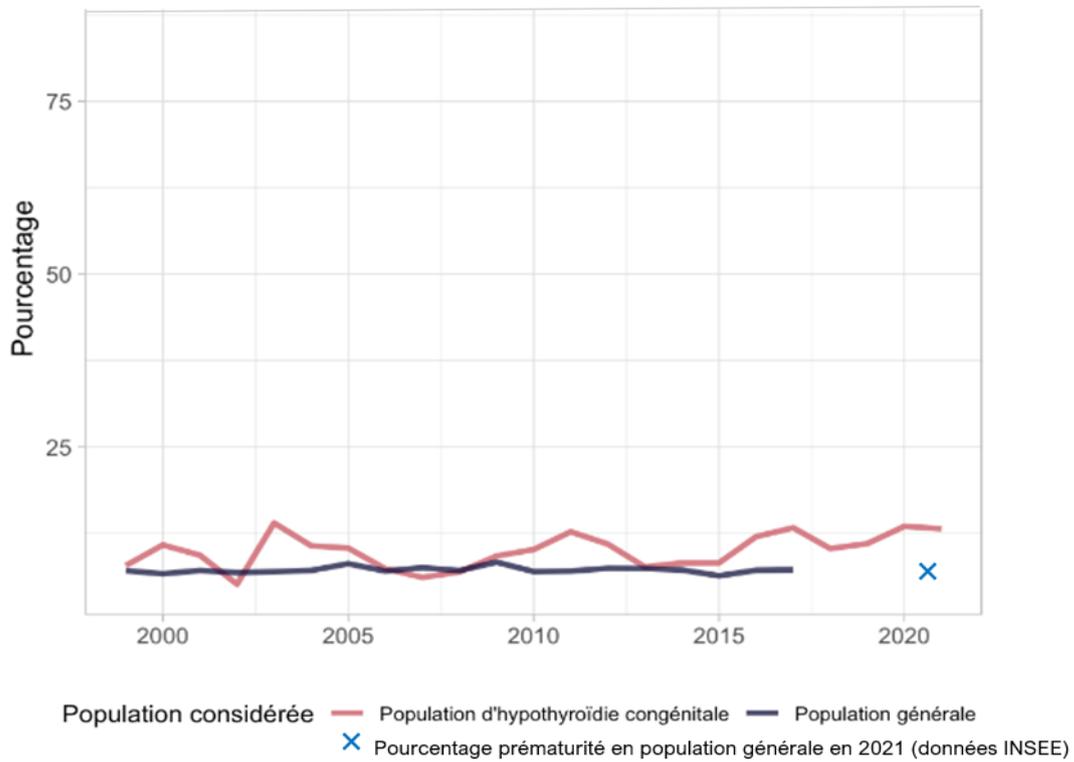
2 - Si la fiche ne permet pas de préciser un des aspects du diagnostic, veuillez faire des commentaires dans l'encart ci-dessous.



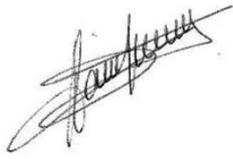
Annexe 3 - Comparaison de l'évolution temporelle du sex-ratio parmi les nourrissons atteints d'HC et ceux en population générale en France

Régions	Nb de tests réalisés	Cas d'HC détectés	Ectopie	Athyroïse	GEP	HyperTSHémie Transitoire	Fréquence HC (pour 10 000 naissances)
AUVERGNE RHONE-ALPES	3 660 467	1 167	477	262	362	66	3,188
BOURGOGNE FRANCHE-COMTE	1 349 989	496	195	77	196	28	3,674
BRETAGNE	1 519 183	546	246	109	172	19	3,594
CENTRE VAL DE LOIRE	1 150 939	351	197	64	79	11	3,050
GRAND EST	2 886 310	1 033	384	228	351	70	3,579
HAUTS DE FRANCE	3 563 276	1 391	512	209	456	214	3,904
ILE DE FRANCE	7 270 387	2 411	915	421	927	148	3,316
NORMANDIE	1 750 622	569	228	166	143	32	3,250
NOUVELLE AQUITAINE	1 831 906	630	195	97	204	134	3,439
OCCITANIE	2 696 048	699	266	166	210	57	2,593
PACA-CORSE	2 545 591	766	348	170	210	38	3,009
PAYS DE LA LOIRE	2 390 936	879	335	172	275	97	3,676

Annexe 4 - Détails des caractéristiques des cas d'HC, à l'échelle régionale, en France, de 1978 à 2021



Annexe 5 - Evolution du pourcentage de naissances prématurées, parmi les nourrissons atteints d'HC et ceux en population générale (données AUDIPOG 1999-2017), par années, en France, de 1999 à 2021



Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

PAULIAC Lucie

68 pages – 2 tableaux – 26 figures – 5 annexes

Résumé : L'hypothyroïdie congénitale (HC) est l'une des pathologies endocriniennes les plus fréquentes de l'enfant. D'après la littérature internationale, son incidence est en augmentation ces dernières années au profit des HC avec glande en place (GEP). Afin de confirmer les tendances observées, nous avons réalisé un état des lieux de l'incidence de l'HC. Nous avons également souhaité évaluer l'impact potentiel de certains facteurs sur l'évolution récente de son incidence.

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective nationale réalisée à partir des données du dépistage néonatal français de l'HC du 1er janvier 1978 au 31 décembre 2021.

Au total, 11 119 nourrissons atteints d'HC ont été inclus. Parmi eux, 2 177 (20 %) sont atteints d'HC avec athyréose, 4 334 (39 %) d'HC avec ectopie, 3675 (33 %) d'HC avec GEP et 933 (8 %) d'hyperTSHémies transitoires. Les nourrissons atteints d'HC sont majoritairement nés à terme avec un âge gestationnel médian de 39 SA (38-41 SA), un poids de naissance médian de 3 260 g (2 860 - 3 620 g) et de sexe féminin (63 %, n = 6 869). Dans les dysgénésies thyroïdiennes, le sex-ratio moyen est de 2,5 à la différence des HC avec GEP où il est de 1 avec une majorité de nouveau-nés prématurés et de faibles poids de naissance. De 1978 à 2021, l'incidence de l'HC globale est 1 / 2 980 avec une augmentation significative du taux d'incidence de 0,07 cas pour 10 000 naissances par année ($p < 0,01$ IC95 % [0,06 et 0,08]). Une augmentation significative du taux d'incidence des HC avec GEP avec une diminution des dysgénésies thyroïdiennes a été observée. Une corrélation statistiquement significative entre le CO, NO, NO₂ et les particules en suspension de diamètre inférieur à 10µm (PM10) et l'incidence de l'HC a été retrouvée. Aucun lien évident n'a été observé entre le sexe, le terme, la saison de naissance ou le faible poids de naissance et l'évolution récente de l'incidence de l'HC.

Cette étude confirme une augmentation significative de l'incidence de l'HC en France au profit des HC avec GEP. Nous avons également montré l'existence de phénotypes cliniques différents en fonction du sous-type d'HC. La réalisation d'études complémentaires est nécessaire afin d'approfondir les premiers résultats soulevés par notre étude et mieux comprendre l'évolution récente de son incidence.

Mots clés : Hypothyroïdie congénitale, dépistage néonatal, incidence, évolution

Jury :

Président du Jury : Professeure Delphine MITANCHEZ
Directrice de thèse : Docteure Diane DUFOUR
Membres du Jury : Docteure Caroline HASSELMANN
Docteure Laure CARNEIRO PEAUDECERF
Docteur Paul BREGEAUT

Date de soutenance : 29/09/2023