



HAL
open science

Etude de la qualité de vie à l'âge adulte et du devenir socio-professionnel de patients dépistés à la naissance pour une hypothyroïdie congénitale en Lorraine de 1979 à 1988, et comparaison aux données nationales

François Guerin

► To cite this version:

François Guerin. Etude de la qualité de vie à l'âge adulte et du devenir socio-professionnel de patients dépistés à la naissance pour une hypothyroïdie congénitale en Lorraine de 1979 à 1988, et comparaison aux données nationales. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01733774

HAL Id: hal-01733774

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733774>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

François GUERIN

Le 7 octobre 2011

**ETUDE DE LA QUALITÉ DE VIE À L'ÂGE ADULTE
ET DU DEVENIR SOCIO-PROFESSIONNEL DE PATIENTS DÉPISTÉS
À LA NAISSANCE POUR UNE HYPOTHYROÏDIE CONGÉNITALE
EN LORRAINE DE 1979 À 1988, ET COMPARAISON AUX DONNÉES NATIONALES**

Examineurs de la thèse :

M. B. LEHEUP	Professeur	Président
M. M. KLEIN	Professeur	Juge
M. C. SCHWEITZER	Professeur	Juge
Mme B. LEBON-LABICH	Docteur	Juge

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Asseseurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU Denise MONERET-VAUTRIN – Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL
Daniel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ – Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERRDOD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale Professeur associé
Alain AUBREGE Professeur associé
Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeur Simone GILGENKRANTZ
Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS Professeur Luc PICARD -
Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL – Professeur Jean-François STOLTZ Professeur Michel STRICKER -
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Colette VIDAILHET Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre Président du jury,

M. le Professeur Bruno LEHEUP

Professeur de Génétique

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites de présider ce jury. Nous sommes reconnaissants de votre disponibilité et des précieux conseils que vous nous avez apportés pour l'élaboration de ce travail.

Nous admirons votre rigueur et votre sens clinique dans la pratique quotidienne.

Nous vous exprimons ici notre reconnaissance et notre profond respect.

A notre Juge,

M. le Professeur Marc KLEIN

Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Nous sommes honorés que vous ayez accepté de juger ce travail.

Nous vous exprimons nos sincères remerciements et notre reconnaissance.

A notre Juge,

M. le Professeur Cyril SCHWEITZER

Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous apprécions vos conseils et votre convivialité au quotidien.

Soyez assuré de notre profonde estime.

A notre Juge,

Mme le Docteur Béatrice LEBON-LABICH

Docteur en Médecine

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Je garde un excellent souvenir du semestre passé à tes côtés. J'apprécie la rigueur de ta démarche dans la pratique de l'endocrinologie pédiatrique mais également ta disponibilité et ton humour.

Sois assurée de ma profonde estime et de toute mon amitié.

A ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail,

A M. le Docteur Dominique SERRA pour son travail de thèse réalisé en 1996 et aux données cliniques et biologiques précieusement conservées.

A M^{me} le Professeur Julianne LÉGER, Professeur de Pédiatrie, pour avoir accepté de nous confier et d'utiliser les informations recueillies via l'étude qu'elle mène au sein de l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant.

A M^{lle} le Docteur Elodie SPEYER, épidémiologiste, pour son infatigable dévouement (Pessah, Pentecôte, Ascension et Shabbat inclus).

A mes parents pour leur soutien durant ces années. Merci de m'avoir tant donné.

A Thibault, pour sa patience, sa compréhension mais aussi son nomadisme « surfo-professionnel » qui me laissera toujours rêveur, sans oublier ses talents culinaires. Merci Elodie de rendre sa vie si agréable (je te prie de ne pas le changer).

A mes grands-parents qui auraient apprécié ce moment.

Au reste de la famille qui se reconnaitra.

A Eric et Angie pour leur bienveillance, leur générosité sans borne, leur véritable Maison du Bonheur.

A Rémichon pour ses chemises qui m'habillent encore et toujours, sa classe naturelle, son swing légendaire, son humeur matinale et son incomparable beauté.

Au BHOG, one day I'll be one of yours.

A Magda and Gramps, aux Cohibas de Papi et au foie gras Manicot de Mamie.

A Loulou, Empem, Juliet, Anton-Forrest Gump, aux escaliers de Pontailac qui m'ont accueilli pour la rédaction du chapitre 6.9, toute cette jolie famille.

Aux amis de Poitiers, Céline, Benoît et leurs deux petits, Thomas, Nife, Edwige, Céline, Rémi et Steph, Marie, Béné, Antoine, Valérie, Kévin, J-B, Simon et les autres.

A Pierre, First 7.5 ou pas, on l'aura ce monocoque.

Aux amis de la place Stan, Marie la Carotte et Cyril le Miel, Antoine le mec le plus drôle de la Terre, Hélène mon mentor et Florent le ranger de l'Espace, Julie et Clém' les oufs, Vlad', Amélie, Guylnar, Claire, Cécile, Perrine W, Matthieu, Alice et Loïse, les consoeurs de diabéto (Perrine A, Camille et Cécile), Carole, Amandine et tous les autres.

Aux amis de Paris, Coraline pour ses heures de baby-sitting auprès de ma petite, Romain, Ingrid qui illumina souvent nos longues soirées d'hiver à Nancy et leur 46,XX ou 46,XY, Loïc, Clotilde, Cécile V. et Cécile R., Bertrand.

Aux amis de Melbourne, Alexia et Grég' pour les futures vacances.

A Sarah, pour le bonheur passé et à venir, pour cette petite chose que tu es la seule à détenir et qui fait toute la différence.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	19
INTRODUCTION	20
1. STRATÉGIES DU DÉPISTAGE.....	22
1.1. HISTORIQUE ET JUSTIFICATION DU DÉPISTAGE.....	22
1.2. MODALITÉS DU DÉPISTAGE	23
1.3. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS	24
1.3.1. Etiologies de l’hypothyroïdie congénitale.....	24
1.3.2. Démarche diagnostique	25
1.3.3. Suivi à long terme.....	27
2. DONNÉES DE LA LITTÉRATURE.....	28
2.1. DONNÉES CLINIQUES ET PARA-CLINIQUES PRÉCOCES	28
2.1.1. L’âge osseux.....	28
2.1.2. Troubles auditifs et fonctions vestibulaires.....	29
2.2. MARQUEURS CLINIQUES ET PARA-CLINIQUES A MOYEN TERME.....	30
2.2.1. Croissance staturo-pondérale	30
2.2.2. Profil métabolique et lipidique	32
2.2.3. Développement psychomoteur	32
2.2.4. Scolarité.....	35
3. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	37
3.1. SCHÉMA DE L’ÉTUDE	37
3.2. POPULATION DE L’ÉTUDE.....	37
3.3. VARIABLES ET MODALITÉS.....	38
3.3.1. Données néonatales et infantiles	38
3.3.2. Données à long terme	38
3.4. STATISTIQUES UTILISÉES.....	40
4. RÉSULTATS DE LA SOUS-SÉRIE LORRAINE EXTRAITS DES DONNÉES NATIONALES	41
4.1. DONNÉES NÉONATALES DES PARTICIPANTS AU QUESTIONNAIRE ET DES NON-PARTICIPANTS	41
4.2. CARACTÉRISTIQUES ADULTES DES PATIENTS PARTICIPANTS	43
4.2.1. Compliance thérapeutique à l’âge adulte	43
4.2.2. Comorbidités	43
4.2.3. Troubles visuels.....	43
4.2.4. Croissance staturale.....	44
4.2.5. Situation socio-professionnelle	44
4.2.6. Qualité de vie.....	45
4.3. INFLUNCE DES DONNÉES NÉONATALES SUR LA QUALITÉ DE VIE	46
4.3.1. Le sexe du patient.....	46

4.3.2. L'étiologie de l'hypothyroïdie congénitale	46
4.3.3. Le retard de maturation osseuse à un an de vie	47
4.3.4. Les taux hormonaux pré-thérapeutiques	47
4.3.5. Dose de traitement et délai de normalisation de la TSH	49
4.4. INFLUENCE DES DONNÉES NÉONATALES SUR LES COMORBIDITÉS	49
4.5. INFLUENCE DES DONNÉES NÉONATALES SUR LA RÉUSSITE SCOLAIRE	50
4.6. INFLUENCE DE L'IMC OU D'UN DÉFICIT SENSORIEL SUR LA QUALITÉ DE VIE	50
4.7. INFLUENCE DU LIEU DE VIE SUR LA QUALITÉ DE VIE.....	51
4.8. INFLUENCE DE LA CATÉGORIE SOCIO-PROFESSIONNELLE DES PARENTS OU DU SUJET SUR LA QUALITÉ DE VIE.....	51
5. CONFRONTATION DES PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA SOUS-SÉRIE LORRAINE À CEUX DE L'ÉTUDE NATIONALE.....	52
5.1. LA QUALITÉ DE VIE.....	52
5.2. LA RÉUSSITE SCOLAIRE.....	54
5.3. LES COMORBIDITÉS	55
5.4. LE TYPE D'ACTIVITÉ PROFESSIONNELLE DU SUJET.....	56
5.5. LE LIEU DE VIE	57
5.6. LA CATÉGORIE SOCIO-PROFESSIONNELLE DES PARENTS	58
6. DISCUSSION.....	60
6.1. RAPPELS DES PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA SOUS-SÉRIE LORRAINE	60
6.2. COMPARAISON À L'ÉTUDE DE LÉGER ET AL.....	61
6.3. DONNÉES PUBLIÉES SUR LA QUALITÉ DE VIE	63
6.4. DONNÉES PUBLIÉES SUR LA RÉUSSITE SCOLAIRE ET L'ÉVOLUTION SOCIO-PROFESSIONNELLE	64
6.5. DONNÉES PUBLIÉES SUR LA CROISSANCE STATURO-PONDÉRALE	67
6.6. DONNÉES PUBLIÉES SUR LES MALADIES CHRONIQUES	67
6.7. DONNÉES PUBLIÉES SUR LA TRANSITION ADOLESCENT-ADULTE	68
6.8. MALADIE CHRONIQUE ET ÉVOLUTION NEURO-COMPORTEMENTALE À L'ÂGE ADULTE	70
6.9. INTÉRÊTS ET LIMITES DE NOTRE ÉTUDE.....	71
CONCLUSION.....	75
ANNEXES	76
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	83
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	84

LISTE DES ABREVIATIONS

AFDPHE :	Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant
Ac anti-TPO :	Anticorps anti-Thyroperoxydase
Ac anti-Tg :	Anticorps anti-thyroglobuline
BEPC :	Brevet d'Etudes du Premier Cycle du second degré
CIA :	Communication Inter-Auriculaire
GFEHC :	Groupe Français d'Etude de l'Hypothyroïdie Congénitale
HDL-C :	High Density Lipoprotein Cholesterol
HRQoL :	Health Related Quality of Life
IMC :	Indice de Masse Corporel
LDL-C :	Low Density Lipoprotein Cholesterol
MOSF-36 :	Medical Outcome Study Short Form 36
QD :	Quotient de Développement
QI :	Quotient Intellectuel
QP :	Quotient de Performance
QV :	Quotient Verbal
TBG :	Thyroid Binding Globulin
TRH :	Thyrotropin Releasing Hormone
TSH :	Thyréostimuline
T3L :	Triiodothyronine libre
T4 :	Thyroxine
T4L :	Thyroxine libre
Tc^{99m} :	Technétium 99 médical
WHOQoL :	World Health Organization Quality of Life

INTRODUCTION

Le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale est un acte de prévention généralisé depuis 1978-1979 en France métropolitaine et réalisé actuellement chez tous les nouveau-nés à J 3 de vie. Ce dépistage est systématique au même titre que celui de l'hyperplasie congénitale des surrénales, de la phénylcétonurie et de la mucoviscidose. Ce dernier a d'ailleurs la particularité d'être réalisé après recueil du consentement écrit des parents du fait de l'outil génétique moléculaire nécessaire pour sa réalisation.

L'hypothyroïdie congénitale, maladie d'une particulière gravité en l'absence de traitement, a vu son pronostic amélioré au fil du temps grâce notamment à la systématisation du dépistage, l'utilisation d'hormones thyroïdiennes substitutives synthétiques et la création de bases de données nationales permettant d'obtenir un suivi longitudinal des enfants et ainsi comparer la prise en charge et les pratiques. Celles-ci se sont vues modifiées en France mais également au niveau international sous l'égide de groupes de recherche tel que l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. L'âge de mise en route du traitement, autrefois tardif, a ainsi été avancé aux premières semaines de vie. Le choix des doses de traitement a été fixé au plan international de manière à obtenir une harmonisation des pratiques ainsi qu'une optimisation des résultats de l'hormonothérapie sur le développement des enfants malades.

L'intérêt d'un tel dépistage est désormais établi en terme de bénéfice pour l'enfant. Les données scientifiques sont multiples quant à l'amélioration de leur pronostic en de nombreux points (croissance staturo-pondérale, développement psychomoteur...). Les données sont en revanche peu nombreuses en ce qui concerne le devenir à long terme de ces enfants en particulier à l'âge adulte. Notre travail s'intègre dans une démarche observationnelle d'évaluation des pratiques. Elle reflète l'un des intérêts propres de la Pédiatrie, à savoir dépister ou diagnostiquer une affection afin de la traiter et ainsi améliorer le pronostic et l'avenir à long terme du patient.

L'objectif principal de notre travail est d'analyser le devenir à l'âge adulte des sujets traités pour hypothyroïdie congénitale depuis la période néonatale, dépistés en Lorraine entre 1978 et 1988 et suivis durant leurs premières années de vie au CHU de Nancy. De manière plus spécifique, l'étude a pour objectif d'évaluer la qualité de vie, l'état de santé et l'insertion professionnelle de ces sujets. Nous utilisons pour ce faire les données régionales extraites de l'étude de Léger et al. publiée en juin 2011 qui s'intéressait au devenir des patients mais à l'échelle nationale [1].

Les objectifs secondaires sont de rechercher les facteurs prédictifs néonataux modifiant la qualité de vie des sujets adultes et de comparer les résultats de l'échantillon de population lorrain à ceux de la population nationale dépistée et traitée pour hypothyroïdie congénitale durant la même période (en utilisant les données de Léger et al.). L'enjeu est de déterminer si l'échantillon lorrain est représentatif de la population nationale ou bien s'il s'en distingue par certaines caractéristiques.

1. STRATÉGIES DU DÉPISTAGE

1.1. HISTORIQUE ET JUSTIFICATION DU DÉPISTAGE

L'hypothyroïdie congénitale est caractérisée par un défaut de fonctionnement de la glande thyroïde avec une production insuffisante d'hormones thyroïdiennes conduisant à de graves séquelles en l'absence de traitement.

En 1893, Osler décrivait des cas qu'il appelait « crétins » et suggérait qu'une déficience en hormones thyroïdiennes était à l'origine de ce syndrome.

La prévalence de l'affection étant d'environ 1 sur 3500 naissances en France, il s'agissait de la principale cause de retard mental évitable [2].

Selon Pierson [3], 60% des enfants souffrant d'hypothyroïdie congénitale étaient considérés comme mentalement normaux ou subnormaux, 25% étaient déficients légers et 15% restaient « arriérés profonds ». Le Quotient Intellectuel (QI) moyen des enfants était de 76 [4]. En plus du QI abaissé, des déficits dans le contrôle des mouvements fins et des difficultés d'apprentissage ainsi qu'un déficit de croissance staturo-pondéral étaient retrouvés [5]. L'absence de spécificité des signes cliniques et leur caractère non obligatoire entraînait souvent un diagnostic tardif : seulement 10% était diagnostiqué durant le premier mois de vie, 35% dans les trois mois, 70% dans la première année et 100% dans les trois premières années [6, 7]. Dans le début des années 1970, différentes études ont montré l'importance d'un traitement précoce dans les premières semaines de vie [8, 9].

En 1973, Dussault et Laberge [10] au Canada mettent au point le dosage de la thyroxine plasmatique par méthode radio-immunologique sur éluat de sang séché, déjà utilisé pour le dépistage de la phénylcétonurie. Un an plus tard, Delange et al. [11] propose en France le dosage de la thyroïdostimuline (TSH) à cinq jours de vie comme procédure de dépistage de l'hypothyroïdie congénitale.

Depuis 1979, le dépistage est réalisé chez tous les nouveau-nés de façon systématique dans le but d'améliorer le pronostic à long terme [12]. Il répond parfaitement aux critères d'une action de masse comme l'indique Pierson [13] : affection dont la cause est connue et accessible à un traitement efficace, méthode de détection spécifique et sensible, système de screening applicable à la masse des nouveaux-nés et coût de revient compatible avec les moyens de la nation.

1.2. MODALITÉS DU DÉPISTAGE

Le dépistage est depuis une trentaine d'années centralisé, organisé par régions, groupé avec les autres dépistages néonataux et effectué au quatrième jour de vie. Il est régi par les associations régionales dont l'activité est coordonnée par l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant.

Il repose sur le dosage de la TSH sur papier buvard sur lequel sont disposées des gouttes de sang du nouveau-né par prélèvement capillaire au talon. Il s'agit d'une méthode d'immunofluorimétrie (Time-Resolved fluoroimmunoassay TR-FIA) qui utilise les trousses commerciales DELFIA de l'entreprise Perkin Elmer®. Le dosage est effectué sur deux pastilles prélevées à l'emporte-pièce. La spécificité est excellente, de l'ordre de 99% [14, 15], en revanche la sensibilité est légèrement moins bonne (97,5%) car cette méthode ne permet pas de dépister les hypothyroïdies secondaires ou tertiaires pour lesquelles les concentrations sériques de TSH sont normales ou basses à la naissance (insuffisance en Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) ou en TSH). Dans une étude de Dussault et al. [16], deux cas d'hypothyroïdie congénitale n'auraient pas été dépistés par cette méthode au Québec (sur les 93000 enfants testés) alors qu'ils l'auraient été par le dosage de la thyroxine libre (T4L). Les déficits en Thyroid Binding Globulin (TBG) ne peuvent pas non plus être dépistés mais ceux-ci sont très rares (1/20000 naissances) et ne s'accompagnent que très rarement d'un déficit thyroïdien [17].

Le dosage de la T4L, non utilisée en France, permet d'identifier les déficits en TBG, les hypothyroïdies centrales (1/50000 naissances) ainsi que les hyperthyroxinémies (1/30000). Lorsqu'il est couplé au dosage de la TSH, il permet d'améliorer les résultats statistiques du dépistage [15] mais avec un coût plus important.

Le nombre de faux positifs, extrêmement faible, peut être lié à une forme transitoire, une carence iodée modérée, une prématurité ou à une erreur de dosage. Quelques cas de faux négatifs (1/100000) ont été rapportés [18], incitant à surveiller les signes cliniques pouvant faire suspecter le diagnostic et demander un dosage hormonal en cas de doute.

1.3. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

1.3.1. Etiologies de l'hypothyroïdie congénitale

L'hypothyroïdie congénitale permanente a plusieurs origines : il peut s'agir d'une anomalie du développement de la glande thyroïdienne dite dysgénésie thyroïdienne (85% des cas) par anomalie de la migration glandulaire durant le développement embryonnaire (ectopie soit 75% des cas) ou par agénésie de la glande (athyréose soit 20% des cas) voire par hypoplasie d'une glande orthotopique ou héli agénésie. Les 15% restant sont représentés par les troubles de l'hormonosynthèse et le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Les résultats obtenus sur éluats sur papier buvard n'ont pas de valeur diagnostique. Les valeurs sont au minimum semi-quantitatives et aident à l'identification des individus potentiellement atteints d'une hypothyroïdie congénitale. Tout résultat anormal doit être confirmé par des dosages veineux thyroïdiens sériques quantitatifs.

Le dépistage permet le diagnostic des hypothyroïdies permanentes mais également des formes transitoires. Celles-ci ont une origine environnementale ou iatrogénique. La carence en iode demeure une cause sévère transitoire surtout chez le prématuré [19]. L'utilisation d'agents antiseptiques iodés lors de l'accouchement peut entraîner une surcharge iodée responsable d'une hypothyroïdie transitoire également dépistée par le dosage de la TSH.

1.3.2. Démarche diagnostique

Les recommandations pour le dépistage ont été publiées par l'Académie Américaine de Pédiatrie en 1993, par la Société Européenne d'Endocrinologie Pédiatrique en 1993 et mises à jour en 1999 [20, 21, 22].

