

## DÉPISTAGE DE L'HYPOTHYROÏDIE CONGÉNITALE CHEZ LES NOUVEAU-NÉS AU CHU DE CONSTANTINE.

DJEBLI A<sup>(1)</sup>, BENMOHAMMED K<sup>(2)</sup>, BELKASSEM L<sup>(3)</sup>, BENLETRACHE C<sup>(3)</sup>.

1) Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Département de Biologie Animale, Université Constantine 1.

2) Service Endocrinologie – Diabétologie, Faculté de Médecine, Université Constantine 3.

3) Laboratoire central de Biochimie, Faculté de Médecine, Université Constantine 3.

### RÉSUMÉ :

L'hypothyroïdie congénitale est la principale cause évitable du retard mental, le dépistage est donc systématique dans la plupart des pays occidentaux, il est non encore instauré dans notre pays. L'objectif de notre travail est de dépister l'hypothyroïdie congénitale chez les nouveau-nés au CHU de Constantine. Nous avons réalisé une étude prospective portant sur 83 nouveau-nés (53% filles, 47% garçons) âgés entre 3 à 8 jours, prélevés puis le sang est analysé au service de biochimie au CHU de Constantine. Quelques gouttes de sang capillaire recueillies au niveau du talon du nouveau-né, déposées sur un papier filtre spécial, le dosage étant ensuite réalisé par méthode immunofluorimétrique. Les taux de TSH étaient normaux chez 90,4% (75 nouveau-nés sélectionnés: 40 filles et 35 garçons); avec un taux moyen de  $4,40 \pm 4,69$  mUI/L ( $4,04 \pm 4,26$  mUI/l chez les garçons et  $4,72 \pm 5,06$  mUI/l chez les filles,  $p = 0,6$ ); les 9,6% restants avaient des taux élevés de TSH  $> 9$  mUI/L, 4 d'entre eux ont été reconstrués par des dosages veineux revenus sans anomalies. Bien qu'aucun cas d'hypothyroïdie congénitale n'a été détecté, le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale demeure le seul moyen pour éviter les cas de crétinisme chez l'enfant et ce en traitant précocement les cas dépistés. Beaucoup d'efforts restent à déployer afin de mettre en place un tel dépistage dans notre pays.

*Mots-clés : Hypothyroïdie congénitale, Dépistage, TSH, Crétinisme.*

### ABSTRACT : SCREENING FOR CONGENITAL HYPOTHYROIDISM IN NEWBORNS AT UNIVERSITY HOSPITAL OF CONSTANTINE.

Congenital hypothyroidism is the leading preventable cause of mental retardation, where screening is routine in most Western countries, it is not yet established in our country. The objective of our work is to detect congenital hypothyroidism in the University Hospital of Constantine. We performed a prospective study of 83 newborns (53% girls, 47% boys) aged 3 to 8 days, taken and analyzed in the Department of biochemistry (University Hospital of Constantine), a few drops of capillary blood collected at the heel of the newborn deposited on special filter paper, the dosage thereafter being realized by fluorimetric-immunoassay method. The TSH levels were normal in 90,4% of cases (75 newborn: 40 girls, 35 boys), with a mean rate of  $4.40 \pm 4.69$  mUI/L (boys:  $4.04 \pm 4.26$  mUI/l, girls:  $4.72 \pm 5.06$  mUI/l). The 9,6% (8 samples) remaining had high rates of TSH  $> 9$  mUI/L, 4 of them were controlled by venous dosages income without abnormalities. Although no case of congenital hypothyroidism was detected, screening is the only way to avoid cases of cretinism in children by the early treating of cases detected. Many efforts are deployed to implement such screening in our country.

*Key words: Congenital hypothyroidism, The screening, TSH, The cretinism.*

**INTRODUCTION**

L'hypothyroïdie congénitale (HC) est la plus fréquente des endocrinopathies de l'enfant avec une prévalence moyenne de 1 sur 2000 à 3000 naissances dans les pays où le dépistage est systématique et 1/6500 naissances dans ces mêmes pays et ce, avant la mise en place de ce dépistage [1-4]. Elle est caractérisée par un dysfonctionnement thyroïdien avec une insuffisance totale ou partielle de sécrétion des hormones thyroïdiennes. Les signes cliniques de cette affection ne se complète qu'après les premiers mois de la vie, âge où les lésions cérébrales sont définitivement installées. Contrairement aux signes biologiques qui eux, sont bien marqués dès les premiers jours de la vie. La prévention d'handicape mental dépend donc de la précocité de l'instauration du traitement hormonal substitutif ceci n'est possible que si un dépistage systématique basé sur un diagnostic biologique précoce est instauré [5].