En France, un taux de TSH < 15 mUI/L est considéré comme normal : aucun suivi complémentaire n'est effectué. Si le taux est compris entre 15 et 30 mUI/L, un second prélèvement est réalisé. En cas de TSH ≥ 10 mUI/L lors de ce prélèvement, l'enfant et ses parents sont convoqués dans un centre référent pour mise en œuvre de la démarche de diagnostic positif et étiologique. Il en est de même en cas de TSH initiale ≥ 30 mUI/L.

La consultation en milieu spécialisé permet la réalisation d'un examen clinique et d'exams complémentaires biologiques et iconographiques. L'examen clinique du nouveau-né a pour but la recherche de signes évocateurs d'une hypothyroïdie congénitale : fontanelle postérieure supérieure à 5 millimètres de diamètre, hernie ombilicale, ictère prolongé, constipation, marbrures, macroglossie, somnolence, hypotonie.

Le contrôle biologique est effectué via les dosages de la TSH, la T4L, la triiodothyronine libre (T3L), les anticorps antithyroïdiens (Ac anti-TPO, anti Tg) chez l'enfant et chez sa mère ainsi que celui de la thyroglobuline chez l'enfant.

En pratique, sont réalisées également des radiographies du genou de face à la recherche des points d'ossification épiphysaire fémoral inférieur et tibial supérieur. En cas d'absence ou de surface inférieure à 10 mm², cela témoigne du caractère ancien et sévère de l'hypothyroïdie congénitale à l'origine du retard de maturation squelettique [23]. Il existe, en effet, une redistribution métabolique hormonale in utero avec désiodation cérébrale conduisant à la protection de l'encéphale sans protection périphérique en particulier du tissu osseux.

De plus, afin de préciser l'étiologie de l'hypothyroïdie, une scintigraphie au Tc^{99m} ainsi qu'une échographie thyroïdienne sont pratiquées permettant de déterminer la présence, la localisation et la taille du tissu thyroïdien. L'association des deux techniques d'imagerie est démontrée.

En effet, la scintigraphie demeure l'examen de référence pour détecter l'hypothyroïdie de l'enfant avec une sensibilité de 91,7% mais ne permet pas d'analyser la taille ou la morphologie de la glande. Ainsi, elle est peu contributive en cas d'utilisation périnatale d'agents antiseptiques iodés, de dégénérescence kystique glandulaire ou lorsqu'il existe des auto-anticorps d'origine maternelle [24].

L'échographie permet donc de voir une glande thyroïde non fonctionnelle, invisible par méthode radio-immunologique. Couplée au doppler couleur, les performances diagnostiques en cas d'ectopie sont améliorées et bien supérieures à celles d'une IRM cervicale par exemple comme l'a montré Ohnishi et al.. La sensibilité est de 90% en mode écho-doppler alors qu'elle est de 70% en cas d'échographie simple ou d'IRM [25]. Elle reste un examen dépendant de l'expérience du radiologue. L'utilisation d'une technique appropriée par un échographiste ayant une très bonne connaissance de l'anatomie cervicale et de la base de langue permet une détection des thyroïdes ectopiques dans 100% des cas [26].

1.3.3. Suivi à long terme

Les nourrissons et enfants diagnostiqués porteurs d'une hypothyroïdie congénitale doivent être surveillés fréquemment pendant les premières années de vie en utilisant la TSH comme marqueur primaire de suivi et la T4L comme marqueur secondaire. L'objectif est de normaliser avant 15 jours la TSH (< 10 mUI/L) et d'obtenir un taux de T4L dans la moitié supérieure de la norme de référence pour l'âge [20].

Les doses de traitement de T4L per os sont débutées entre 10 et 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ avec un suivi des hormones thyroïdiennes tous les 1 à 2 mois pendant les six premiers mois dès que la TSH est normalisée [21] puis tous les 3 à 4 mois de l'âge de 6 mois à 3 ans puis de façon semestrielle ou annuelle. Le suivi est à la fois clinique et biologique.

2. DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les données de la littérature portant sur le devenir adulte des sujets dépistés en période néonatale d'une hypothyroïdie congénitale sont encore peu nombreuses du fait de l'introduction relativement récente du dépistage néonatal.

Celles relatives aux troubles initiaux liées à l'hypothyroïdie sont désormais bien établies (retard d'âge osseux, déficit auditif...). Certaines atteintes cliniques liées au déficit hormonal in utero sont associées à un plus mauvais pronostic neuro-développemental. Les données sensorielles sont, quant à elles, mal décrites dans la population adulte.

Les données intermédiaires, c'est-à-dire celles concernant les enfants et les adolescents, sont également bien connues en particulier les éléments du développement psychomoteur, la scolarité et l'évolution staturo-pondérale.

2.1. DONNÉES CLINIQUES ET PARA-CLINIQUES PRÉCOCES

2.1.1. L'âge osseux

Le retard de maturation osseuse, qui permet d'apprécier l'ancienneté du retentissement de la pathologie thyroïdienne sur le parenchyme osseux, est une condition initiale reconnue comme défavorable au développement de l'enfant.

Ainsi, pour Glorieux et al. [27], les résultats aux tests d'évaluation psychomotrice des enfants qui n'avaient aucun point d'ossification ou dont les surfaces osseuses se trouvaient inférieures ou égales à 0,05 cm² étaient nettement inférieurs aux autres enfants.

De même, pour Toutblanc et al. [28], la présence de deux points d'ossification améliorerait de façon significative le quotient de développement et le quotient intellectuel à l'âge de 4 ou de 7 ans.

Worsniewska et al. [29] décrivait que le retard de maturation osseux était prédictif d'une baisse du quotient de développement à l'âge d'un an, sans lien avec les différentes variables de traitement.

2.1.2. Troubles auditifs et fonctions vestibulaires

Il est connu depuis 1979 avec Meyerhoff et al. [30] que l'hypothyroïdie congénitale est responsable de changements au-niveau des organes de Corti induisant des anomalies de la fonction vestibulaire ainsi que des troubles de l'audition. François décrivait chez 45 enfants que le seuil d'audition pour des fréquences de conversation n'était pas différent de celui du groupe contrôle. Ce seuil demeurait indépendant de l'âge de début de traitement.

Pour Perazzini et al. [31], il n'existait pas de différence significative au-niveau des oto-émissions acoustiques entre 29 nouveau-nés porteurs d'une hypothyroïdie congénitale et 69 nouveau-nés sains de moins d'un mois avant la mise en route du traitement.

En revanche, pour Bellman et al. [32], le seuil d'audition était diminué de 15 décibels pour la population des 38 enfants testés, ce qui pouvait engendrer un handicap dans la communication orale. De plus, il notait l'existence de légères anomalies de la fonction vestibulaire.

Une approche physiopathologique a été avancée par l'étude d'Oerbeck et al. [33] dans laquelle il a été réalisé une analyse des Potentiels Evoqués Auditifs, en particulier l'onde P3 qui est utilisée comme marqueur des fonctions cognitives globales dans les études neuro-comportementales. Le délai de mise en route du traitement était le seul facteur modifiant ce paramètre. Ainsi, l'amplitude et le temps de latence de cette onde se trouvaient allongés lorsque le traitement avait été débuté après 17,5 jours. Le processus auditif pouvait, selon les auteurs, être détérioré entraînant de ce fait une altération cognitive.

L'étude de Gauchard et al. [34] étudiait le lien entre l'âge de normalisation de la TSH (avant ou après 3 mois) et le contrôle postural. Les dysfonctions vestibulaires (témoignant d'une atteinte neurosensorielle afférente) et vestibulo-cochléaires (en lien avec l'intégration centrale de l'information) étaient plus importantes en cas de normalisation tardive de la TSH. Il n'existait pas de lien avec l'étiologie ou la sévérité initiale de l'hypothyroïdie. Une normalisation rapide du taux de TSH permet donc d'améliorer le pronostic neurosensoriel.

2.2. MARQUEURS CLINIQUES ET PARA-CLINIQUES À MOYEN TERME

2.2.1. Croissance staturo-pondérale

La taille finale est dans la plupart des études conforme voire supérieure à la taille cible parentale. L'évolution du poids est quant à elle marquée par des modifications dans le délai de survenue du rebond d'adiposité, entraînant une inflation pondérale à l'âge adulte.

Ainsi, Salerno et al. [35] rapportait chez 55 adultes italiens une taille finale supérieure à la taille cible ($p=0,03$) dans les deux sexes. La taille finale se trouvait dans les normes du pays, sans lien avec l'étiologie de l'hypothyroïdie.

Il en était de même pour une étude menée par Delvecchio et al. [36] auprès de 85 adultes pour qui la taille finale était supérieure à la taille cible ($p < 0,05$).

Adachi et al. [37] observait les mêmes résultats sur une population de 27 patients pour qui la taille obtenue correspondait à la taille cible et ce, dans les deux sexes ($p < 0,008$).

Enfin, Bain et al. [38] relatait l'absence de différence significative entre taille cible et taille atteinte pour les garçons ($p = 0,01$) et les filles ($p = 0,0001$). La taille atteinte était supérieure à la taille cible ($p = 0,014$) en cas de précocité de mise en place du traitement (24j vs 42j). Ces données étaient indépendantes de l'étiologie de la dysthyroïdie et du milieu socio-économique.

Il est admis, dans la population générale, qu'un rebond d'adiposité précoce est prédictif d'obésité à l'âge adulte. Ainsi, Wong et al. [39] a montré chez 53 patients anglais que ce facteur était associé à un risque d'obésité à dix ans ($p = 0,01$) sans relation entre la date du rebond et le taux initial d'hormones thyroïdiennes ou le délai pour normaliser la TSH. En effet, ce rebond d'adiposité avait lieu avant 37 mois chez 37,7% des enfants hypothyroïdiens vs 4,5% des enfants non malades ($p < 0,0001$) et avant 49 mois chez 54,7% des malades vs 21,4% des enfants sains ($p < 0,0001$).

L'étude de Livadas et al. [40] montrait quant à elle que l'Indice de Masse Corporelle (IMC) était augmenté durant la première année de vie chez les enfants malades puis se normalisait durant l'adolescence. Les fluctuations de l'IMC, notamment le rebond d'adiposité précoce, ne se trouvaient pas modifiées par rapport à une population d'enfants sains.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine des variations pondérales chez les hypothyroïdiens congénitaux traités ne sont pas totalement élucidés. L'implication d'hormones telles que la leptine et la ghreline rentrant en jeu dans la balance énergétique et le comportement alimentaire avait été avancée mais les données sont contradictoires [41, 42].

2.2.2. Profil métabolique lipidique

Les hormones thyroïdiennes sont impliquées dans la balance énergétique mais peu de données sont recensées à propos du métabolisme lipidique chez les patients avec hypothyroïdie congénitale.

Chez l'adulte hypothyroïdien, le profil lipidique est perturbé. Comme Duntas et al. [43] l'a montré, les taux de cholestérol total, de Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-cholesterol) et d'Apolipoprotéine B étaient augmentés. Les hormones thyroïdiennes influençaient l'activité des lipases hépatiques induisant en cas d'hypothyroïdie une augmentation des LDL et donc une majoration du risque cardiovasculaire. La normalisation du taux de LT-4 permettait de normaliser le bilan lipidique (avec néanmoins des variations individuelles importantes).

Chez l'enfant, les résultats sont moins clairs. Asami et al. [41] avait d'abord montré que le traitement par L-Thyroxine permettait après deux mois de diminuer le taux d'Apolipoprotéine-A1 (reflet du taux d'High Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-cholesterol)).

En 2001, il avait ensuite décrit que les hormones thyroïdiennes ne jouaient pas un rôle majeur dans le métabolisme lipidique des nouveau-nés. Pour ce faire, il comparait les taux d'acides gras libres (reflet de la lipolyse et donc de l'homéostasie) avant le traitement par LT-4 et deux mois après début de celui-ci chez 55 nouveaux-nés porteurs d'une hypothyroïdie congénitale à 29 sujets normaux. Ces taux augmentaient après traitement mais sans différence significative entre les populations [44].

L'intérêt du suivi des marqueurs lipidiques dans les premières années de vie n'est donc pas encore établi.

2.2.3. Développement psychomoteur

Le développement psychomoteur des enfants était l'un des enjeux de la systématisation du dépistage. La réussite scolaire se trouve étroitement liée aux performances psychomotrices. Les publications ont montré que le développement psychomoteur est dépendant de différents éléments.

Tout d'abord, le délai de mise en route du traitement comme l'avait montré Klein et al. [45] en 1973 est un facteur important. Il rapportait que le quotient intellectuel à 5 ans était de 89 si le traitement était débuté avant trois mois et chutait à 70 en cas de début entre trois et cinq mois. Il atteignait 54 si le traitement débutait après sept mois.

La relation avec la dose de L Thyroxine a également été étudiée. Bongers-Schokking et al. [46] a comparé le développement de 66 enfants via le Bayley test selon le délai de mise en route du traitement (avant ou après 13 jours) et la dose initiale (inférieure ou supérieure à 9,5 µg/kg/j). Le traitement optimal consistait à administrer une forte dose (inférieure à 9,5 µg/kg/j) rapidement en maintenant le taux de LT4 dans les valeurs normales hautes durant la première année.

La dose de traitement élevée initialement est désormais admise, à savoir entre 10 et 15 µg/kg/j, mais certaines publications ont avancé un rôle délétère de celle-ci. Ainsi, Rovet et al. [47] en 1995 a réalisé une étude rétrospective sur 94 enfants hypothyroïdiens âgés de 7 et 8 ans en comparant les effets d'une dose faible (inférieure à 7,8 µg/kg/j) à ceux d'une forte dose (supérieure à 7,8 µg/kg/j). Une dose initiale de traitement élevée permettait d'améliorer le QI, le Quotient Verbal (QV) ainsi que les tests de mémoire (tests de Mc Carthy) ainsi que les capacités arithmétiques. En revanche, il existait une accentuation des troubles du comportement (anxiété, dépression), de l'isolement social ainsi qu'une baisse de la concentration. La majoration des troubles du comportement était observée en cas de traitement débuté à plus de 10 µg/kg/j. Rovet et al. concluait en définissant une dose optimale située entre 7,5 µg/kg/j suffisante.

Enfin, Tillotson et al. [48] décrivait chez 361 enfants âgés de 5 ans l'importance du taux de T4 initial. En cas de T4 totale < 3,3 µg/dL, il existait une baisse de 10 points de QI (soit une augmentation d'un facteur 4 du risque d'éducation en milieu adapté). L'influence des éléments prénataux sur le développement cérébral était prépondérante : le transfert d'hormones maternelles vers le fœtus n'est pas suffisant en cas d'hypothyroïdie sévère.

L'analyse de ces critères de développement était encourageante durant les premières années du dépistage. Toublanc et al. [28] montrait en 1990, dans une population d'enfants suivie de l'âge de 6 mois à 7 ans pour qui la TSH était normalisée avant 6 mois, que le Quotient de Développement (QD) et le Quotient Verbal (QV) ne se trouvaient pas statistiquement différents de ceux de la population générale (après appariement au niveau socio-économique). Certains facteurs post-nataux tels que les taux de T4 à 4 ans ($p < 0,05$) et 7 ans ($p < 0,025$), le niveau socio-économique familial ($p < 0,005$) ainsi que la qualité des contrôles hormonaux durant la première année (définie par l'existence de sur ou sous-dosages de T4 et TSH, $p < 0,025$) étaient prépondérants dans le devenir mental.

Rochiccioli et al. [49] avait analysé les quotients de développement de 35 enfants depuis leur naissance jusqu'à l'âge de cinq ans. Leurs QD étaient considérées comme normales. En étudiant les résultats d'enfant âgés de six à huit ans, les résultats se trouvaient également dans les limites de la normale.

En revanche, les résultats se trouvent différents lorsque les études portent sur des patients adultes.

Ainsi, Kempers et al. [50] comparait 70 sujets hypothyroïdiens à une population d'adolescents sains. La thérapeutique avait été débutée à 28 jours de vie. Le QI était diminué chez les malades, aussi bien le Quotient Verbal ($p = 0,042$) que le Quotient de Performance ($p = 0,012$). Plus l'hypothyroïdie était sévère, plus la différence de QI était importante : le QI full scale passait de 101,3 lorsque la T4 initiale est de 7,6 $\mu\text{g/dL}$ à 91,3 lorsque celle-ci se situait à 1,1 $\mu\text{g/dL}$. Par ailleurs, l'hypothyroïdie entraînait plus de troubles moteurs ($p < 0,001$) selon l'échelle de Movement Assessment Battery for Children notamment au-niveau de l'habileté avec une balle et de la dextérité. La sévérité de l'hypothyroïdie influençait donc le pronostic cognitif et neuromoteur à long terme.

Oerbeck et al. [51] relatait pour 41 jeunes adultes norvégiens une baisse de QI significative ($p = 0,002$), des troubles de la motricité ($p < 0,005$), des difficultés arithmétiques (selon le Wechsler subtest, $p = 0,001$) ainsi que des anomalies dans le

langage (étudié via le Boston Naming Test, $p=0,011$). La sévérité de l'hypothyroïdie, liée à la concentration en T4 initiale, était corrélée aux résultats des tests moteurs.

Enfin, dans une étude de Dimitropoulos et al. [52], il existait une baisse de QI ($p=0,03$) même si l'enfant avait été traité à forte dose ($14,7 \mu\text{g/kg/j}$) et que le traitement avait été optimal durant l'enfance. Cela était particulièrement vrai en cas d'athyréose et de milieu socio-économique défavorable.

Les résultats semblaient donc encourageants à court terme mais les analyses récentes objectivent, chez des patients plus âgés, des différences dans le développement psychomoteur par rapport à la population générale.

2.2.4. Scolarité

Les performances scolaires des patients atteints d'hypothyroïdie congénitale sont trouvées souvent inférieures à celles d'une population de référence d'enfants non malades.

Ainsi, Rochiccioli et al. [53] observait sur 40 enfants ayant terminé leur scolarité en primaire que leurs résultats étaient identiques à la population contrôle aux tests de français mais significativement inférieurs en mathématique. Le taux de redoublement était de 20% (vs 12,5% dans la population non malade). Les facteurs prédictifs étaient : l'athyréose, un taux de T4 basse à la naissance, un retard de maturation osseuse ainsi qu'un milieu socio-économique défavorable.

Dans une étude de Léger et al. [54] chez 682 enfants âgés de plus de onze ans, les mêmes facteurs prédictifs étaient retrouvés. Il existait une majoration du risque de retard scolaire (définie par un retard d'entrée en classe de 6^{ème}) en cas d'athyréose, de retard de maturation osseuse (correspondant à l'absence de deux points d'ossification du genou au moment du diagnostic), d'une concentration en T4 initiale $\leq 53 \text{ nmol/L}$ ou de retard de normalisation de la TSH (anormale après 15 jours de traitement). Ces résultats étaient obtenus après ajustement au sexe et à la catégorie socio-professionnelle des parents. Il

n'existait pas de lien avec la date de mise en route du traitement. En revanche, la présence d'épisodes récurrents d'hypothyroïdie (TSH \geq 15 mUI/L) plus de quatre fois en six mois demeurait un facteur aggravant.

Pour Lecointre et al. [55], le taux de réussite au Brevet d'Etudes du Premier Cycle du second degré (BEPC) et au Baccalauréat se trouvait inférieur à celui de la population de référence de l'académie d'origine des patients (Haute-Normandie, 70 vs 77,4% et 60 vs 76%) mais ce résultat était à pondérer par le faible effectif de la cohorte étudiée (n=26) ainsi que le niveau d'instruction parental.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES

3.1. SCHÉMA DE L'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, unicentrique portant sur les enfants dépistés en Lorraine pour une hypothyroïdie congénitale de 1979 à 1988, soit pendant les dix premières années du dépistage systématique.

Nous avons utilisé les données néonatales et infantiles recueillies lors d'un travail de thèse en 1996 [56] associées à celles obtenues par l'AFDPHE via un questionnaire portant sur l'état de santé et la qualité de vie des patients plusieurs années après le diagnostic. Ce questionnaire a été adressé par voie postale aux malades entre janvier 2008 et octobre 2009. Ce dernier travail, réalisé par le Groupe Français d'Etude de l'Hypothyroïdie Congénitale (GFEHC), portait sur l'analyse à l'échelon national du devenir en matière d'état de santé, de qualité de vie et de fertilité des hypothyroïdies congénitales dépistées pendant les débuts du programme de screening. Nous n'avons sélectionné que la population lorraine et les données relatives à la qualité de vie.

3.2. POPULATION DE L'ÉTUDE

81 enfants ont été dépistés en Lorraine de 1978 à 1988. L'étude a porté sur 77 patients car 4 dossiers n'ont pu être exploités (perte de contact, déménagement...). Parmi ceux-ci, 48 ont répondu au questionnaire néonatal « état de santé » soit un taux de participation de 63 %. Nous ne disposons donc pas des données à long terme pour 29 patients.

3.3. VARIABLES ET MODALITÉS

3.3.1. Données néonatales et infantiles

Les données néonatales et infantiles comportaient : le sexe, l'étiologie de l'hypothyroïdie (athyréose, ectopie ou goitre), le traitement reçu (L-thyroxine ou extrait thyroïdien), les taux biologiques de T4L, T3L ou T4 et T3 et TSH au dépistage, la date de début de traitement (en jours), la dose moyenne quotidienne du traitement durant les trois premiers mois, la première année ainsi que la deuxième année. Nous avons également étudié le délai (en mois) pour normaliser la TSH (<10 mUI/L), l'existence d'un retard de maturation squelettique à 12 mois (défini par l'âge osseux selon la méthode de Greulich et Pyle) ainsi que la compliance thérapeutique (définie par le pourcentage de valeurs de TSH > 8 mUI/L par rapport au nombre total de TSH dosées entre la première et la troisième année de vie).

Les différents éléments ont été recueillis et enregistrés de la naissance jusqu'à l'âge de quatre ans.

3.3.2. Données à long terme

Les données recueillies par le questionnaire relatif au devenir à long terme se divisaient en trois parties : suivi médical, état de santé général et situation familiale, scolaire et professionnelle.

Les questions sur l'état de santé se basaient sur la version française du questionnaire MOSF-36 ou SF-36 (Medical Outcome Study Short Form 36). Il s'agit d'un instrument de référence dans les enquêtes de qualité de vie en recherche clinique ou en santé publique. Il est composé de 36 questions permettant d'explorer 8 dimensions :

- le fonctionnement physique (10 items)
- les limitations dues à l'état physique (4 items)
- les douleurs physiques (2 items)
- les limitations dues à l'état mental (3 items)

- la vitalité (4 items)
- la vie et les relations avec les autres (2 items)
- la vitalité (4 items)
- la santé générale (5 items)

Une dimension indépendante s'ajoute aux précédentes : l'évolution de la santé perçue.

Les réponses varient de 0 à 100 (100 étant la meilleure réponse). L'ensemble de ces variables peut être divisé en deux groupes : la composante mentale et la composante physique. L'analyse des résultats est présentée sous la forme de deux scores résumés par l'analyse factorielle des huit dimensions : le score résumé mental et le score résumé physique.

Afin de faciliter l'analyse statistique certaines réponses ont été regroupées.

Les données concernant le lieu de vie sont réparties ainsi : 1. patient vivant en couple, 2. patient vivant avec un parent ou 3. autre situation.

Le niveau d'éducation (niveau scolaire atteint le plus élevé) est classé en quatre groupes : 1. école primaire, 2. niveau intermédiaire (collège, lycée), 3. diplôme correspondant à un travail manuel ou 4. études supérieures.

Le niveau socio-économique est étudié chez le patient ainsi que chez ses parents et divisé en quatre classes : 1. chômage ou parent au foyer, 2. étudiant, 3. travailleur manuel ou 4. niveau d'éducation intermédiaire ou élevé.

Enfin, la situation sociale du patient est analysée au moment de la rédaction du questionnaire. Elle se divise ainsi : 1. chômage, 2. étudiant, 3. travail à temps partiel ou 4. travail à temps plein.

A partir des données, le calcul de l'Indice de Masse Corporel (IMC) [57], de la taille cible du patient (en mètre) et l'écart entre la taille cible et la taille obtenue ont été réalisés. Nous avons également utilisé la notion de comorbidité. Elle est définie par l'existence d'une maladie chronique modérée ou sévère et/ou une obésité ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) et/ou un déficit auditif.

Les pathologies neurosensorielles comportaient les anomalies auditives et visuelles. Les troubles auditifs sont définis par une surdité et/ou une baisse de l'acuité auditive uni ou bilatérale et/ou des acouphènes. Les troubles visuels comportent une myopie, une presbytie, une hypermétropie, un astigmatisme, un strabisme ou une cécité. Ces derniers peuvent être associés.

3.4. STATISTIQUES UTILISÉES

Les données néonatales ainsi que les résultats du questionnaire ont été analysés via des tests non paramétriques tels que le test de Fisher pour les variables qualitatives et le test de Wilcoxon et de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives. Elles sont exprimées en moyenne.

L'analyse des variables modulant la qualité de vie a été effectuée par la recherche de corrélation. La corrélation de Spearman a permis d'obtenir des coefficients de corrélation (r) : une valeur inférieure à 0,3 définissait une faible corrélation, une valeur comprise entre 0,3 et 0,6 définissait une corrélation moyenne. Une forte corrélation correspondait à une valeur supérieure à 0,6. Les tests de Fisher étaient utilisés pour rechercher l'implication des paramètres dans les scores de qualité de vie avec définition d'un seuil de significativité.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS 9.2 [SAS Inst., Cary, NC]. Les différences étaient considérées comme significatives quand $p < 0,05$. L'analyse, l'interprétation des statistiques et la présentation des résultats ont été réalisés avec l'aide de Mademoiselle le Docteur SPEYER du Service d'Epidémiologie et Evaluation Cliniques du CHU de Nancy.

4. RESULTATS DE LA SOUS-SÉRIE LORRAINE EXTRAITS DES DONNÉES NATIONALES

4.1. DONNÉES NÉONATALES DES PARTICIPANTS AU QUESTIONNAIRE ET DES NON-PARTICIPANTS

Les données néonatales des sujets ayant répondu au questionnaire ont été comparées à celles des sujets n'ayant pas répondu.

Le groupe des participants au questionnaire à long terme est constitué de 48 sujets avec un sexe ratio de 3,8/1. Le groupe des non participants comprend 29 sujets avec un sexe ratio de 1,9/1. La différence de répartition de genre n'est pas significative entre les deux groupes ($p = 0,283$).

L'étiologie de l'hypothyroïdie congénitale ne diffère pas de façon significative entre les deux populations ($p = 0,1$) avec 47,9% d'ectopie dans le groupe des participants vs. 31% dans l'autre groupe. L'athyréose et le goitre représentent chacun 34,5% des sujets dans le groupe « non participant » vs. 37,5% et 14,6% dans l'autre groupe.

Il n'y a pas de différence significative dans le type de traitement. Dans le groupe des patients ayant répondu au questionnaire, 75% ont reçu un traitement par L-thyroxine, 18,8% ont reçu des extraits thyroïdiens. Dans l'autre groupe, 69% d'entre eux ont été traités par L-thyroxine et 24,1% par extrait thyroïdien. 6,5% dans le groupe des participants et 6,9% dans le groupe des non participants ont reçu les deux traitements. Il s'agit des sujets traités durant la période de transition pendant laquelle les extraits thyroïdiens ont été abandonnés au profit de la L-thyroxine.

Le taux de TSH pré-traitement est non significativement supérieur ($p = 0,546$) dans le groupe des non participants avec 181,6 mUI/L vs. 166,3 mUI/L dans l'autre groupe.

Les taux de T4L pré-thérapeutiques sont significativement plus élevés dans le groupe des participants (0,02). La différence rapportée sur le taux de T3L est proche du seuil de significativité ($p = 0,06$).

Durant les trois premiers mois de traitement, la dose moyenne de L-Thyroxine reçue est de 6,2 µg/kg/j chez les non participants vs. 5,7 µg/kg/j dans l'autre groupe ($p = 0,13$). Les doses moyennes de L-Thyroxine reçues ne sont pas significativement supérieures dans le groupe des participants. Le quartile inférieur est défini à 4,9 µg/kg/j et le quartile supérieur à 6,5 µg/kg/j.

Le délai de normalisation de la TSH est 17,2 mois chez les non participants alors qu'il est de 14,9 mois chez les participants avec $p = 0,972$.

Le délai de normalisation de la T4L et l'existence d'un retard d'âge osseux à douze mois ne sont pas statistiquement différents entre les deux populations.

La compliance thérapeutique est significativement meilleure dans le groupe des non participants. Le nombre de valeurs de TSH > 8 mUI/L par rapport au nombre de valeurs de TSH dosées durant leur suivi est de 21,8% alors qu'il s'élève à 31,7% dans l'autre groupe ($p = 0,04$). Un rapport élevé est le reflet d'un mauvais équilibre thérapeutique et donc d'une compliance de moindre qualité.

En résumé la population des sujets ayant répondu au questionnaire à l'âge adulte ne présente pas de différence néonatale significative majeure par rapport à celle n'ayant pas participé. Les données néonatales sont superposables hormis les taux initiaux de T4L et de T3L. Pour les éléments de surveillance, seul le seul facteur compliance thérapeutique apparaît significativement différent. Il demeure paradoxalement meilleur dans le groupe des non participants.

4.2. CARACTÉRISTIQUES ADULTES DES PATIENTS PARTICIPANTS

La moyenne d'âge de la population des sujets ayant répondu au questionnaire est de 24 ans avec un sexe ratio de 3,8/1.

4.2.1. Compliance thérapeutique à l'âge adulte

L'ensemble des sujets déclare prendre régulièrement le traitement substitutif par L-Thyroxine avec un dosage moyen de 158,3 µg/j (au moment de la rédaction du questionnaire). Le quartile inférieur se situe à 175 µg/kg/j. 12,5% déclarent ne pas avoir effectué de surveillance biologique des taux d'hormones thyroïdiennes au cours des deux dernières années et 14,6% ne connaissent pas le résultat du dernier dosage.

Le dernier taux de TSH est de 4,7 mUI/L en moyenne (taux dans la norme haute mais à analyser suivant les bornes de chaque laboratoire) avec néanmoins un écart-type de 10,7. 5 patients soit 10,4% de la population présente un taux de TSH > 5 mUI/L. Le taux de T4L moyen est lui aussi normal à 16,9 pmol/L avec un écart-type de 4,6.

4.2.2. Comorbidités

La notion de comorbidités comprenait dans notre étude l'existence d'une maladie chronique modérée ou sévère et/ou une obésité ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) et/ou un déficit auditif. 10,4% des patients sont porteurs d'une ou plusieurs pathologies chroniques. Il s'agit d'asthme pour trois patients et d'une cardiopathie rythmique pour un patient. 8,3% sont en situation d'obésité et 14,6% déclarent avoir un trouble de l'audition.

La présence d'une ou plusieurs comorbidités est donc présente chez 27,1% des sujets.

4.2.3. Troubles visuels

56,3 % des sujets déclarent avoir une atteinte visuelle (ou plusieurs) et 41,7% d'entre eux sont porteurs de lunettes ou de lentilles. Le trouble de la vue le plus fréquent est la myopie rapportée chez 21% des sujets. Il existe 10% des patients ayant au moins une

hypermétropie, 12,5% sont porteurs d'un astigmatisme et 4,5% soit 2 sujets souffrent de presbytie (l'âge de ces sujets au moment de la rédaction du questionnaire est de 25 et 27 ans). Deux patients sont porteurs d'une cécité (l'étiologie de celle-ci n'est pas rapportée).

4.2.4. Croissance staturale

La taille cible parentale est de 164 cm en moyenne. La taille obtenue, sans distinction de sexe, est de 166,9 cm avec un écart-type de 4,6 cm. Cette valeur est donc supérieure à la taille cible.

4.2.5. Situation socio-professionnelle

36,2% des sujets vivent chez leurs parents, 42,6% vivent avec un partenaire.

Les descriptions du niveau socio-professionnel parental et du sujet malade sont identifiées ci-dessous.

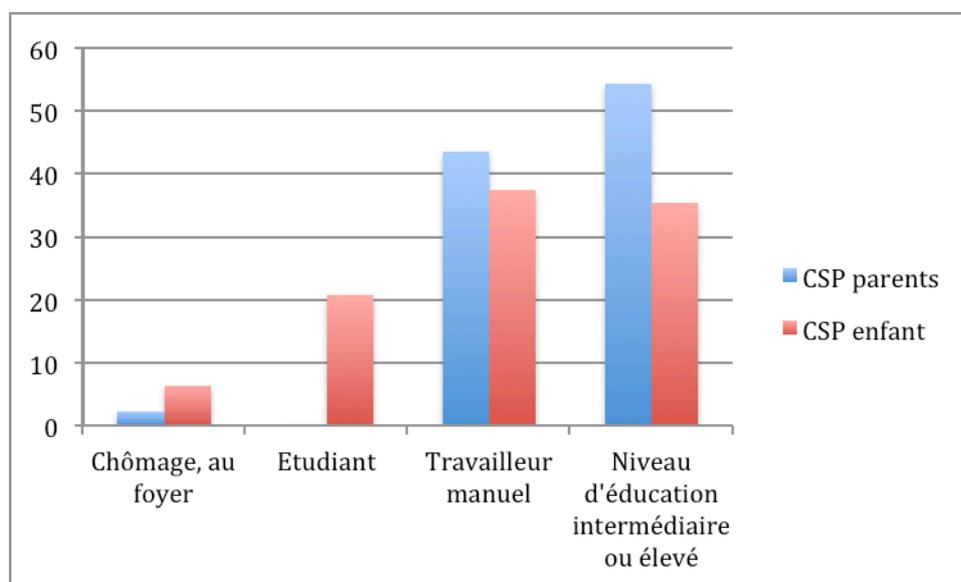


Figure 1 : Catégorie Socio-Professionnelle (CSP) du sujet et de ses parents

Le diagramme ci-dessous illustre le niveau d'éducation atteint par le sujet. 25,5% d'entre eux ont atteint un niveau équivalent au lycée général ou à une formation universitaire.

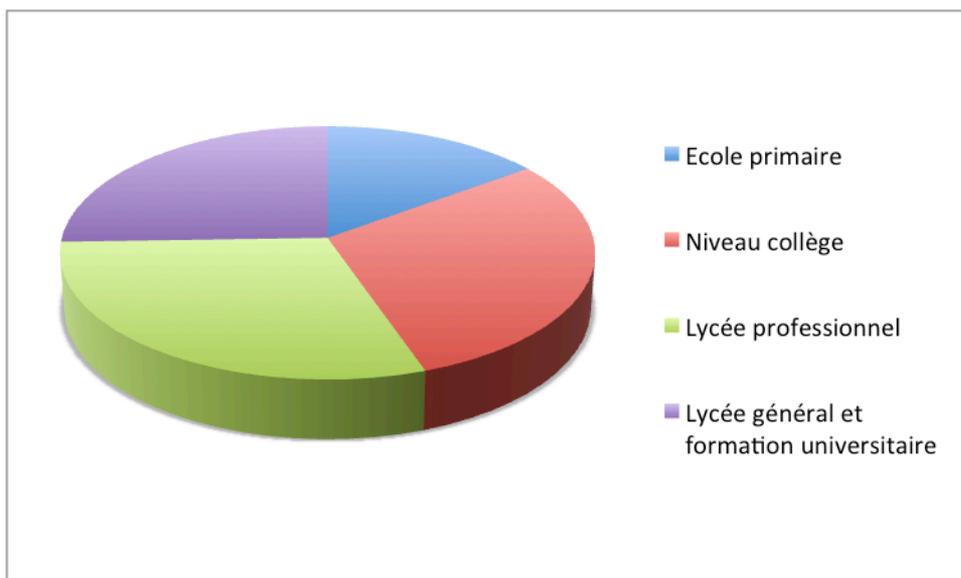


Figure 2 : Niveau d'éducation atteint par le sujet

La proportion de bacheliers de l'enseignement général est de 41,3%. 19,6% des sujets n'ont obtenu aucun diplôme. 8 patients, soit 19% des sujets ayant obtenu leur baccalauréat général ont été diplômés du 3^{ème} cycle ou d'une école d'ingénieur.

39,6% des sujets ayant un emploi étaient à temps plein. Les proportions de chômeurs ou d'étudiants sont chacune de 25%.

4.2.6. Qualité de vie

Les scores de qualité de vie, selon le questionnaire SF-36, sont indiqués dans le graphique suivant.

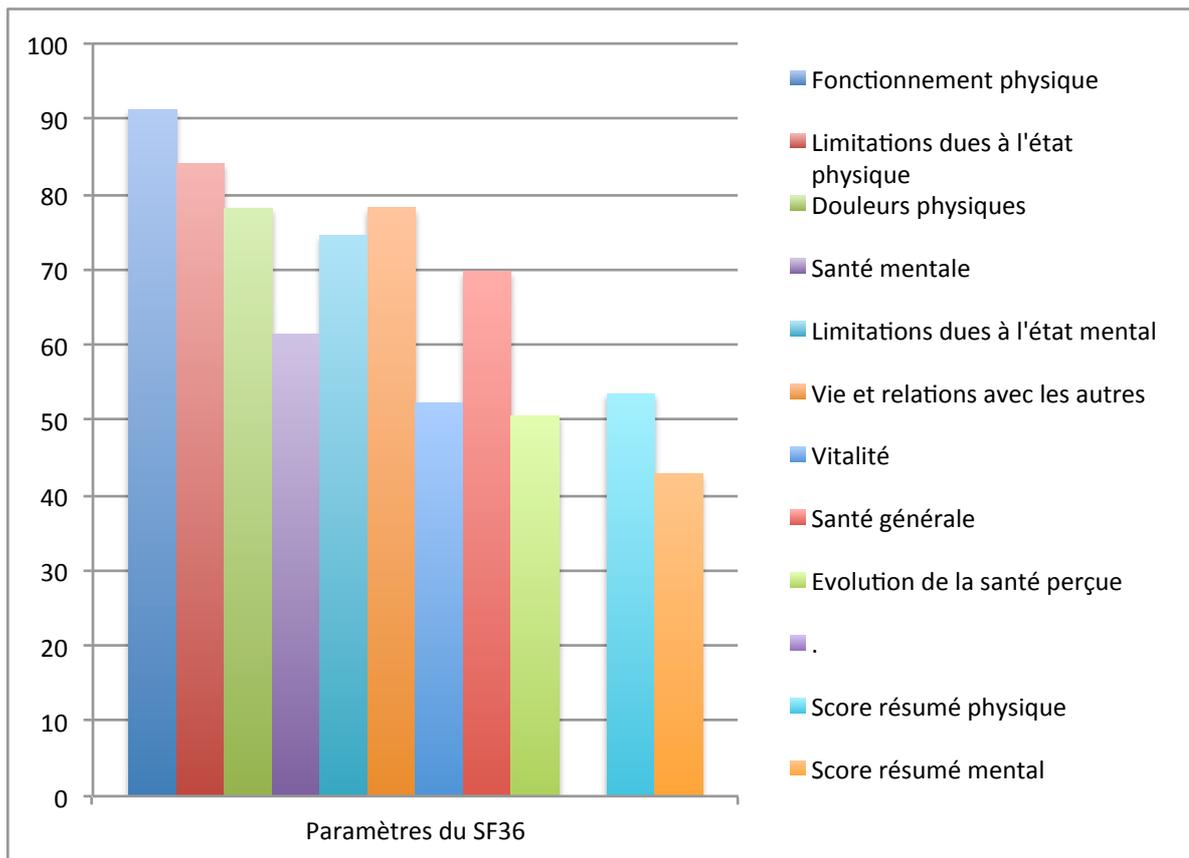


Figure 3 : scores de qualité de vie selon le questionnaire SF-36

4.3. INFLUENCE DES DONNÉES NÉONATALES SUR LA QUALITÉ DE VIE

4.3.1. Le sexe du patient

Il n'existe pas de différence significative sur les résultats de qualité de vie en lien avec le sexe du patient. Le score résumé mental est néanmoins meilleur chez les hommes mais avec $p = 0,09$. Le score résumé physique est quant à lui plus élevé dans la population féminine mais la significativité est médiocre ($p = 0,41$).

4.3.2. L'étiologie de l'hypothyroïdie congénitale

L'étiologie de l'hypothyroïdie n'est pas un facteur modifiant la qualité de vie des patients. Le score résumé mental se trouve plus élevé chez les patients avec goître mais

de manière non significative ($p = 0,47$). Le score résumé physique est légèrement plus élevé dans le groupe des patients avec ectopie glandulaire ($p = 0,48$).

4.3.3. Le retard de maturation osseuse à un an de vie

L'existence d'un retard de maturation osseuse à un de vie n'intervient pas sur la qualité de vie des patients aussi bien au plan mental que physique.