Dans la plupart des pays occidentaux, des programmes de dépistage néonatal permettant de reconnaître et de traiter précocement cette maladie afin d'éviter le retard mental, ont été mis en place depuis plus de 30 ans [6]. Cependant, et à l'instar de la plupart des pays Africains, où très peu d'études sur l'HC ont été réalisées [7], l'Algérie ne dispose pas jusqu'à l'heure actuelle de programme national de dépistage de cette affection si grave. C'était pour combler ce vide que cette étude avait été initiée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Constantine sur une population de 188 nouveau-nés. Elle avait pour but de mettre en place ce dépistage et ce, afin de prévenir l'apparition de cas de crétinisme, ainsi que de prouver la faisabilité et l'acceptabilité d'un programme de dépistage de l'HC au CHUC et enfin de sensibiliser les autorités sanitaires à la nécessité d'installer un tel dépistage dans notre wilaya, voire même dans notre pays.

**PATIENTS ET MÉTHODE**

Il s'agit d'une étude prospective descriptive qui s'est déroulée du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2013. Durant cette période, nous avons colligé 188 nouveau-nés examinés et prélevés au niveau des structures médicales suivantes : le service de la nurserie du CHUC, l'établissement hospitalier spécialisé (EHS) mère-enfant de Sidi Mabrouk et l'établissement public de santé de proximité (EPSP) Ain Smara. La sélection des nouveau-nés a été effectuée sur la base de l'âge, seuls les nouveau-nés âgés de 3 à 8 jours ont été inclus.

Les données cliniques de chaque nouveau-né sont reportées sur une fiche individuelle de renseignements et un consentement éclairé et signé par les parents était exigé avant tout prélèvement. Quelques gouttes de sang capillaire sont recueillies au talon du nouveau-né et déposées sur un papier buvard Whatman (903 single-card). Un dosage de la TSH étant ensuite réalisé au niveau du laboratoire central de biochimie du CHUC par l'automate DELFIA® Neonatal hTSH kit par méthode immunofluorimétrique.

Les valeurs de la TSH pour lesquelles les nouveau-nés sont rappelés étant supérieures à 9 mUI/L selon le seuil préétabli par notre kit. Lorsqu'une HC était suspectée après le premier dosage, les parents étaient convoqués avec le nouveau-né, par appel téléphonique, pour un prélèvement de sang veineux dans le service de biochimie afin de réaliser le 2<sup>ème</sup> dosage de la TSH. Ces dosages de rappel ont été effectués par l'automate ARCHITECT TSH qui utilise la méthode immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA).

L'étude statistique a été faite à l'aide du logiciel SPSS version 20.0. Les données sont exprimées en moyenne ± SD (écart type). Les comparaisons entre groupes ont été effectuées par

le test Chi-deux pour les variables continus et Fisher pour les variables discontinus. Le seuil de significativité p était < 0,05.

**RÉSULTATS**

Durant la période de l'étude, 188 nouveau-nés ont été examinés, parmi lesquels 99 garçons (52,66%) et 89 filles (47,34%) avec un sexe ratio de 1,11. Les données générales de cette population sont représentées dans le tableau I.

**Tableau I. Données générales des 188 nouveau-nés examinés.**

	Total	Garçons	Filles
<b>Lieu du prélèvement</b>			
EPSP Ain Smara	126	67	59
Biochimie-CHUC	35	15	20
EHS Sidi Mabrouk	17	11	6
Nurserie CHUC	10	6	4
<b>Total (n)</b>	188	99	89
<b>Données anthropométriques</b>			
Poids (g)	3306,06±588,04	3361,70± 635,49	3245,23±528,73
Taille (cm)	50,42 ± 1,93	50,73 ± 1,58	50,14 ± 2,17
PC (cm)	34,93 ± 1,71	35,19 ± 1,49	34,96 ± 1,88
<b>Données cliniques</b>			
Apgar	8,29 ± 0,85	8,21 ± 0,86	8,38 ± 0,85
Ictère	15	7	8

n: nombre de nouveau-nés ayant eu la mesure.

Parmi les 188 prélèvements, seuls 83 (44,1%) ont donné le résultat escompté, alors que 105 (55,9%) échantillons n'ont pu être dosés à cause d'une erreur analytique ou pré-analytique. Les données anthropométriques et cliniques des 83 cas de nouveau-nés sélectionnés sont représentées dans le tableau II. La valeur moyenne de la TSH était de 4,40 ± 4,69 mUI/l, (4,04 ± 4,26 mUI/l chez les garçons et 4,72 ± 5,06 mUI/l chez les

**Tableau II. Données anthropométriques et cliniques des 83 nouveau-nés ayant bénéficié du dosage de la TSH.**

	Total n=83	Garçons n=39	Filles n=44	P
Nombre	83	39	44	
Poids (g)				0,42
n	81	37	44	
M ± DS	3288,77± 613,06	3346,76± 719,29	3240,00± 510,64	
Taille (cm)				0,72
n	37	14	23	
M ± DS	50,22 ± 2,25	50,64 ± 1,08	49,96 ± 2,72	
PC (cm)				0,33
n	41	15	26	
M ± DS	34,56 ± 1,32	34,80 ± 1,21	34,42 ± 1,39	
Apgar				0,53
n	77	34	43	
M ± DS	8,10 ± 1,11	8,03 ± 1,17	8,21 ± 1,04	
Ictère	3	2	1	0,72

M ± DS (moyenne ± déviation standard).

n: nombre de nouveau-nés ayant eu la mesure.