4.3.4. Les taux hormonaux pré-thérapeutiques

Le taux de TSH avant l'initiation du traitement se trouve de façon presque significative corrélé au résultat relatif des dimensions du questionnaire SF-36 suivantes : le fonctionnement physique (coefficient de corrélation $r = - 0,25$ avec $p = 0,1$), les limitations dues à l'état physique ($r = - 0,27$ avec $p = 0,07$) ainsi que les douleurs physiques ($r = - 0,24$ avec $p = 0,01$). Plus le taux de TSH initial est élevé, moins ces trois items physiques sont bons. La corrélation est néanmoins faible. Les autres critères présentent soit une corrélation nulle, soit une significativité médiocre.

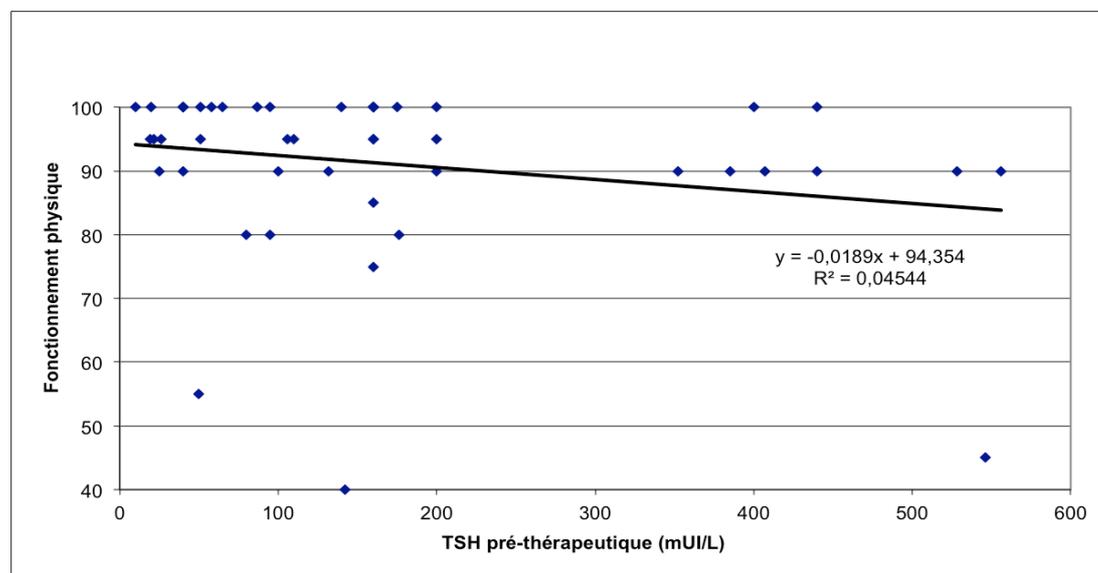


Figure 4 : Courbe de corrélation entre la dimension « fonctionnement physique » et le taux de TSH pré-thérapeutique

Il existe une faible corrélation positive ($r = 0,37$ avec $p = 0,08$) entre le taux de T4L initial et le score de vitalité.

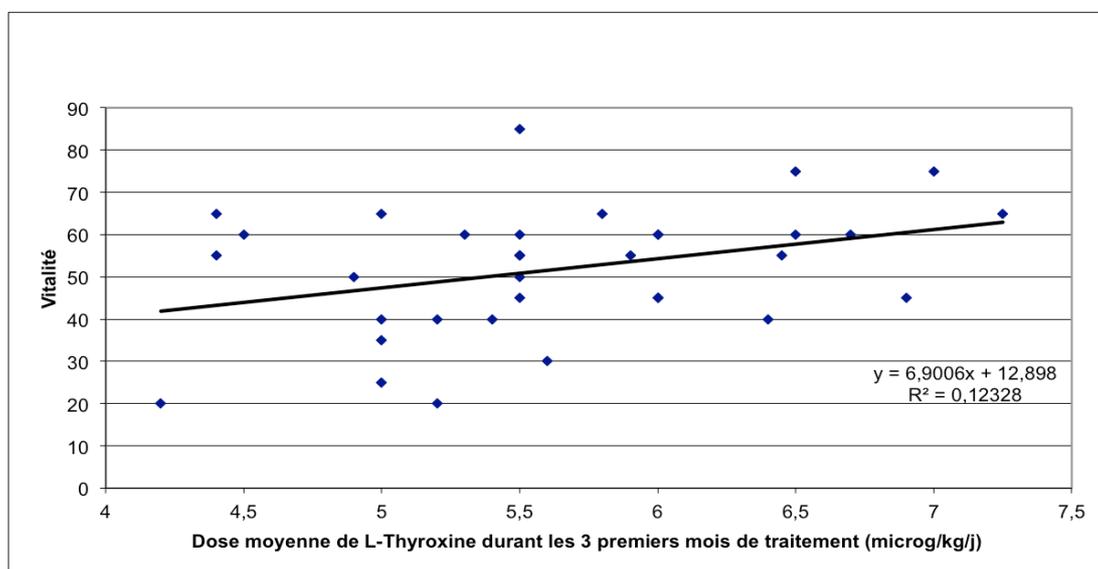


Figure 5 : Courbe de corrélation entre la dimension « vitalité » et la dose moyenne de traitement par L-Thyroxine durant les trois premiers mois de traitement

Par ailleurs, plus le taux de T3L initial est élevé, plus le score relatif à la dimension « limitations dues à l'état mental » est élevé ($r = 0,49$ avec $p = 0,018$) et l'évolution de la santé perçue mauvaise ($r = -0,47$ avec $p = 0,024$). Les corrélations peuvent être, dans les deux cas, qualifiées de fortes.

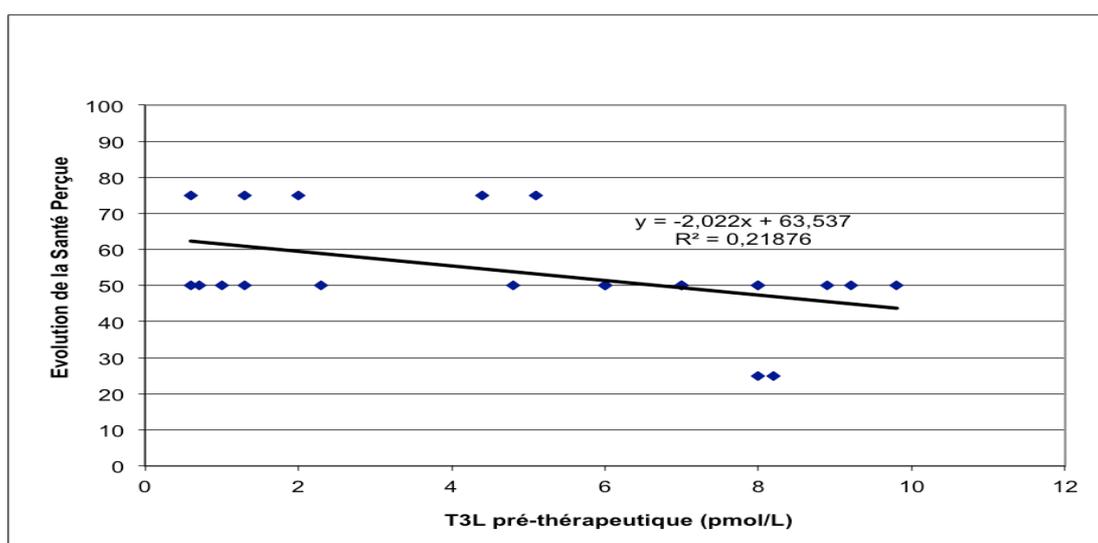


Figure 6 : Courbe de corrélation entre la dimension « évaluation de la santé perçue » et le taux de T3L pré-thérapeutique

4.3.5. Dose de traitement et délai de normalisation de la TSH

Il existe une faible corrélation négative significative, entre le délai de normalisation de la TSH et le fonctionnement physique, la santé mentale et le score résumé mental ($r = - 0,32$ avec $p = 0,03$ pour les trois dimensions). Ainsi, plus le délai de normalisation de la TSH est grand, plus le score de fonctionnement physique, la santé mentale ou le score résumé mental est mauvais.

Les doses moyennes de traitement durant les deux premières années de vie n'interviennent pas de façon significative dans les résultats à long terme en matière de qualité de vie. Ainsi, le coefficient de corrélation varie de 0,03 à 0,07 n'atteignant pas le seuil de significativité ($p > 0,5$) pour l'item « score résumé mental ». Il en est de même pour l'item « score résumé physique » où le coefficient de corrélation varie de $- 0,01$ à 0,16 avec une significativité comprise entre 0,36 et 0,97.

4.4. INFLUENCE DES DONNÉES NÉONATALES SUR LES COMORBIDITÉS

La différence de sexe est associée de façon significative à la présence d'une ou de plusieurs comorbidités ($p = 0,04$) : les femmes présentent plus de comorbidités.

En revanche, l'étiologie, la sévérité initiale de la maladie ou la compliance thérapeutique ne sont pas associées à la survenue de comorbidités à long terme.

4.5. INFLUENCE DES DONNÉES NÉONATALES SUR LA RÉUSSITE SCOLAIRE

La catégorie socio-professionnelle parentale détermine de façon significative la réussite scolaire de l'enfant ($p = 0,05$). Ainsi, 83,3% des sujets ayant obtenu un niveau équivalent au lycée général ou à une formation universitaire proviennent d'un milieu dans lequel le niveau de l'un des deux parents est intermédiaire ou élevé.

4.6. INFLUENCE DE L'IMC OU D'UN DÉFICIT SENSORIEL SUR LA QUALITÉ DE VIE

Le score résumé mental est identique quelque soit l'IMC ($p = 0,89$) avec une valeur de 42,8 ou 42,9 selon le degré de corpulence. Le score résumé physique s'élève à 53,9 en cas de poids normal alors qu'il n'est que de 49,7 en cas d'obésité. La différence n'apparaît pas significative. Les limitations dues à l'état mental semblent diminuées en cas d'obésité mais sans significativité ($p = 0,3$). Les autres dimensions ne sont pas non plus modifiées de façon significative par l'IMC.

Seul le score de santé mentale apparaît significativement diminué en cas d'atteinte auditive ($p = 0,05$). Les autres items, hormis le fonctionnement physique, sont également diminués mais sans significativité.

Concernant les troubles visuels, ceux-ci ne sont pas associés à une diminution significative de la qualité de vie. En cas d'atteinte visuelle, les limitations dues à l'état physique apparaissent néanmoins plus élevées ($p = 0,33$). Les dimensions de « vitalité » et de « vie et relation avec les autres » sont diminuées ($p = 0,26$). De façon étonnante, le score résumé physique est plus élevé en cas de troubles visuels mais avec $p = 0,12$.

4.7. INFLUENCE DU LIEU DE VIE SUR LA QUALITÉ DE VIE

Lorsque le sujet vit au domicile parental, le score résumé mental apparaît légèrement plus élevé ($p = 0,26$) et le score résumé physique très légèrement plus faible ($p = 0,85$). La dimension de « vie et relation avec les autres » est moins élevée lorsque le sujet vit chez ses parents mais sans différence significative ($p = 0,44$). La dimension de « vitalité » est significativement plus faible quand le sujet habite avec un partenaire ($p = 0,02$). Pour les autres items du score, le lieu de vie n'est pas un facteur intervenant dans la qualité de vie. Le lieu de vie a donc un impact relativement faible sur les scores de qualité de vie.

4.8. INFLUENCE DE LA CATÉGORIE SOCIO-PROFESSIONNELLE DES PARENTS OU DU SUJET SUR LA QUALITÉ DE VIE

Ni la catégorie socio-professionnelle parentale ni celle du sujet au moment de la rédaction du questionnaire sont des facteurs intervenant de façon significative sur la qualité de vie.

Concernant le sujet, le score résumé physique apparaît néanmoins plus élevé en cas d'appartenance à un milieu favorisé qu'en cas de chômage ($p = 0,43$). Le score résumé mental est également plus haut quand le sujet est étudiant ou appartient à un milieu favorisé que lorsque celui-ci est au chômage ou sans activité.

Concernant les parents, ces constatations liées à la diminution des scores en cas de chômage ou d'inactivité ne sont pas mises en évidence.

5. CONFRONTATION DES PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA SOUS-SÉRIE LORRAINE A CEUX DE L'ÉTUDE NATIONALE

5.1. LA QUALITÉ DE VIE

Les différences observées entre les scores du questionnaire des sujets lorrains et la population nationale ne sont pas significatives en ce qui concerne les scores résumés physiques et mentaux. Il apparaît tout de même un score plus élevé concernant les limitations dues à l'état physique dans la population nationale ($p = 0,04$).

La santé mentale, les limitations dues à l'état mental et le fonctionnement physique semblent meilleurs à l'échelon nationale sans atteindre le seuil de significativité ($p = 0,14$ et $p = 0,24$ respectivement pour ces deux dernières dimensions).

L'échantillon de population lorrain est donc similaire à la population nationale en matière de score de qualité de vie.

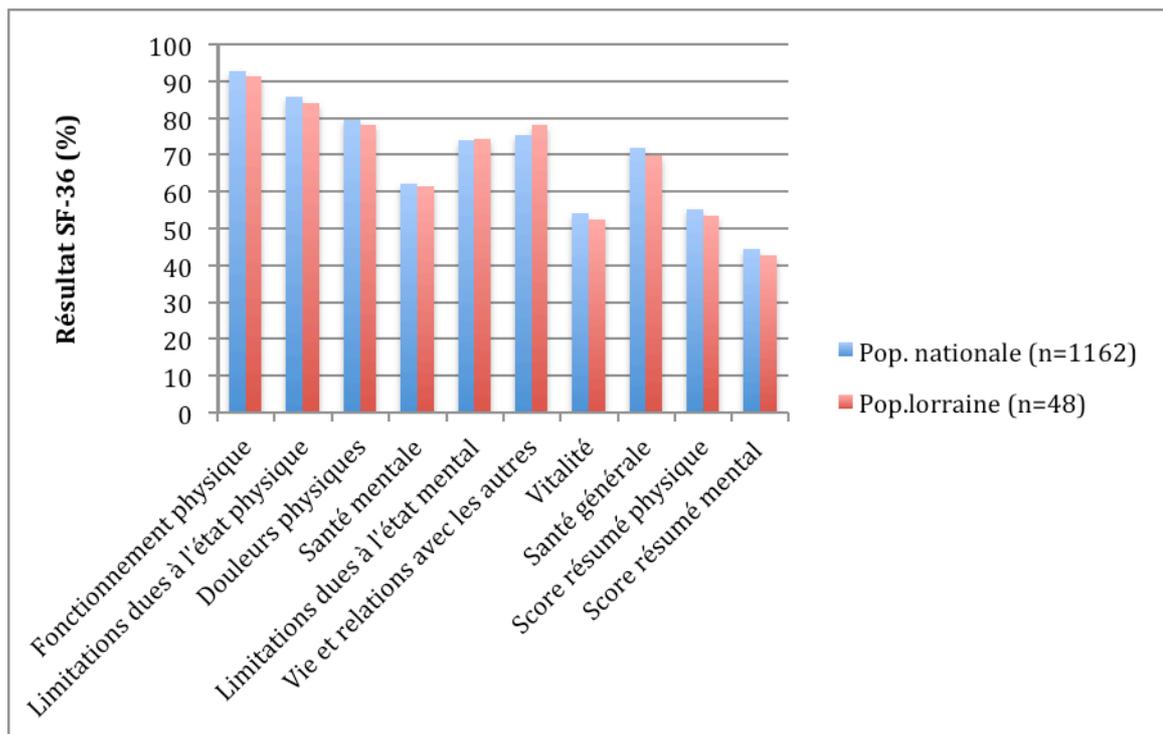


Figure 7 : scores de qualité de vie selon le questionnaire SF-36 en Lorraine et au niveau national

Tableau 1 : Comparaison des scores de qualité de vie nationaux et lorrains

	Population nationale (n=1162)	Population lorraine (n=48)	p
Fonctionnement physique	92,6	91,2	0,24
Limitations dues à l'état physique	85,7	84	0,04
Douleurs physiques	79,7	78,1	0,56
Santé mentale	62,1	61,4	1
Limitations dues à l'état mental	73,9	74,5	0,24
Vie et relations avec les autres	75,2	78,2	1
Vitalité	54,1	52,3	0,77
Santé générale	71,9	69,8	0,14
Score résumé physique	55,2	53,5	0,66
Score résumé mental	44,3	42,9	0,88

5.2. LA RÉUSSITE SCOLAIRE

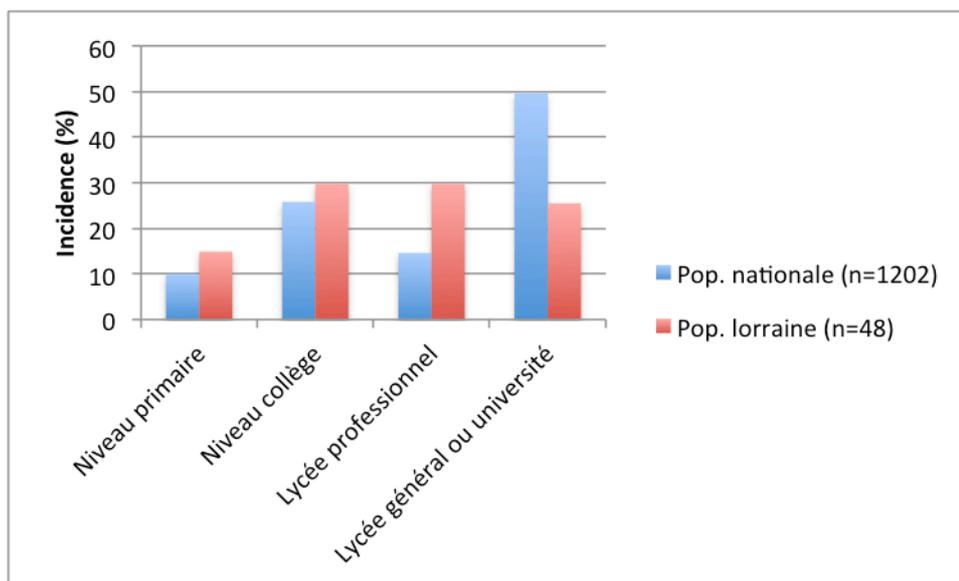


Figure 8 : niveau d'éducation atteint par les sujets dans la population lorraine et la population nationale

Tableau 2 : comparaison des niveaux d'éducation lorrains et nationaux

	Population nationale (n=1162)	Population lorraine (n=48)	p
Niveau primaire	10	14,9	0,26
Niveau collège	25,8	29,8	0,53
Lycée professionnel	14,6	29,8	0,003
Lycée général ou formation universitaire	49,6	25,5	0,001

La proportion de sujets ayant atteint un haut niveau d'étude dans la population nationale apparaît significativement supérieure à celle des sujets lorrains ($p = 0,001$). Les sujets de la série lorraine ont une moins bonne progression scolaire avec un effectif en série professionnelle plus important ($p = 0,003$). En revanche, il n'existe pas de différence significative concernant le taux d'accession aux classes primaires et à un niveau d'éducation qualifié d'intermédiaire.

5.3. LES COMORBIDITÉS

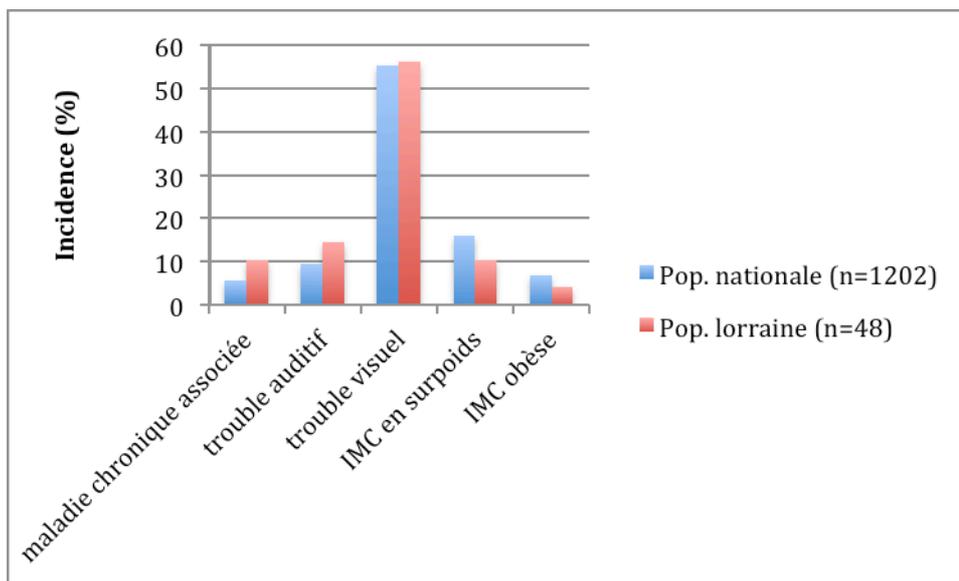


Figure 9 : incidence des comorbidités, de l'IMC et d'un déficit visuel dans la population lorraine et dans la population nationale

Tableau 3 : comparaison de l'incidence des comorbidités, de l'IMC et du déficit visuel dans la population lorraine et la population nationale

	Population nationale (n=1202)	Population lorraine (n=48)	p
Maladie chronique associée	5,7	10,4	0,27
Trouble auditif	9,5	14,6	0,33
Trouble visuel	55,4	56,3	1
IMC en surpoids (25-29,9)	15,9	10,4	0,41
IMC obèse (≥ 30)	6,9	4,2	0,85

Les différences observées entre la sous-population lorraine et la population française ne sont pas statistiquement significatives en terme d'apparition de comorbidités. La proportion de maladies chroniques associées à l'hypothyroïdie congénitale est plus élevée en Lorraine (10,4 vs. 5,7%) mais avec $p = 0,27$.

5.4. LE TYPE D'ACTIVITÉ SOCIO-PROFESSIONNELLE DU SUJET

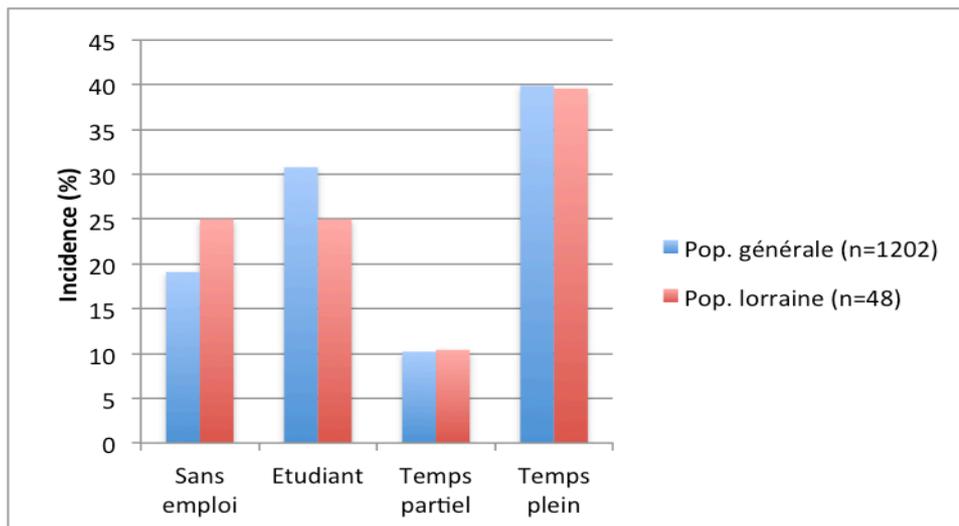


Figure 10 : type d'activité professionnelle des sujets lorrains et dans la population nationale

Tableau 4 : comparaison du type d'activité professionnelle

	Population nationale (n=1202)	Population lorraine (n=48)	p
Sans emploi	19,1	25	0,3
Etudiant	30,8	25	0,38
Temps partiel	10,2	10,4	0,96
Temps plein	39,9	39,6	0,96

Le taux de sujets lorrains sans activité professionnelle (chômage ou au foyer) apparaît plus élevé qu'au niveau national mais sans différence significative. La répartition des sujets selon leur type d'emploi, à savoir temps plein ou temps partiel, est semblable à l'échelon lorrain et à l'échelon national.

5.5. LE LIEU DE VIE

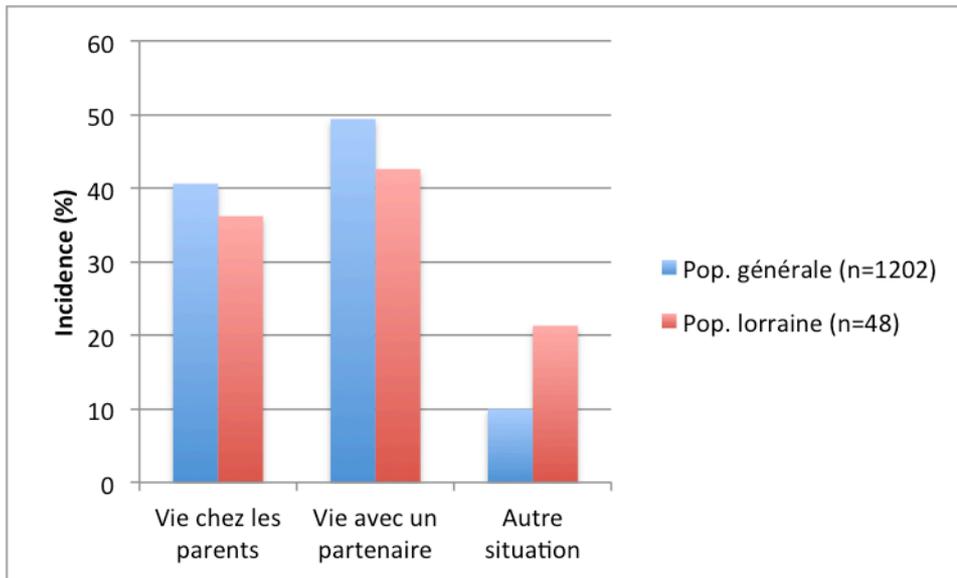


Figure 11 : lieu de vie des patients au niveau lorrain et national

Tableau 5 : comparaison du lieu de vie en Lorraine et au niveau national

	Population nationale (n=1202)	Population lorraine (n=48)	p
Vie chez les parents	40,6	36,2	0,54
Vie avec un partenaire	49,4	42,6	0,35
Autre situation	10	21,3	0,01

La proportion d'adultes lorrains ne vivant ni chez leurs parents ni avec un partenaire est plus importante en lorraine ($p = 0,01$). Le domicile parental apparaît légèrement plus délaissé en Lorraine mais sans différence significative ($p = 0,54$).

5.6. LA CATÉGORIE SOCIO-PROFESSIONNELLE DES PARENTS

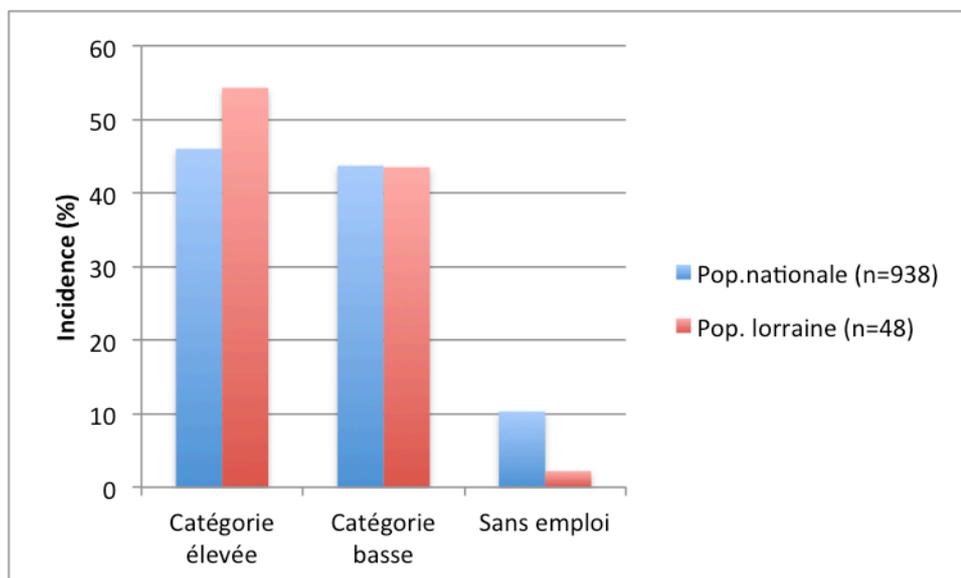


Figure 12 : catégorie socio-professionnelle parentale au-niveau lorrain et national

Tableau 6 : comparaison de la catégorie socio-professionnelle parentale en Lorraine et au niveau national

	Population nationale (n=938)	Population lorraine (n=48)	p
Catégorie élevée	46	54,3	0,07
Catégorie basse	43,7	43,5	0,98
Sans emploi	10,3	2,2	0,26

Il n'existe pas de différence significative entre les catégories socio-professionnelles parentales. Néanmoins, la proportion de parents appartenant à un milieu social élevé apparaît plus importante en Lorraine avec $p = 0,07$.

Les résultats obtenus dans l'étude de Léger et al. et dans la sous-série lorraine ne sont pas toujours superposables. Les principaux résultats concernant les éléments modifiant la qualité de vie, les comorbidités et l'évolution scolaire sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 7 : résumé des principales différences entre la population nationale et la sous-série lorraine
(sont inscrits en gras les données communes aux deux populations)

	Série lorraine	Série nationale
Facteurs prédictifs néonataux de qualité de vie diminuée	<ul style="list-style-type: none"> - sexe féminin - taux de TSH initial élevé - taux de T4L initial bas (< 4 pmol/L) - délai de normalisation de la TSH allongé (> 6 mois) 	<ul style="list-style-type: none"> - sexe féminin
Facteurs prédictifs de survenue de comorbidité(s)	<ul style="list-style-type: none"> - sexe féminin 	<ul style="list-style-type: none"> - âge - étiologie (athyréose ou goître) - déséquilibre hormonal au moment de la rédaction du questionnaire
Facteurs acquis intervenant sur la qualité de vie	<ul style="list-style-type: none"> - troubles auditifs (santé mentale, p=0,05) 	<ul style="list-style-type: none"> - troubles auditifs - IMC (sauf limitations physiques et mentales, fonctionnement social) - bas niveau d'éducation - chômage - CSP des parents et du sujet
Facteurs diminuant la réussite scolaire	<ul style="list-style-type: none"> - CSP parentale basse 	<ul style="list-style-type: none"> - CSP parentale basse - mauvaise compliance - étiologie (athyréose) - sexe masculin - comorbidité(s)
Scores de qualité de vie	<ul style="list-style-type: none"> ↗ limitations dues à l'état physique 	
Niveau d'éducation	<ul style="list-style-type: none"> ↗ niveau lycée professionnel ↘ niveau lycée général ou formation universitaire 	

6. DISCUSSION

6.1. RAPPELS DES PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA SOUS-SÉRIE LORRAINE

L'objectif de notre étude était d'évaluer la qualité de vie de jeunes adultes dépistés en période néonatale pour une hypothyroïdie congénitale en Lorraine. Cette qualité de vie est prédite par différents éléments : certaines données relatives aux conditions néonatales, l'existence d'un déficit visuel et/ou auditif, la survenue d'une obésité. La qualité de vie des patients lorrains paraît superposable à celle de la population nationale malade. Le niveau d'éducation apparaît quant à lui moins bon en Lorraine.

Les facteurs néonataux prédictifs du devenir à long terme en matière de qualité de vie sont les taux initiaux de TSH et de T4L, témoignant de la sévérité initiale de la maladie. Ceux-ci n'induisent qu'une altération des dimensions physiques. Le délai de normalisation de la TSH apparaît également important mais seulement dans certaines dimensions de la qualité de vie telles que le fonctionnement physique, la santé mentale et le score résumé mental. En revanche, l'étiologie de l'hypothyroïdie n'entre pas en cause. Les femmes ont une qualité de vie sur la dimension « score résumé mental » moins bonne que les hommes, à un seuil proche de la significativité.

La qualité de vie pouvant être liée à l'occurrence de comorbidités, nous avons ensuite cherché quelles sont les données néonatales prédictives d'une comorbidité. La seule donnée néonatale apparaissant comme significative est le sexe du patient : les femmes présentent plus de comorbidités que les hommes.

Par ailleurs, ni l'IMC, ni les déficits neuro-sensoriels interviennent de façon significative sur la qualité de vie. Les résultats obtenus se trouvent moins bons sans atteindre cependant le seuil de significativité.

L'évaluation de la santé perçue par le patient apparaît inférieure au résultat objectif des performances physiques et mentales.

Enfin, la réussite scolaire est déterminée par la catégorie socio-professionnelle des parents ; les données néonatales liées à la dysthyroïdie ne modifient pas les résultats.

6.2. COMPARAISON À L'ÉTUDE DE LÉGER ET AL.

L'étude à l'échelon national publiée en mars 2011 par Léger et al. [1] objective les résultats suivants.

Tout d'abord, le sexe ratio ainsi que l'étiologie de l'hypothyroïdie des patients ayant participé à l'étude nationale sont semblables à ceux de l'échantillon lorrain avec 73,5% de femmes (79,2% en Lorraine). L'ectopie glandulaire est l'étiologie la plus représentée (54,3% des patients vs 47,9% en Lorraine) puis suivent l'athyréose (29,2% vs 37,5%) et le goître (14,5% vs 14,6%). 2% de patients soit 24 sujets sont porteurs d'une hypothyroïdie d'étiologie indéterminée dans l'étude de Léger et al..

Les facteurs néonataux prédictifs de qualité de vie adulte observés dans notre étude ne sont pas ceux trouvés dans l'étude de Léger et al.. Seul le sexe féminin est associé à une altération de toutes les dimensions de la qualité de vie. La sévérité initiale de la maladie ainsi que le délai de normalisation de la TSH n'influencent pas les résultats au long cours. Le niveau d'éducation du sujet, la catégorie socio-professionnelle des parents et du sujet sont des facteurs acquis, déterminants dans les scores de qualité de vie par la suite.

Dans l'étude nationale, contrairement aux données lorraines, le sexe n'est pas prédictif de l'apparition de comorbidités. Par ailleurs, les patients avec ectopie glandulaire ont moins de comorbidités que les autres. Ce résultat n'a pas été mis en évidence à l'échelon de la population lorraine. La faiblesse de la cohorte et donc le manque de puissance de la série lorraine est probablement à l'origine de ces différences.

Léger et al. montre également que les troubles auditifs sont associés à une altération de toutes les dimensions de la qualité de vie. Le surpoids, et a fortiori l'obésité, entraînent une diminution de la qualité de vie mais de façon non significative au niveau des limitations physiques et mentales, du fonctionnement social et de la santé mentale. Ces résultats sont concordants avec ceux des patients lorrains avec une significativité plus forte à l'échelon national. Les résultats de qualité de vie sont peu modifiés par l'existence de troubles visuels. La qualité de vie se trouve également abaissée en cas de bas niveau d'éducation ou de chômage.

Par ailleurs, Léger et al. a mis en évidence que la réussite scolaire est déterminée par une mauvaise compliance thérapeutique, l'étiologie de l'hypothyroïdie (athyréose), le sexe masculin, l'existence d'une comorbidité et le bas niveau socio-économique parental. L'ensemble de ces facteurs prédispose à une moindre réussite. Seule la corrélation avec la catégorie socio-professionnelle des parents a pu être mise en évidence dans la population lorraine. L'intégration dans la société de ces individus apparaît néanmoins bonne comme le souligne Léger et al..

Enfin, en comparant les données recueillies à celles d'une population de référence (obtenue en utilisant les données de l'Enquête Décennale Santé datant de 2003 publié par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques répertoriant 5817 sujets âgés de 18 à 30 ans) [58], Léger et al. observe que les sujets avec hypothyroïdie congénitale présentent plus de maladies associées (5,7% vs. 2,9% dans l'Enquête Décennale Santé), plus de troubles auditifs (9,5% vs. 2,5%), plus de troubles visuels (55,4% vs. 47,9%) et se trouvaient plus souvent en surpoids ou obèses (22,8% vs 15,7%). Ces trois résultats sont obtenus avec une forte significativité ($p < 0,001$).

Une des particularités de la population lorraine est la plus faible proportion de sujets hypothyroïdiens congénitaux ayant obtenu un haut niveau d'éducation. En effet, 49,6% des sujets ont un niveau de formation en lycée général voire à l'université au plan national alors qu'ils ne sont que 25,5% en Lorraine. La proportion de sujets ayant obtenu une formation en lycée professionnel est plus élevée en Lorraine de même que celles concernant les niveaux « collège » (29,8% vs 14,6%) et « primaire » (14,9% vs 10%). L'origine de ces différences sera discutée ci-après.

Une autre différence notable entre l'échantillon lorrain et la population nationale est la différence de contrôle de la fonction thyroïdienne à l'âge adulte. En effet, la valeur moyenne de TSH lorraine est de 4,7 mUI/mL avec une dose de L-Thyroxine de 158,3 µg/j alors qu'elle est de 12 mUI/mL avec 150 µg/j à l'échelon national. La compliance en lorraine semble donc bien supérieure à celle de la population de malades française. Cette inégalité de répartition de l'adhérence aux prescriptions médicales peut-elle s'expliquer par un gradient nord-sud?

La population des patients lorrains est donc un échantillon représentatif de l'ensemble de la population nationale en regard des résultats obtenus sur la survenue de pathologies associées, d'une obésité ou de déficits neuro-sensoriels. L'impact de ces anomalies sur la qualité de vie n'est superposable avec les données nationales que pour les troubles auditifs. En revanche, les résultats diffèrent franchement dans l'analyse des facteurs néonataux prédictifs de la qualité de vie adulte ainsi que de la réussite scolaire et socio-professionnelle. Le niveau d'éducation atteint par l'échantillon lorrain n'est pas représentatif de la population nationale avec un taux beaucoup plus faible d'adultes à haut niveau d'éducation.

6.3. DONNÉES PUBLIÉES SUR LA QUALITÉ DE VIE

Les quelques études publiées jusqu'alors plaident en faveur d'une diminution de la qualité de vie, tant physique que psychique, des patients adultes porteurs d'une hypothyroïdie congénitale.

Selon Van der Sluys Veer et al. [59], la qualité de vie d'adultes néerlandais nés en 1981 et 1982 était altérée. Il utilisait pour ce faire le questionnaire Health Related Quality of Life (HRQoF). Le temps de sommeil, la vitalité ainsi que les activités de la vie quotidienne (efficacité au travail) étaient significativement diminués ($p < 0,004$). Les manifestations douloureuses (rachialgies et douleurs d'épaules) étaient augmentées ($p < 0,0001$). De plus, l'estime de soi était inférieure à celle de la population de référence ($p < 0,005$) de même que l'index de « développement social » ($p < 0,005$, Course of Life incluant le devenir sociodémographique, l'autonomie de l'individu dans son environnement...). Ces différents éléments ne sont pas tous analysés avec le questionnaire SF-36 utilisé dans notre étude la diminution des performances physiques était objectivée comme dans notre étude et celle de Léger et al..

En revanche, Sato et al. [60] avait trouvé des résultats plus encourageants. Il avait analysé la qualité de vie de 51 jeunes japonais (âge médian de 21,1 ans) via le questionnaire World Health Organization Quality of Life (WHOQoL) : il montrait ainsi qu'il n'existait pas de différence significative entre cette population et une population de référence non malade dans les différentes dimensions explorées par le questionnaire. Il montrait également que 61,2% des sujets déclaraient souffrir du poids économique de leur traitement et la moitié d'entre eux rapportaient avoir été écartés des sociétés d'assurance du fait de leur pathologie chronique. Ce dernier point n'a pas été analysé et publié dans une étude française.

La qualité de vie comprenant également les capacités physiques, Salerno et al. [61] s'était intéressé à l'aptitude physique à l'effort des sujets porteurs d'une hypothyroïdie congénitale en la comparant à celle d'adultes euthyroïdiens. Cette aptitude était diminuée dans la population de malades. En effet, il existait une augmentation de la dysfonction diastolique du ventricule gauche avec incapacité à l'effort. Celle-ci était en lien avec le contrôle de la TSH mais indépendante de l'étiologie de l'hypothyroïdie. Le nombre d'épisodes pendant lesquelles la TSH était inférieure à 0,5 mUI/L ou supérieure à 4 mUI/L à partir de l'âge d'un an ainsi que la moyenne de la TSH durant la puberté étaient des facteurs indépendants du remplissage diastolique et des performances cardio-pulmonaires. L'IMC de ces patients était en moyenne de $22,9 \pm 0,7$ kg/m² sans différence significative avec le groupe contrôle.