JAM

filles,  $p = 0,6$ ) avec une valeur maximale de 28 mUI/l et une minimale de 0,13 mUI/l. La TSH était élevée chez 8 nouveau-nés déterminant une fréquence d'HC transitoire possible de 9,6%. Seuls 4 nouveau-nés sur les 8 étaient revus pour un deuxième dosage de contrôle par prélèvement veineux, et les résultats sont revenus sans anomalies.

## DISCUSSION

Avec une prévalence de 1 sur 2000 à 3000 nouveau-nés, l'hypothyroïdie congénitale est la cause la plus fréquente de retard mentale évitable chez l'enfant. En Amérique du Nord, plus de 5 millions de nouveau-nés sont dépistés et environ 1400 enfants avec hypothyroïdie congénitale sont détectés par an [8].

La gravité de l'hypothyroïdie congénitale réside dans les risques de crétinisme, de nanisme et de retard mental irréversible sévère. Ces anomalies peuvent être prévenues par l'instauration d'un traitement précoce dès les premiers jours de naissance par de la Lévothyroxine. Chaque jour de retard de traitement pourrait entraîner une perte de quotient intellectuel [9]. En effet, l'étude épidémiologique menée en France sur les sujets nés entre 1979 et 1985 a confirmé l'efficacité de la prise en charge précoce de ces sujets qui ont eu un développement physique et une croissance normale ainsi que des performances scolaires globalement normales [10]. Dans la prise en charge de 28 cas d'hypothyroïdie congénitale au Maroc (Oujda) en 1986, 68% des cas ont bien évolué sous traitement, avec bonne prise de poids, régression de signes cliniques et normalisation des taux de TSH, alors que 25% des cas avaient succombé à un âge compris entre 5 jours et 2 mois et ce, par d'autres pathologies associées [11].

De plus, l'hypothyroïdie congénitale est l'une des rares affections dans laquelle le coût du dépistage néonatal est inférieur au coût de la gestion tardive de la maladie installée. À l'heure actuelle, le dépistage est obligatoire et effectué systématiquement en Europe de l'Ouest, Amérique du Nord, Japon, Australie, Asie, Amérique du Sud et certaines parties de l'Europe de l'Est [8]. Contrairement à l'Algérie, où beaucoup d'efforts restent à déployer afin de mettre en place le dispositif nécessaire pour rendre le dépistage systématique à la naissance et ce, dans tout le territoire national.

Nous avons réalisé une étude pilote pour le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale chez les nouveau-nés au CHU de Constantine. Après un consentement éclairé des parents, tous les nouveau-nés inclus avaient bénéficié d'un prélèvement entre le 3<sup>ème</sup> et le 8<sup>ème</sup> jour de vie, pour être à distance du pic sérique de la TSH survenant à la 30<sup>ème</sup> minute de vie et dont le retour à la situation d'équilibre peut prendre deux à trois jours [12].

Plus de 65% des prélèvements ont été réalisés à la maternité EPSP Ain Smara le jour même du retour des nouveau-nés pour faire le vaccin du BCG prévu à la naissance. Contrairement au service de nurserie du CHUC et de l'EHS SMK où les nouveau-nés se font vacciner avant leur sortie. Dans ces deux structures, des convocations sont remises aux parents pour effectuer le prélèvement entre j3 et j8 de la naissance, raison pour laquelle on note une faible réponse à notre convocation puisqu'environ 35% des prélèvements seulement ont été réalisés au sein de ces établissements. Afin d'éviter ces déperditions nous proposons de retarder le jour de la vaccination du BCG à j3 au niveau de toutes les structures sanitaires offrant cette vaccination et ce, afin d'assurer le prélèvement pour le dépistage de l'HC.