6.4. DONNÉES PUBLIÉES SUR LA RÉUSSITE SCOLAIRE ET L'ÉVOLUTION SOCIO-PROFESSIONNELLE

La réussite scolaire était analysée dans la publication de Sato [60]. Il rapportait que 63,5% des sujets étaient scolarisés en faculté ou au lycée au moment de l'étude, 26,5% étaient diplômés du Supérieur, 8,2 % étaient diplômés du lycée ce qui ne différait pas significativement de la population générale japonaise.

Les résultats de la population lorraine ainsi que ceux de l'étude nationale de Léger et al. montrent que la réussite scolaire est en lien avec le niveau socio-professionnel parental dans le cas d'enfants atteints de dysthyroïdie néonatale. Dans l'étude nationale, plus la catégorie socio-professionnelle parentale est élevée, plus le niveau d'éducation atteint par l'enfant sera bon. La comparaison des milieux parentaux lorrains et nationaux présente un résultat étonnant à la limite du seuil de significativité, à savoir la proportion plus importante de parents appartenant à un milieu aisé en Lorraine alors que le niveau d'éducation semble lui, moins bon dans la région. Cette discordance entre progression scolaire moins bonne et milieu familiale aisé peut s'expliquer par l'effectif restreint de notre cohorte.

Cette corrélation entre milieu socio-professionnel et réussite scolaire avait déjà été observée dans la population générale comme l'a montré Gary-Bobo et al. [62]. La catégorie socio-professionnelle des parents, lorsque celle-ci est élevée, exerce un effet positif sur la réussite scolaire des enfants. Ceci est d'ailleurs valable quelque soit l'importance de la fratrie ou le rang de naissance du sujet. La probabilité d'accès à l'enseignement supérieur d'un enfant augmente de 22% si les parents sont cadres en comparaison à un enfant né de parents employés. Il existe également un avantage, en termes d'augmentation des chances d'accès à l'enseignement supérieur, d'être fille ou fils de cadres ou de parents ayant fréquenté l'université.

Murat [63], dans une étude de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), a étudié l'influence du milieu parental sur le retard scolaire. Les parents les moins doués en lecture et calcul ont des enfants qui redoublent plus souvent que les autres. Cette corrélation persiste quand on contrôle les autres caractéristiques telles que les revenus et la profession des parents. De plus, il existe une variation des compétences liée au sexe. Le retard scolaire dépend des capacités parentales en fonction du sexe de ceux-ci. De façon schématique, il est ainsi préférable d'avoir un père bon en mathématiques et une mère bonne en français car les compétences en mathématiques des pères ont plus d'impact sur les enfants que celles des mères. Cette étude souligne, elle-aussi, l'importance de la profession parentale mais insiste sur le rôle du capital économique et culturel (matériel et immatériel) familial dans la trajectoire scolaire de l'enfant.

L'influence de facteurs non liés à la dysthyroïdie apparaît donc prépondérante dans la réussite scolaire des enfants. Un milieu favorisé est pourvoyeur d'une meilleure réussite scolaire puis d'une bonne intégration socio-professionnelle du sujet.

Dans l'analyse des résultats, il convient de rappeler les spécificités de la région lorraine concernant la réussite scolaire, les filières de formation empruntées par les étudiants ainsi que le taux de chômage.

Il est tout d'abord nécessaire de rechercher si les sujets avec hypothyroïdie congénitale lorrains sont semblables en terme de niveau d'éducation aux autres sujets lorrains non malades. Or, cette comparaison apparaît délicate à établir à partir des données dont nous disposons à l'échelon régional. En effet, les données statistiques officielles de l'INSEE incluent une tranche d'âge étendue allant de 15 à 64 ans et non une population exclusivement constituée d'adultes jeunes. A titre indicatif, en 2008, 33,6% des sujets avaient un niveau d'éducation de type lycée professionnel et 18,5% un niveau lycée général ou université (respectivement 29,8% et 25,5% dans les résultats obtenus dans l'étude).

Par ailleurs, le taux d'accès au baccalauréat général se trouvait, jusqu'en 2007, inférieur en Lorraine par rapport au taux national. En revanche, la filière technologique est toujours plus empruntée en Lorraine : le taux d'accès au baccalauréat technologique reste supérieur à la moyenne nationale.

Enfin, même si l'ensemble des sujets ayant répondu au questionnaire ne réside plus en Lorraine, il faut souligner que le taux de chômage régional est supérieur au taux national et ce, depuis de nombreuses années.

L'ensemble de ces éléments pondère ainsi les résultats obtenus notamment au-niveau de la plus faible proportion de sujets lorrains accédant à un niveau d'éducation élevé.

6.5. DONNÉES PUBLIÉES SUR LA CROISSANCE STATURO-PONDÉRALE

Les données de notre étude sont concordantes avec l'ensemble des publications relatives à la taille finale des patients. La taille obtenue est supérieure à la taille cible [35, 36, 37] indépendamment des données néonatales [38].

La proportion d'adultes en surpoids ou obèses est plus élevée que dans une population saine de référence. Les données sur l'évolution pondérale à l'âge adulte sont peu nombreuses. L'évaluation de la courbe d'IMC de la naissance jusqu'à l'âge adulte serait un moyen pour moduler ou compléter les résultats obtenus par Wong et al. [39]. Il montrait que la précocité de survenue du rebond d'adiposité semblait être le seul facteur déterminant l'évolution adulte. Aucun argument physiopathologique n'était avancé pour expliquer ce rebond plus précoce chez les sujets avec hypothyroïdie congénitale même sous traitement efficace.

6.6. DONNÉES PUBLIÉES SUR LES MALADIES CHRONIQUES ASSOCIÉES

Notre travail, en accord avec celui de Léger et al., met en évidence une donnée déjà décrite jusqu'alors à savoir la prédisposition des sujets aux maladies chroniques associées à l'hypothyroïdie congénitale.

L'étude d'Olivieri et al. [64] montrait que la population italienne d'enfants suivis pour hypothyroïdie congénitale avait également plus de maladies chroniques que la population générale. Celles-ci affectaient principalement le cœur, le système nerveux central ainsi que les yeux ; l'atteinte cardiaque étant d'ailleurs la plus fréquente. L'hypothèse d'anomalies génétiques affectant les gènes régulateurs de l'embryogénèse cardiaque et thyroïdienne semble la plus probable [65].

L'anomalie cardiaque la plus fréquente dans la population italienne était une communication inter-auriculaire (CIA). Schott et al. [66] décrivait que certaines mutations de gènes codant pour des facteurs de transcription impliqués dans l'embryologie cardiaque et thyroïdienne entraient en jeu. Les travaux de Dentice et al. [67] ont montré que des mutations du gène NKX2.5 codant pour un facteur de transcription impliqué dans la cardiogénèse étaient identifiées dans des modèles animaux mais également humains d'hypothyroïdie congénitale. Des mutations ponctuelles de NKX2.5 ont été identifiées chez des patients porteurs d'une tétralogie de Fallot [68] ainsi que dans des cas de CIA familiale [69]. D'autres gènes sont probablement impliqués. Le facteur de transcription ISL1, par exemple, ayant un rôle dans la formation cardiaque et thyroïdienne ne semblait pas impliqué d'après les travaux de Ferrara et al. [70].

L'implication de gènes régulateurs communs à l'embryogénèse cardiaque et thyroïdienne est démontrée mais les mécanismes expliquant les autres atteintes d'organes ne sont pas clairs actuellement.

6.7. DONNÉES PUBLIÉES SUR LA TRANSITION ADOLESCENT-ADULTE

L'équilibre de la dysthyroïdie, bien que supérieur à celui des jeunes patients français mais perfectible, témoigne de l'implication inégale des patients dans leur maladie. Certains d'entre eux n'ont pas réalisé de bilan biologique hormonal depuis plusieurs mois ou bien n'ont aucune idée des derniers résultats et de la significativité de ceux-ci. Ces observations ne se fondent, ici encore, que sur les transmissions écrites des patients et non sur une consultation et une analyse objective de leur dossier médical. Cela souligne néanmoins l'importance de la transition dans le suivi des patients porteurs d'une maladie chronique du « monde pédiatrique » vers le « monde adulte ».

Hauser et al [71] rapportait sur un groupe de 22 jeunes drépanocytaires suivis à Chicago, que la moitié d'entre eux ne connaissait ni le type de drépanocytose dont il souffrait, ni le mode de transmission de l'affection (ni le type d'assurance maladie qu'il souscrivait). Les obstacles à cette transition sont, tout d'abord, que l'enfant est suivi

depuis ses premiers jours de vie dans un service de pédiatrie (voire dans le même service). Une confiance s'est ainsi instaurée vis-à-vis de cette structure apparaissant familière avec les années. Une certaine inquiétude à la quitter peut s'exprimer [71, 72]. La crainte d'être confronté à d'autres patients adultes ayant la même pathologie mais à un stade plus avancé peut exister, par exemple dans le cas des enfants souffrant de mucoviscidose.

Certains éléments sont en revanche favorables à l'établissement d'une « bonne » transition. Ainsi, l'existence de spécialistes d'organes ou de système en médecine d'adulte permet une transmission des données plus rapide et plus efficace. Les aspects techniques liés à la pathologie sont connus par le praticien adulte. De plus, la fin de la querelle de conception entre la médecine pédiatrique et la médecine d'adultes comme le soulignait Grimaldi est appréciable [73]. Il persiste néanmoins quelques différences de pratique. Celles-ci apparaissent bénéfiques : les questions de fertilité, de procréation et de grossesse avec une maladie chronique sont parfois plus aisés en médecine adulte avec un soignant que le patient a moins l'habitude de rencontrer.

Les éléments répertoriés dans les différentes publications pour optimiser cette transition sont à la fois liés à la pathologie, à l'enfant mais également à son milieu socio-familial. Ainsi, il semble primordial d'anticiper et d'identifier le référent adulte de la pathologie précocement. La publication de Malbunot-Wagner et al. [74] rapportait que les patients souffrant de mucoviscidose étaient demandeurs d'une transition assez longue (> 6 mois) et de consultations conjointes entre pneumologue pédiatre et adulte. Une transition progressive leur paraissait nécessaire. De plus, l'identification des patients à haut risque de mauvaise compliance (faible niveau d'éducation, milieu socio-économique précaire) est un facteur important. La solution peut être d'autonomiser le patient dès son adolescence afin de préparer au mieux le terrain. Cela peut passer par des consultations sans la présence des parents par exemple.

Les axes de travail dans l'établissement d'une bonne transition dans le cas de patients diabétiques de type 1 sont résumés par Braun et al. [75] : renforcer la préparation, consolider les liens entre les services pédiatriques et adultes et organiser un temps de rencontre entre adolescents et équipes adultes.

6.8. MALADIE CHRONIQUE ET ÉVOLUTION NEURO-COMPORTEMENTALE À L'ÂGE ADULTE

L'hypothyroïdie congénitale, comme toute autre pathologie chronique, peut occasionner chez le malade des troubles émotionnels, des modifications comportementales... Dès leur plus jeune âge, les enfants sont confrontés de façon régulière au corps médical et aux décisions de celui-ci. Ces décisions sont parfois source de frustration, de colère car elles vont à l'encontre du souhait de l'enfant. L'autorité parentale est de temps en temps subordonnée par les choix du médecin. De plus, la chronicité de la pathologie renvoie l'enfant puis l'adolescent à son avenir qui passera forcément par la poursuite des soins, des consultations, de la prise régulière parfois pluriquotidienne d'un traitement. Ainsi, l'incidence des troubles du comportement est plus élevée dans cette population que dans la population générale [76, 77].

Tinelli et al. [78] a montré, en comparant 30 sujets porteurs d'hypothyroïdie congénitale (12 enfants et 18 adolescents) à 116 sujets sains, qu'il existe une augmentation des troubles du comportement dans la population malade. Ce résultat est notamment visible chez les enfants. A l'aide de l'Achenbach's and Edelbrock's Child Behaviour Checklist (CBCL), il démontre que les enfants présente plus de troubles de type délinquance. Les adolescents ont plus de troubles anxio-dépressifs, de troubles de l'attention et de troubles agressifs. Via le questionnaire Diagnostic Interview for Children and Adolescent-Revised (DICA-R), il montre que 44% des adolescents avec hypothyroïdie congénitale ont une augmentation des troubles anxieux (angoisse de séparation et/ou troubles phobiques), 16% présentent des troubles de l'humeur et 11% ont des troubles du comportement avec déficit de l'attention.

L'analyse des troubles du comportement chez les sujets avec une maladie chronique a également été l'objet de l'étude de Jusiene et al. [79]. Il compare l'apparition de ces troubles chez 63 enfants âgés de 2 à 14 ans porteurs d'une hypothyroïdie congénitale ou d'une phénylcétonurie. La phénylcétonurie de l'enfant a une incidence négative sur les relations sociales et professionnelle des parents. Les problèmes psychologiques parentaux sont, quant à eux, augmentés en cas de l'une des deux pathologies. Jusienne et al. explique

ces résultats par la notion de culpabilité parentale vis-à-vis de la pathologie de leur enfant, par la plus grande indulgence dont font preuve les parents envers leur enfant malade (d'où l'augmentation des troubles de comportement chez ces derniers) ainsi que par la mauvaise gestion du coping. Le coping est défini en psychologie par l'ensemble des pensées et des actes développés par une personne pour résoudre les problèmes auxquels il est confronté et ainsi réduire le stress qu'ils engendrent. L'ensemble de ces facteurs est responsable du retentissement de la maladie de l'enfant sur la structure familiale et parfois extra-familiale.

Il existe donc un lien étroit entre pathologie chronique et induction de troubles de comportement durant l'enfance. Ceux-ci peuvent ensuite entraîner à l'âge adulte une altération des scores de qualité de vie notamment dans les paramètres de bien-être général ou de santé mentale.

6.9. INTÉRÊTS ET LIMITES DE NOTRE ÉTUDE

Les études pédiatriques portant sur le devenir des patients sont de plus en plus fréquentes mais nécessitent, comme dans notre cas, parfois plusieurs décennies avant l'obtention puis l'analyse des premiers résultats. Les intérêts sont multiples. La nécessité du dépistage néonatal de masse est désormais établie à travers le monde mais les pratiques ne sont pas uniformisées. Le type de traitement ainsi que les posologies ont été modifiés au cours des trente dernières années. De plus, les modalités du dépistage sont différentes entre l'Amérique du Nord et l'Europe.

L'intérêt de notre travail est avant tout observationnel. Plusieurs critiques sont à apporter.

Tout d'abord, la taille de notre population est restreinte. La faiblesse de la cohorte est d'ailleurs inhérente à la prévalence de la maladie. Elle est accentuée par certains éléments. Les modifications de prise en charge depuis l'instauration du dépistage telle que l'instauration du traitement par L-Thyroxine devant la moindre efficacité des extraits thyroïdiens diminuent la puissance statistique des études en réduisant le nombre de patients recevant le même traitement. Par exemple, la corrélation mettant en évidence une

augmentation des « limitations dues à l'état mental » selon le taux de T3L initial se base sur seulement 18 patients. En effet, le dosage de la T3L initial n'était pas réalisé durant les premières années du dépistage. Les résultats des patients traités durant les toutes premières années du dépistage sont donc moins pertinents et forcément moins bons que les autres en particulier sur le délai de normalisation de la TSH. Celle-ci n'était pas de 15 jours lors des premières années du dépistage.

De plus, le caractère rétrospectif est un facteur limitant dans la récupération des données. En effet, certaines se trouvaient absentes de dossiers archivés. Certains patients de notre étude ont été « perdus de vue » : ils ont été ensuite traités dans un autre centre empêchant l'utilisation de leurs données néonatales.

Nous avons utilisé les données recueillies à l'échelon national via le questionnaire SF-36. Celui-ci a la particularité d'être un questionnaire rempli par le patient puis envoyé par voie postale ce qui altère l'objectivité des résultats. Ceci est particulièrement vrai en ce qui concerne la perception qu'a le sujet de son état physique ou mental. Certains items peuvent également être mal compris. La transmission des données biologiques peut également, comme sus-citée, être erronée par le sujet. De plus, les résultats du questionnaire sont dépendants de l'état émotionnel, humoral au sens psychique du terme au moment de la rédaction de celui-ci par le sujet. Or, les hormones thyroïdiennes sont impliquées dans ces phénomènes de régulation thymique. Les résultats sont donc à pondérer d'autant que l'équilibre de la fonction thyroïdienne est insuffisant pour un certain nombre de patient au regard du taux de TSH rapporté dans le questionnaire.

De même, les données recueillies risquent parfois d'être approximatives notamment celles concernant la taille et le poids des parents et du sujet. Les individus devraient être pesés et mesurés sur les mêmes appareils pour améliorer l'exactitude des résultats.

Les critères de recueil de données pour l'analyse statistique diffèrent parfois de ceux de l'étude de Léger et al. expliquant certains résultats. L'existence d'un retard d'âge osseux était noté à la naissance pour Léger et al. et non à un an comme dans notre étude. Le taux de TSH à 15 jours n'était pas répertorié dans notre étude mais nous avons utilisé le délai en jours de normalisation de la TSH pour juger de l'efficacité initiale du traitement. La compliance était définie dans notre travail par le nombre de valeurs de TSH > 8 mUI/L

par rapport au nombre total de TSH dosées entre 1 et 3 ans. Pour Léger et al., la définition correspondait au nombre de TSH ≥ 15 mUI/L de l'âge de 6 mois jusqu'à l'adolescence (âge de l'adolescence non défini dans la publication). Enfin, Léger et al. a converti les valeurs de T4 (hormone dosée dans les premières années du dépistage) en T4L via une équation logarithmique [80]. Cette transformation des données n'a pas été effectuée dans notre travail.

En revanche, bien qu'ayant un effectif réduit, notre population présente des caractéristiques homogènes. Il est important de rappeler que la population de sujets ayant répondu au questionnaire était superposable à celle n'ayant pas répondu. Aucun biais de sélection n'était donc présent.

Différents points émanent de notre travail. Ceux-ci nous donnent des voies de recherche pour optimiser le suivi et donc la prise en charge des patients. Les éléments permettant l'amélioration de la qualité de vie à l'âge adulte deviennent donc les enjeux principaux du suivi pédiatrique.

Tout d'abord, on constate à travers les résultats lorrains et nationaux que les troubles auditifs sont un facteur prédictif négatif de qualité de vie. Nous savons que l'organogénèse de l'appareil auditif est sous la dépendance des hormones thyroïdiennes. Une attention plus importante semble donc nécessaire quant au suivi de l'audition et au dépistage de toute anomalie chez les enfants atteints d'hypothyroïdie congénitale. Ce suivi doit être effectué quelque soit l'étiologie. Les recommandations de prise en charge de l'hypothyroïdie congénitale de 1999 [22] conseillent d'ailleurs d'effectuer des oto-émissions acoustiques durant les trois premiers mois de vie.

Un autre élément apporté par l'étude de Léger et al. et retrouvé dans notre travail est l'importance du suivi nutritionnel des enfants, compte tenu du nombre plus important d'obèses à l'âge adulte que dans la population générale. Cette surveillance se justifie notamment par le risque de comorbidités associées à l'obésité mais aussi par la diminution de la qualité de vie liée à la pathologie pondérale elle-même. Les mécanismes

physiopathologiques ne sont pas encore clairement élucidés mais méritent d'être approfondies.

Enfin, ce travail souligne l'importance d'effectuer une transition optimale de prise en charge optimale de l'environnement médical pédiatrique vers le monde médical des adultes. La « transition » entre enfant et adulte demeure un enjeu majeur de prise en charge de ces patients porteurs d'une maladie chronique. Les bienfaits du traitement des dysthyroïdies congénitales sont établis. Les progrès ont permis à ces enfants d'atteindre l'âge adulte avec une insertion professionnelle et une qualité de vie tout à fait honorable. Des améliorations dans le suivi sont néanmoins à apporter.

CONCLUSION

L'étude du devenir à long terme des sujets dépistés pour hypothyroïdie congénitale en Lorraine entre 1979 et 1988 montre que la qualité de vie est diminuée par des facteurs néonataux comme le sexe féminin de l'enfant ou la sévérité initiale de la maladie. Par la suite, certains facteurs acquis modulent cette qualité de vie : l'apparition d'une obésité ou de troubles auditifs. La réussite scolaire des enfants dépend en partie d'un facteur néonatal qu'est la catégorie socio-professionnelle parentale.

Les différences principales entre les populations lorraines et nationales résident notamment dans l'augmentation des limitations dues à l'état physique et le moins bon niveau d'éducation en Lorraine. En revanche, le contrôle de la fonction thyroïdienne est meilleur au niveau régional à l'âge adulte. L'échantillon de population lorrain est représentatif en certains points de la population nationale d'adultes malades. Ces deux populations présentent une plus grande proportion de surpoids et d'obésité, de troubles auditifs et visuels que la population générale. Les implications physiopathologiques ne sont pas clairement élucidées pour expliquer ces éléments. De plus, la population d'adultes avec hypothyroïdie congénitale présente une susceptibilité aux maladies chroniques telles que les atteintes cardiaques. De nouvelles approches en génétique et en biologie moléculaire pourraient permettre de connaître d'autres gènes impliqués dans la thyroïdogénèse ou dans des voies de signalisation communes à la glande thyroïde et au tissu cardiaque.

Le travail national et celui sur la cohorte lorraine permettent donc de constater qu'une attention plus particulière devra être portée au suivi pondéral et neuro-sensoriel de ces enfants. Des examens de dépistage des troubles auditifs et visuels devraient probablement être réalisés à l'avenir car ces comorbidités réduisent la qualité de vie des patients adultes. L'insertion socio-professionnelle de ces sujets est néanmoins satisfaisante et nous reconforte dans le choix d'avoir rendu obligatoire le dépistage il y a déjà un peu plus de trente ans.

5. A votre connaissance, avez-vous eu, dans les 2 dernières années, les examens suivants ?

- dosage des hormones thyroïdiennes 0 non 1 oui
si oui, pouvez-vous préciser combien de fois :
si non, pouvez-vous préciser à quel âge vous avez eu votre dernier dosage des hormones thyroïdiennes :
- autre(s) dosage(s) biologique(s) : 0 non 1 oui
si oui, précisez lesquels :

6. Avez-vous connaissance du résultat de votre dernier dosage des hormones thyroïdiennes (dans les 2 dernières années) ?

- 0 non 1 oui 2 dosage non fait
- Si oui, ce résultat était-il pour vous :
1 normal
2 anormal en hypothyroïdie
3 anormal en hyperthyroïdie
4 ne sait pas

Pouvez-vous préciser :

- la date du prélèvement :
Jour Mois Année
- le résultat de la TSH : (mU/l)
- le résultat de la T4 libre : (Préciser l'unité :
pmol/l, pg/ml, ng/dl ou autre unité)
Si possible, joindre la photocopie du résultat de la prise de sang

- Si vous n'avez pas eu de contrôle sanguin ces 2 dernières années ou si vous ne pouvez pas préciser les résultats, pouvez-vous demander à votre médecin de vous faire faire une prise de sang pour cela et nous renvoyer la photocopie du résultat ?

- 0 non 1 oui

Si oui, pouvez-vous préciser :

- la date du prélèvement :
Jour Mois Année
- le résultat de la TSH : (mU/l)
- le résultat de la T4 libre : (Préciser l'unité :
pmol/l, pg/ml, ng/dl ou autre unité)
Si possible, joindre la photocopie du résultat de la prise de sang

7. Avez-vous connaissance d'une histoire d'hypothyroïdie congénitale dans votre famille (diagnostiquée pendant l'enfance) ?

- 0 non 1 oui

Si oui, pouvez-vous préciser :

- le degré d'apparenté pour l'autre personne de votre famille qui a une hypothyroïdie congénitale
1 frère ou soeur
2 parents
3 grands parents
4 oncles, tantes
5 cousins 1^{er} ou 2^{ème} degré
6 autre, précisez

Ne rien inscrire dans cette colonne

751__| s29

761__| s30

781__| s31

801__| s32

811__| s33

831__| s34

851__| s35

861__| s36

871__| s37

891__| s38

911__| s39

931__| s40

951__| s41

971__| s42

101__| s43

1061__| s44

1071__| s45

1091__| s46

1111__| s47

1131__| s48

1151__| s49

1171__| s50

121__| s51

1261__| s52

1271__| s53

1281__| s54

- la cause de l'hypothyroïdie pour cette autre personne de votre famille qui a une hypothyroïdie congénitale

- 1 ectopie (position anormale) de la glande thyroïde
2 athyréose (absence de thyroïde)
3 glande thyroïde en position normale (avec ou sans goître)
4 ne sait pas

8. Avez-vous actuellement une ou plusieurs maladie(s) chronique(s) (en dehors de l'hypothyroïdie congénitale) ?

- 0 non 1 oui

si oui, pouvez-vous préciser combien de maladie(s) :

pouvez-vous préciser quelle(s) maladie(s) :

9. Prenez-vous actuellement un autre traitement régulièrement, en dehors de la Thyroxine (Lévothyrox) ?

- 0 non 1 oui

si oui, pouvez-vous préciser le ou lesquel(s) :

10. Avez-vous des problèmes de vue ?

- 0 non 1 oui

si oui, pouvez-vous préciser (pour chacune des proposition ci-dessous) :

- Myopie 0 non 1 oui
Presbytie 0 non 1 oui
Hypermétropie 0 non 1 oui
Astigmatisme 0 non 1 oui
Strabisme 0 non 1 oui
Cécité 0 non 1 oui

11. Portez-vous actuellement des lunettes ou des lentilles ?

- 0 non 1 oui

12. Avez-vous des problèmes d'audition ?

- 0 non 1 oui

si oui, lequel :
1 Surdité
2 Baisse d'audition (d'une ou des 2 oreilles)
3 Bourdonnement
4 Autre, pouvez-vous préciser le ou lesquels :

Ne rien inscrire dans cette colonne

1291__| s55

1301__| s56

1311__| s57

1331__| s58

1371__| s59

1411__| s60

1451__| s61

1461__| s62

1501__| s63

1541__| s64

1581__| s65

1591__| s66

1601__| s67

1611__| s68

1621__| s69

1631__| s70

1641__| s71

1651__| s72

1661__| s73

1671__| s74

1681__| s75

13. Etes-vous fumeur(se) ?

- 1 Oui, je fume tous les jours
- 2 Oui, mais je ne fume pas tous les jours
- 3 Non, mais auparavant je fumais tous les jours
- 4 Non

Si vous fumez quotidiennement des cigarettes, pouvez-vous indiquer le nombre de cigarette par jour :

14. A quelle fréquence buvez-vous des boissons contenant de l'alcool (vin, bière, apéritif,.....) ?

- 1 Jamais
- 2 Une fois par mois ou moins
- 3 Deux ou trois fois par mois
- 4 Une ou deux fois par semaine
- 5 Trois ou quatre fois par semaine
- 6 Quatre ou cinq fois par semaine
- 7 Tous les jours ou presque

15. Vous arrive-t-il de consommer 6 verres ou plus de boissons alcoolisées lors d'une même occasion (fête de famille, sortie, repas, ...) ?

- 1 Jamais
- 2 Une fois par mois ou moins
- 3 Deux ou trois fois par mois
- 4 Une ou deux fois par semaine
- 5 Trois ou quatre fois par semaine
- 6 Quatre ou cinq fois par semaine
- 7 Tous les jours ou presque

16. Sur toute votre vie, avez-vous eu une maladie grave ?

0 non 1 oui

si oui, pouvez-vous préciser de quelle maladie il s'agit

17. Sur toute votre vie, avez-vous déjà eu une hospitalisation de plus de 10 jours ?

0 non 1 oui

si oui,

- pouvez-vous préciser pour les 2 dernières, le motif de l'hospitalisation :

- 1)
- 2)

- pouvez-vous préciser la durée de la dernière hospitalisation _____ jours
la durée de l'avant-dernière hospitalisation _____ jours

Ne rien inscrire dans cette colonne

169|_|_| s76

170|_|_| s77

172|_|_| s78

173|_|_| s79

174|_|_| s80

175|_|_|_|_| s81

179|_|_|_|_| s82

183|_|_| s83

184|_|_|_|_| s84

188|_|_|_|_| s85

192|_|_|_|_| s86

195|_|_|_|_| s87

18. Avez-vous été hospitalisé au cours des 12 derniers mois ?

0 non 1 oui

si oui, combien de fois _____

pouvez-vous, indiquer les raisons pour les 5 dernières hospitalisations au cours des 12 derniers mois :

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)
- 5)

19. Au cours des 12 derniers mois, sans compter les hospitalisations éventuelles, avez-vous vu au moins 1 fois un médecin généraliste ?

0 non 1 oui

si oui, combien de fois : _____

20. Au cours des 12 derniers mois, sans compter les hospitalisations éventuelles, avez-vous vu au moins 1 fois un médecin spécialiste ?

0 non 1 oui

si oui, combien de fois : _____

21. Avez-vous eu dans le passé une ou plusieurs interventions chirurgicales ?

0 non 1 oui

si oui, combien de fois ? _____

pouvez-vous indiquer les raisons pour les 5 dernières interventions

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)
- 5)

22. Actuellement, quels sont votre taille et votre poids ?

- taille en cm _____

préciser si : 1 taille mesurée
2 approximative

- poids en kg _____

23. Vos parents, quelle est la :

- taille de votre père _____ cm

préciser si : 1 taille mesurée
2 approximative

- taille de votre mère _____ cm

préciser si : 1 taille mesurée
2 approximative

Ne rien inscrire dans cette colonne

198|_|_| s88

199|_|_| s89

201|_|_|_|_| s90

205|_|_|_|_| s91

209|_|_|_|_| s92

213|_|_|_|_| s93

217|_|_|_|_| s94

221|_|_| s95

222|_|_| s96

224|_|_| s97

225|_|_| s98

227|_|_| s99

228|_|_| s100

230|_|_|_|_| s101

234|_|_|_|_| s102

238|_|_|_|_| s103

242|_|_|_|_| s104

246|_|_|_|_| s105

250|_|_|_|_| s106

253|_|_| s107

254|_|_|_|_| s108

257|_|_|_|_| s109

260|_|_| s110

261|_|_|_|_| s111

264|_|_| s112

ETAT DE SANTE GENERAL

Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Comment répondre ?

Veuillez répondre à toutes les questions en entourant le numéro correspondant à la réponse choisie.

Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

4. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est ?

- 1 Excellente
- 2 Très bonne
- 3 Bonne
- 4 Médiocre
- 5 Mauvaise

5. Par rapport à l'année dernière à la même époque comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ?

- 1 Bien meilleur que l'an dernier
- 2 Plutôt meilleur
- 3 A peu près pareil
- 4 Plutôt moins bon
- 5 Beaucoup moins bon

Ne rien inscrire dans cette colonne

265|_| s113

266|_| s114

26. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire tous les jours. Pour chacune d'entre elles, indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel ?

Entourez le chiffre qui correspond à votre choix

Liste d'activités	Oui, beaucoup limité(e)	Oui, un peu limité(e)	Non, pas du tout limité(e)
Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport, etc.	1	2	3
Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
Soulever et porter les courses	1	2	3
Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
Monter un étage par l'escalier	1	2	3
Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
Marcher plus d'1 km à pied	1	2	3
Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
Marcher une centaine de mètres	1	2	3
Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

Ne rien inscrire dans cette case

267|_| s115

268|_| s116

269|_| s117

270|_| s118

271|_| s119

272|_| s120

273|_| s121

274|_| s122

275|_| s123

276|_| s124

27. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique,

Entourez le chiffre qui correspond à votre choix

Avez-vous :	Oui	Non
- réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
- accompli moins de choses que vous auriez souhaité	1	2
- dû arrêter de faire certaines choses	1	2
- eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

277|_| s125

278|_| s126

279|_| s127

280|_| s128

28. Au cours de ces 4 dernières semaines et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e))

Entourez le chiffre qui correspond à votre choix

Avez-vous :	Oui	Non
- réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
- accompli moins de choses que vous auriez souhaité	1	2
- eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude	1	2

19. Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

- 1 Pas du tout
- 2 Un petit peu
- 3 Moyennement
- 4 Beaucoup
- 5 Enormément

10. Au cours des 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs physiques ?

- 1 Nulle
- 2 Très faible
- 3 Faible
- 4 Moyenne
- 5 Grande
- 6 Très grande

11. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité dans votre travail ou vos activités domestiques ?

- 1 Pas du tout
- 2 Un petit peu
- 3 Moyennement
- 4 Beaucoup
- 5 Enormément

Ne rien inscrire dans cette colonne

281__ | s129

282__ | s130

283__ | s131

284__ | s132

285__ | s133

286__ | s134

32. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti (e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti(e) :

Entourez le chiffre qui correspond à votre choix, pour chaque question :

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelque fois	Rarement	Jamais
dynamique ?	1	2	3	4	5	6
très nerveux(se) ?	1	2	3	4	5	6
si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ?	1	2	3	4	5	6
calme et détendu(e) ?	1	2	3	4	5	6
débordant(e) d'énergie ?	1	2	3	4	5	6
triste et abattu(e) ?	1	2	3	4	5	6
épuisé(e) ?	1	2	3	4	5	6
heureux(se) ?	1	2	3	4	5	6
fatigué(e)	1	2	3	4	5	6

Ne rien inscrire dans cette colonne

287__ | s135

288__ | s136

289__ | s137

290__ | s138

291__ | s139

292__ | s140

293__ | s141

294__ | s142

295__ | s143

33. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé physique ou émotionnel, vous a gêné dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

- 1 En permanence
- 2 Une bonne partie du temps
- 3 De temps en temps
- 4 Rarement
- 5 Jamais

296__ | s144

34. Indiquez, pour chacune des phrases suivantes, dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :
Entourez le chiffre qui correspond à votre choix

	Totalement vraie	Plutôt vraie	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement fausse
Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
Je suis en excellente santé	1	2	3	4	5

SITUATION FAMILIALE, SCOLAIRE ET PROFESSIONNELLE

Entourer le chiffre correspondant à votre situation

15. Actuellement, vivez-vous en couple ?

0 non 1 oui

16. Actuellement, du point de vue légal, vous êtes :

- 1 célibataire
- 2 PACSé (e)
- 3 marié(e)
- 4 divorcé(e)
- 5 veuf(ve)

17. Actuellement, vivez vous :

- 1 chez vos deux parents
- 2 chez votre mère ou chez votre père
- 3 chez une autre personne de votre famille (oncle, tante, beau père, belle mère,)
- 4 dans un foyer
- 5 dans une résidence universitaire
- 6 autre

Si vous avez choisi la réponse « autre »

Là où vous habitez vit (vivent) également :

- une personne avec qui vous vivez en couple (que vous soyez marié ou non) 0 non 1 oui
- vos (votre) enfant(s) 0 non 1 oui
- d'autres personnes de votre famille ou de celle de votre conjoint 0 non 1 oui
- des amis 0 non 1 oui
- d'autres personnes qui ne sont ni de la famille ni des amis 0 non 1 oui
- aucune autre personne que vous 0 non 1 oui

Ne rien inscrire dans cette colonne

297__ | s145

298__ | s146

299__ | s147

300__ | s148

301__ | s149

302__ | s150

303__ | s151

304__ | s152

305__ | s153

306__ | s154

307__ | s155

308__ | s156

309__ | s157

38. Quel est le diplôme le plus élevé que vous avez obtenu dans l'enseignement général (primaire et secondaire) ?

- 1 aucun diplôme
- 2 BEPC ou diplôme de fin d'étude obligatoire
- 3 certificat de fin d'études secondaire
- 4 baccalauréat (série L, ES, S ou A à E)

Ne rien inscrire dans cette colonne

310__ | s158

39. Quel est le diplôme le plus élevé que vous avez obtenu dans l'enseignement technique ou professionnel ?

- 1 aucun diplôme
- 2 CAP
- 3 BEP
- 4 baccalauréat professionnel
- 5 baccalauréat technique (série STI, STL, SMS, STT ou F, G H) ou brevet de technicien (BP, BTA)
- 6 brevet d'enseignement professionnel (BEA, BEC, BEH, BEI, BES,.....)

311__ | s159

40. Quel est le diplôme le plus élevé que vous avez obtenu dans l'enseignement supérieur (y compris technique supérieur) ?

- 1 aucun diplôme
- 2 diplôme niveau bac + 2 (DEUG, DUT, BTS, PCEM,)
- 3 diplôme des professions de santé paramédicale (infirmier, kiné, orthophoniste,...) ou du travail social
- 4 diplôme de l'enseignement supérieur 2^{ème} cycle (licence, maîtrise, master1, IUFM,...)
- 5 diplôme de l'enseignement supérieur 3^{ème} cycle (master2 ou doctorat, DEA ou DESS) ou école d'ingénieur ou « grandes écoles »

312__ | s160

41. Si vous n'avez aucun diplôme de l'enseignement général, technique ou supérieur

Quel niveau d'étude avez-vous atteint ?

- 1 vous n'avez jamais été scolarisé ou vous avez arrêté vos études avant l'entrée dans l'enseignement secondaire
- 2 vous avez arrêté entre la 6^{ème} et la 3^{ème}
- 3 vous avez arrêté en cours d'enseignement technique ou professionnel
- 4 vous avez arrêté entre la 3^{ème} et la terminale

313__ | s161

42. Situation actuelle

- 1 lycéen(ne), préciser quelle classe :
- 2 étudiant(e), élève, en formation
- 3 activité professionnelle à plein temps
- 4 activité professionnelle à temps partiel
- 5 chômage
- 6 sans activité professionnelle ou au foyer
- 7 autre, préciser :

314__ | s162

315__ | s163

316__ | s164

43. Si vous occupez un emploi à temps partiel, quelle en est la raison :

- est- ce que vous avez choisi de travailler à temps partiel ?
0 non 1 oui
- est-ce pour des raisons de santé que vous êtes à temps partiel?
0 non 1 oui

44. Si vous n'êtes pas lycéen(ne) ou étudiant(e), quelle est votre profession actuelle, ou la dernière exercée ?

- 1 agriculteur(trice)
- 2 commerçant(e), artisan
- 3 cadre (profession libérale, professeur, ingénieur...)
- 4 profession intermédiaire (instituteur(trice), technicien(ne), contremaître...)
- 5 employé(e) de la fonction publique ou administratif des entreprises
- 6 employé(e) de commerce
- 7 personnel de service pour les particuliers
- 8 ouvrier(e) qualifié(e), chauffeur
- 9 ouvrier(e) non qualifié(e)
- 10 n'a jamais travaillé
- 11 autre, préciser :

Pouvez-vous indiquer précisément votre profession ?

45. Quelle est (ou quelle était) la profession de votre père / ou beau-père ?

- 1 agriculteur
- 2 commerçant, artisan
- 3 cadre (profession libérale, professeur, ingénieur...)
- 4 profession intermédiaire (instituteur, technicien, contremaître...)
- 5 employé de la fonction publique ou administratif des entreprises
- 6 employé de commerce
- 7 personnel de service pour les particuliers
- 8 ouvrier qualifié, chauffeur
- 9 ouvrier non qualifié
- 10 sans profession
- 11 autre, préciser :

Pouvez-vous indiquer précisément la profession ?

46. Quelle est (ou quelle était) la profession actuelle de votre mère / ou belle mère ?

- 1 agricultrice
- 2 commerçante, artisan
- 3 cadre (profession libérale, professeur, ingénieur...)
- 4 profession intermédiaire (institutrice, technicienne, contremaître...)
- 5 employée de la fonction publique ou administratif des entreprises
- 6 employée de commerce
- 7 personnel de service pour les particuliers
- 8 ouvrière qualifiée, chauffeur
- 9 ouvrière non qualifiée
- 10 sans profession
- 11 autre, préciser :

Pouvez-vous indiquer précisément la profession ?

Ne rien inscrire dans cette colonne

318__|_| s165

319__|_| s166

320__|_| s167

321_|_|_| s168

323_|_|_| s169

325__|_| s170

326__|_|_| s171

328_|_|_| s172

330__|_| s173

331_|_|_| s174

333_|_|_| s175

47. Quelle est (ou quelle était) la profession actuelle de votre compagne / compagnon ?

- 1 agriculteur(trice)
- 2 commerçant(e), artisan
- 3 cadre (profession libérale, professeur, ingénieur...)
- 4 profession intermédiaire (instituteur(trice), technicien(ne), contremaître...)
- 5 employé(e) de la fonction publique ou administratif des entreprises
- 6 employé(e) de commerce
- 7 personnel de service pour les particuliers
- 8 ouvrier(e) qualifié, chauffeur
- 9 ouvrier(e) non qualifié
- 10 sans profession
- 11 autre, préciser :

Pouvez-vous indiquer précisément la profession :

48. Si vous le souhaitez, vous pouvez ajouter d'autres commentaires ci-dessous :

.....

Veillez vérifier que vous avez bien fourni une réponse pour chacune des questions

Ne rien inscrire dans cette colonne

335_|_|_| s176

336_|_|_| s177

338_|_|_| s178

340_|_|_|_| s179

343_|_|_|_| s180

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1 : comparaison des scores de qualité de vie nationaux et lorrains.....	53
Tableau 2 : comparaison des niveaux d'éducation lorrains et nationaux.....	54
Tableau 3 : comparaison de l'incidence des comorbidités, de l'IMC et du déficit visuel dans la population lorraine et la population nationale.....	55
Tableau 4 : comparaison du type d'activité professionnelle.....	56
Tableau 5 : comparaison du lieu de vie en Lorraine et au niveau national.....	57
Tableau 6 : comparaison de la catégorie socio-professionnelle parentale en Lorraine et au niveau national.....	58
Tableau 7 : résumé des principales différences entre la population nationale et la sous-série lorraine (sont inscrits en gras les données communes aux deux populations).....	59
Figure 1 : catégorie Socio-Professionnelle (CSP) du sujet et de ses parents.....	44
Figure 2 : niveau d'éducation atteint par le sujet.....	45
Figure 3 : scores de qualité de vie selon le questionnaire SF-36.....	46
Figure 4 : courbe de corrélation entre la dimension « fonctionnement physique » et le taux de TSH pré-thérapeutique.....	47
Figure 5 : courbe de corrélation entre la dimension « vitalité » et la dose moyenne de traitement par L-Thyroxine durant les trois premiers mois de traitement.....	48
Figure 6 : courbe de corrélation entre la dimension « évaluation de la santé perçue » et le taux de T3L pré-thérapeutique.....	48
Figure 7 : scores de qualité de vie selon le questionnaire SF-36 en Lorraine et au niveau national.....	53
Figure 8 : niveau d'éducation atteint par les sujets dans la population lorraine et la population nationale.....	54
Figure 9 : incidence des comorbidités, de l'IMC et d'un déficit visuel dans la population lorraine et dans la population nationale.....	55
Figure 10 : type d'activité professionnelle des sujets lorrains et dans la population nationale.....	56
Figure 11 : lieu de vie des patients au-niveau lorrain et national.....	57
Figure 12 : catégorie socio-professionnelle parentale au-niveau lorrain et national.....	58

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Léger J, Ecosse E, Roussey M, Lanoë JL, Larroque B. **Subtle Health Impairment and Socioeducational Attainment in Young Adult Patients with Congenital Hypothyroidism Diagnosed by Neonatal Screening: A Longitudinal Population-Based Cohort Study.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1771-1782.
- [2] Van Vliet G. **Hypothyroidism in infants and children : Congenital Hypothyroidism.** Thyroid. Fundamental and clinical text. NYC. 2004 Lippincott Williams and Wilkins Ed..
- [3] Pierson M. **Traitement des hypothyroidies infantiles.** Journées Parisiennes de Pédiatrie. Flammarion Ed. 1972. 189.
- [4] Klein R. **History of Congenital Hypothyroidism. Neonatal thyroid screening.** NYC. Raven Press Ed. 1980. 55-59.
- [5] Wolter R, Noël P, De Cock P, Craen M, Ernould C, Malvaux P, Verstaeten F, Simons J, Mertens S, Van Broeck N, Vanderscueren-Lodeweyckx M. **Neuropsychological study in treated thyroid dysgenesis.** *Acta Paediat Scand Suppl.* 1979;277:41-46.
- [6] Jacobsen BB, Brandt NJ. **Congenital Hypothyroidism in Denmark : incidence, types of thyroid disorders and age at onset of therapy in children.** *Arch Dis Child.* 1981;56:134-136.
- [7] Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. **Incidence of Congenital Hypothyroidism :retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis.** *Br Med J.* 1984;289:1171-1175.

- [8] Klein AH, Meltzer S, Keny FM. **Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months.** *J Pediatr.* 1972;81:912-5.
- [9] Spaulding SW. **Hypothyroidism: early diagnosis and treatment.** *Prim Care.* 1977;4:79-88.
- [10] Dussault JH, Laberge C. **Thyroxine (T4) determination by radioimmunological method in dried blood eluate: new diagnostic method of neonatal hypothyroidism?** *Union Med Can.* 1973;102:2062-2064.
- [11] Delange F, Camus M, Winkler M, Dodion J, Ermans AM. **Serum thyrotropin determination on day 5 of life as screening procedure of Congenital Hypothyroidism.** *Arch Dis Child.* 1977;52:89-96.
- [12] Fischer DA. **The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism.** *J Pediatr.* 2000 Mar;136:273-274.
- [13] Pierson. **La fonction thyroïdienne chez le nouveau-né et le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie.** 11^{ème} Journées Nationales de Médecine Périnatale. Marseille. 1981. 47-52.
- [14] Büyükgebiz A. **Newborn screening for congenital hypothyroidism.** *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;11:1291-1298.
- [15] Toublanc JE. **Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism.** *Horm Res.* 1999;52:49-52.
- [16] Dussault JH, Morissette J. **Higher sensitivity of primary thyrotropin in screening for congenital hypothyroidism : a myth ?** *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56:849-852.
- [17] Pierson M. **Dépistage néonatal de l'hypothyroïdie.** *Med. Hyg.* 1980 ; 38 :572-576.

- [18] Castanet M, Lyonnet S, Bonaïti-Pellié C, Polak M, Czernichow P, Léger J. **Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with Congenital Hypothyroidism.** *N Engl J Med.* 2000;243:441-442.
- [19] Chanoine JP, Pardou A, Bourdoux P, Delange F. **Withdrawal of iodinated disinfectants at delivery decreases the recall rate at neonatal screening for congenital hypothyroidism.** *Arch Dis Child.* 1988;63:1297-1298.
- [20] LaFranchi S. **Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism : an update.** *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(Suppl 2):225-233.
- [21] Grütters A, Delange F, Giovannelli G, Klett M, Rochiccioli G, Torresani T, Grant D, Hnikova O, Maenpää J, Rondanini GF. **Guidelines for neonatal screening programmes for congenital hypothyroidism.** *Eur J Pediatr.* 1993;152:974-975.
- [22] Toutblanc JE. **Guidelines for neonatal screening programmes.** *Acta Paediatr.* 1999;88:13-14.
- [23] Rochiccioli P, Dutau G, Despert F, Roge B, Sablayrolles B, Enjaume C. **The surface of epiphyses of the knee: index of the duration of neonatal hypothyroidism.** *Arch Fr Pediatr.* 1984;41:329-332.
- [24] Perry RJ, Maroo S, Maclennan AC, Jones JH, Donaldson MDC. **Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning.** *Arch Dis Child.* 2006;91:972-976.
- [25] Ohnishi H, Sato H, Noda H. **Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5145-5149.
- [26] Ueda D, Yoto Y, Sato T. **Ultrasonic assessment of the lingual thyroid gland in children.** *Pediatr Radiol.* 1998;28:126-128.

- [27] Glorieux J, Desjardins M, Dussault J, Letarte J, Morissette J. **Longitudinal study on the mental development of patients with congenital hypothyroidism. 10 years' screening.** *Arch Fr Pediatr.* 1987;44 (Suppl 1):709-714.
- [28] Toublanc JE, Rives S, Acosta A, Chicaud J. **Psychomotor and intellectual development in children with congenital hypothyroidism screened at birth. Factors likely to have an effect on prognosis.** *Arch Fr Pediatr.* 1990;47:191-195.
- [29] Wasniewska M, De Luca F, Cassio A, Oggiaro N, Gianino P, Delvecchio M, Aiuzzi R, Stoppiono V, Lombardo F, Messina MF, Valenzise M, Arrigo T. **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.* 2003;149:1-6.
- [30] Meyerhoff WL. **Hypothyroidism and the ear: electrophysiological, morphological, and chemical considerations.** *Laryngoscope.* 1979;89(Suppl 19):1-25.
- [31] Perazzini M, Ravazzini S, Weber G, Fornara C, Tognola G, Vigone MC, Bianchi C, Comi G, Chiumello G, Grandori F. **Click-evoked otoacoustic emissions recorded from untreated congenital hypothyroidism newborns.** *Hear Res.* 2002;166:136-142.
- [32] Bellman SC, Davies A, Fuggle PW, Grant DB, Smith I. **Mild impairment of neuro-otological function in early treated congenital hypothyroidism.** *Arch Dis Child.* 1996;74:215-218.
- [33] Oerbeck B, Reinvang I, Sundet K, Heyerdahl S. **Young adults with severe congenital hypothyroidism: cognitive event related potentials (ERPs) and the significance of an early start of thyroxine treatment.** *Scand J Psychol.* 2007;48:61-67.
- [34] Gauchard GC, Deviterne D, Leheup B, Perrin PP. **Effect of age at thyroid stimulating hormone normalization on postural control in children with congenital hypothyroidism.** *Dev Med Child Neurol.* 2004;46:107-113.

- [35] Salerno M, Oliviero U, Lettierio T, Guardasole V. **Longitudinal growth, sexual maturation and final development in patients with CH detected by neonatal screening.** *Eur J Endocrinol.* 2007;145:377-383.
- [36] Delvecchio M, Salerno M, Acquafredda A, Zecchino C, Peruzzi S, Cavallo L. **Factors predicting final height in early treated congenital hypothyroidism patients.** *Clin Endocrinol.* 2006;65:693-697.
- [37] Adachi M, Asakura Y, Tachibana K. **Final height and pubertal growth in Japanese patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening.** *Acta Paediatr.* 2003;92:698-703.
- [38] Bain P, Toublanc JE. **Adult height in CH : prognostic factors and the importance of compliance with treatment.** *Horm Res.* 2002;58 :136-142.
- [39] Wong SC, Ng SM, Didi M. **Children with congenital hypothyroidism are at risk of adult obesity due to early adiposity rebound.** *Clin Endocrinol.* 2004;61:441-446.
- [40] Livadas S, Magiakou MA, Mengreli C, Girginoudis P, Galani C, Smyrnaki P, Kanaka-Gantenbein C, Xekouki P, Chrousos GP, Dacou-Voutetaki C. **Obesity and attenuated adiposity rebound in children with congenital hypothyroidism. Normalization of BMI values in adolescents.** *Horm Metab Res.* 2007;39:524-528.
- [41] Asami T, Ciomarten T, Uchiyama M. **Relationship between serum leptin and thyroid hormones in children.** *Pediatr Int.* 2000;42:293-295.
- [42] Yoshida T, Momotani N, Hayashi M, Monkawa T, Ito K, Saruta T. **Serum leptin concentrations in patients with thyroid disorders.** *Clin Endocrinol.* 1998;48:299-302.
- [43] Duntas L. **Thyroid disease and lipids.** *Thyroid.* 2002;12:287-293.

- [44] Asami T, Wada M, Uchiyama M. **Plasma free fatty acids in neonates with congenital hypothyroidism.** *Thyroid.* 2001;11:81-84.
- [45] Klein AH, Meltzer S, Kenny FM. **Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months.** *J Pediatr.* 1972;81:912-915.
- [46] Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk D, De Muinck-Keizer SM. **Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism.** *J Pediatr.* 2000;136:292-297.
- [47] Rovet JF, Ehrlich RM. **Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism.** *J Pediatr.* 1995;126:380-386.
- [48] Tillotson SL, Fuggle PW, Smith I, Ades AE, Grant DB. **Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect.** *Br Med J.* 1994;309:440-445.
- [49] Rochiccioli P, Roge B, Alexandre F, Coll J, Dutau G, Enjaume C, Augier D. **Results of psychomotor development in hypothyroidism detected at birth.** *Arch Fr Pediatr.* 1983;40:537-541.
- [50] Kempers MJE, Van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden MWG, Kooistra L, Wiedjik BM, Faber I, Last BF, De Vijlder JJM, Grootenhuis MA, Vulsma T. **Intellectual and motor development of young adults with CH diagnosed by neonatal screening.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:418-424.
- [51] Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. **Congenital Hypothyroidism: Influence of Disease Severity and L-Thyroxine Treatment on Intellectual, Motor, and School-Associated Outcomes in Young Adults.** *Pediatrics.* 2003;112:923-930.
- [52] Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, Torresani T, Lang-Muritano M, Jenni OG, Largo RH, Latal B. **Children with congenital hypothyroidism : long term intellectual outcome after early high dose treatment.** *Pediatr Res.* 2009;65:242-248.

- [53] Rochiccioli P, Rogé B, Alexandre F, Tauber MT. **School achievement in children with hypothyroidism detected at birth and search for predictive factors.** *Horm Res.* 1992;38:236-240.
- [54] Léger J, Larroque B, Norton J. **Influence of severity of congenital hypothyroidism and adequacy of treatment on school achievement in young adolescents :a population based cohort study.** *Actae Paed.* 2001;90:1220-1222.
- [55] Lecointre C, Travert G, Berani L, Ragault MH ; Kuhn JM, Leclerc P, Marret S. **Hypothyroïdie congénitale : devenir adulte.** *Arch Pediatr.* 2007;14:1119-1122.
- [56] Serra D. **Contribution à l'étude de la surveillance clinique et biologique et des résultats du traitement substitutif chez les enfants dépistés à la naissance pour l'hypothyroïdie par le Centre Régional de Lorraine.** 148 p. Th.:Méd:Nancy I:1996.
- [57] Cole TJ, Bellizi MC, Flegal KM, Dietz WH. **Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide : international survey.** *Br Med J* 2000;320:1240-1243.
- [58] **Enquête Décennale Santé.** 2003 [Internet]. Available from : <http://www.irdes.fr/EspaceRecherche/Enquetes/EnqueteSanteSoinsMed.htm>.
- [59] Van der Sluijs L, Kempers MJE, Last BF, Vulsma T, Grootenhuis MA. **Quality of life, developmental milestones, and self-esteem of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2654-2661.
- [60] Sato H, Nakamura N, Harada S, Kakee N, Sasaki N. **Quality of life of young adults with congenital hypothyroidism.** *Pediatr Int.* 2009;51:126-131.
- [61] Salerno M, Olivieiro U, Lettierio T, Guardasole V, Mattiacci D, Salmadamarco L, Capalbo D, Lucariello A, Sacca L, Cittadini A. **Long-term cardiovascular effects of**

levothyroxine therapy in young adults with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2486-2491.

[62] Gary-bobo R, Prieto A, Picard N. **Birth order and sibship sex composition effects in the study of education and earnings.** CEPR discussion paper 5514. CEPR, London 2006.

[63] Murat F. **Le retard scolaire en fonction du milieu parental : l'influence des compétences des parents.** *Economie et statistique.* 2009;424-425:103-125.

[64] Olivieri A, Stazi MA, Mastroicovo P, Fazzini C, Medda E, Spagolo A, De Angelis S, Grandolfo ME, Taruscio D, Cordeddu V, Sorcini M. **A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998).** Study group for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:557-562.

[65] Lints TJ, Parsons LM, Hartley L, Harvey RP. **NKX-2.5: a novel murine homeobox gene expressed in early heart progenitor cells and their myogenic descendants.** *Development.* 1993;119:419-431.

[66] Schott JJ, Benson DW, Basson CT, Pease W, Silberbach GM, Moak JP, Maron BJ, Seidman C, Seidman JG. **Congenital Heart Disease Caused by Mutations in the Transcription Factor NKX-2.5.** *Science.* 1998;281:108-111.

[67] Dentice M, Cordeddu V, Rosica A, Ferrara A, Santarpia L, Salvatore D, Chiovato L, Peii A, Moschini C, Fazzini C, Olivieri A, Costa P, Baserga M, De Felice M, Sorcini M, Fenzi G, Di Lauro R, Tartaglia M, Macchia PE. **Missense mutation in the transcription factor NKX2-5: a novel molecular event in the pathogenesis of thyroid dysgenesis.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1428-1433.

[68] Benson DW, Silberbach GM, Cottrill C, Zhang Y, Riggs C, Smalls O, Johnson MC, Watson MS, Seidman CE, Plowden J, Kugler JD. **Mutations in the cardiac**

transcription factor NKX-2.5 affect diverse cardiac developmental pathways. *J Clin Invest.* 1999;104:1567-1573.

[69] Liu X, Yang Y, Lin Y, Chen Y. **Mutation of NKX-2.5 gene in patients with atrial septal defect.** *Chinese J Pediatr.* 2009;47:696-700.

[70] Ferrara A, Rossi G, Zampella E, Di Candia S, Pagliara V, Nettore I, Capalbo D, De Sanctis L, Baserga M, Salerno MC, Fenzi G, Macchia PE. **Screening for mutations in the ISL1 gene in patients with thyroid dysgenesis.** *J Endocrinol Invest.* 2010.[Epub ahead of print].

[71] Hauser E, Dorn L. **Transitioning adolescents with sickle-cell disease to adult centered care.** *Pediatr Nurs.* 1999;25:479-488.

[72] Dommergues JP, Alvin P. **Le relais entre pédiatres et médecins d'adultes dans les maladies chroniques de l'enfant.** *Arch Pediatr.* 2003;10:295-299.

[73] Grimaldi A. **Diabétologues d'enfants, diabétologues d'adultes : la fin d'une querelle.** *Arch Pediatr.* 1998:1303-1304.

[74] Malbunot-Wagner AC, Bonnemains C, Urban T, Giniès JL. **Passage de l'enfant à l'adulte : expérience d'un Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose.** *Arch Pediatr.* 2008;15:959.

[75] Braun K, Leveque M, Bondailliez B, Bony H. **Evaluation des modalités de transition de la pédiatrie à la médecine pour adultes des enfants diabétiques de type 1 : expérience du Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens.** *Diabetes Metab.* 2010;36(51):A78. (communication orale)

[76] Quittner A. **Re-examining research on stress and social support: the importance of contextual factors.** In: La Greca A, Siegel L, Wallander J, Walker E, editors. *Stress and coping in child health.* The Guilford Press; 1992.85-119

- [77] Wenar C, Kerig P. **Developmental psychopathology from infancy through adolescence.** New York: McGraw-Hill Pub.Comp.; 2000.
- [78] Tinelli F, Costagli C, Bargagna S, Marcheschi M, Parrini B, Perelli V. **Behavioural disorders in adolescents with early-treated congenital hypothyroidism.** *Funct Neurol.* 2003;18:161-164.
- [79] Jusiene R, Kucinskas V. **Psychological adjustment of children with congenital hypothyroidism and phenylketonuria as related to parental psychological adjustment.** *Medicina (Kaunas).* 2004;40:663-670.
- [80] Tillotson SL, Grant DB, Ades AE. **Plasma total thyroxine and free thyroxine concentrations in congenital hypothyroidism before and during treatment.** *J Clin Pathol.* 1992;45:819-820.

VU

NANCY, le 5 septembre 2011

Le Président de Thèse

NANCY, le 8 septembre 2011

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur B. LEHEUP

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE n°3723

NANCY, le 13/09/2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

L'hypothyroïdie congénitale, maladie d'une particulière gravité en l'absence de traitement, a vu son pronostic amélioré depuis la systématisation du dépistage en France en 1979. L'objectif de notre démarche est, tout d'abord, d'évaluer la qualité de vie via le questionnaire SF-36 ainsi que l'insertion socio-professionnelle des patients dépistés dans l'enfance, et ce plus de vingt après la mise en route du dépistage en Lorraine. Ce travail cherche également à mettre en évidence les facteurs néonataux modifiant la qualité de vie. Les résultats des sujets lorrains sont ensuite comparés à ceux de la population nationale d'adultes malades.

Dans la population lorraine, la qualité de vie est marquée par une augmentation des limitations dues à l'état physique. Le niveau d'éducation, corrélé à la catégorie socio-professionnelle parentale, apparaît moins bon qu'à l'échelon national. La qualité de vie se trouve diminuée dans le sexe féminin ainsi qu'en cas de troubles auditifs et de sévérité initiale de la maladie. Enfin, la population d'adultes porteurs d'une hypothyroïdie congénitale souffre plus de troubles auditifs et visuels, d'obésité ainsi que de maladies chroniques que la population générale.

L'échantillon de population lorrain présente donc quelques particularités par rapport à la cohorte nationale. Un suivi systématique, régulier des anomalies sensorielles et pondérales devra être réalisé à l'avenir chez ces enfants dépistés pour hypothyroïdie congénitale à la naissance.

TITLE : QUALITY OF LIFE AND SOCIOEDUCATIONAL ATTAINMENT IN A LORRAINE ADULTS' COHORT SCREENED FOR CONGENITAL HYPOTHYROIDISM FROM 1979 TO 1988 AND PARALLEL WITH NATIONAL RESULTS.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2011

MOTS CLÉS : Hypothyroïdie congénitale. Qualité de vie. Devenir socio-professionnel. Adulte.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR : UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY-1
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54045 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