À noter qu'en Europe, les prélèvements sont généralement obtenus entre 48 heures et 8 jours après la naissance, en fonction de la pratique locale. Dans beaucoup des programmes de dé-

pistage aux Etats-Unis, les pressions économiques conduisent à une sortie de maternité plus précoce qu'en Europe, imposant ainsi la pratique des prélèvements de dépistage avant 48 heures de vie [13]. Dans l'étude marocaine réalisée en 1996 à Rabat, l'âge moyen des nouveau-nés au premier prélèvement était de 14 jours et les prélèvements sont réalisés le jour de la première vaccination du nouveau-né [14]. Toutefois, il faut noter qu'aux dernières recommandations de l'ESPE (European Society for Paediatric Endocrinology) en 2014, le dépistage peut être réalisé après l'âge de 24 h, et l'idéal serait entre 48 et 72 h [2].

Par ailleurs, la ponction était effectuée au bord externe du tiers inférieur du talon du nouveau-né. Le site de prélèvement avait été choisi pour sa facilité, de plus, il est sans risque d'anémie ou d'infection pour le nouveau-né. Cependant, et selon les mêmes recommandations de l'ESPE ainsi que certains programmes de dépistage utilisant le sang du cordon ombilical, les résultats seraient comparables à ceux obtenus avec du sang capillaire prélevé du talon [2]. L'avantage du prélèvement ombilical est surtout sa réalisation avant la sortie du couple mère - nouveau-né du lieu d'accouchement, ceci permettra d'éviter les déperditions des cas de nouveau-nés à dépister.

Le sang est ensuite recueilli sur papier buvard Whatman 903 et séché à la température ambiante. Ce procédé est utilisé dans la majorité des programmes existants en occident. La technique du papier buvard requiert un appareillage spécial pour l'éluion et le traitement du sang séché, celui-ci est disponible au service de biochimie au CHUC. Comme dans la majorité des programmes de dépistage néonatal de l'HC et pour des raisons essentiellement économiques, il est procédé à un dosage isolé de la TSH. Cette dernière ne traversant pas la barrière placentaire, son dosage est plus approprié que celui de la T4 qui elle, traverse la barrière placentaire, bien que le risque majeur est celui d'ignorer une hypothyroïdie d'origine centrale restant rare chez les nouveau-nés [11]. Le dosage de la TSH est plus fiable, puisque la concentration sérique de cette hormone peut être augmentée alors que les deux hormones T4 et T3 circulantes peuvent être encore dans la zone de normalité [15].

Parmi les 188 prélèvements, seuls 83 (44,1%) ont donné le résultat escompté (valeur de TSH); alors que 105 (55,9%) échantillons n'ont pu être dosés, l'automate les désignant par le terme « OUT ». Parmi les causes possibles, on peut avoir :

- Une erreur pré-analytique : la quantité de sang peut être insuffisante car la tâche n'est pas uniformément saturée ou bien un mal séchage des échantillons, une contamination de la tâche par des matières fécales ou une mauvaise conservation de l'échantillon.

- Ou une erreur analytique: la perforation du papier buvard peut être trop près du bord de la tâche de sang, ou bien la goutte de sang est non éluee due à la détérioration de l'échantillon causée par l'humidité.

Sur les 83 cas de nouveau-nés étudiés, on a noté une moyenne de la TSH de  $4,40 \pm 4,69$  mUI/l. Un taux de TSH élevé supérieur à 9 mUI/L, seuil préétabli par notre trousse, a été retrouvé chez huit nouveau-nés (4 garçons et 4 filles). Chez les enfants avec un test de dépistage anormal, la TSH, la T4 et la T3 libres sériques doivent être dosées, à partir d'une ponction veineuse, pour confirmer les résultats du prélèvement capillaire [16]. Le taux de rappel dans notre échantillon était donc de 9,6 %. Ce qui est relativement très élevé et reste comparable à certains pays africains et européens [14, 17, 18]. Cependant, le seuil fixé de 9 mUI/L est assez bas comparativement à celui de la France qui est de 30 mUI/l [18]. Ce seuil est influencé par l'état de carence en iode de la population. En effet le taux de rappel passe de 0,1% chez les populations non carencées en iode à 20% chez

les populations où la carence en iode est très sévère [19, 20]. Constantine est considérée comme une zone de carence modérée en Iode, ce qui pourrait convenir avec ce taux de rappel de 9,6 %. La surcharge en iode des nouveau-nés intervient également. Plusieurs études ont établi la relation entre l'hypothyroïdie transitoire du nouveau-né et la surcharge en iode. Cette surcharge iodée est consécutive à l'utilisation abusive d'antiseptiques iodés en post-partum chez la mère et le nouveau-né ou à l'exposition intra-utérine à certains médicaments [21].

La fréquence de l'HC au décours de cette présente étude était nulle. En effet, du fait de la faible prévalence de cette affection, les études faites en dehors des programmes structurés de dépistage de masse retrouvent rarement des cas positifs. Toutefois, le dépistage néonatal reste la meilleure solution pour un diagnostic précoce et une prise en charge efficace en attendant la mise en place d'un véritable programme de dépistage dans notre pays.

## CONCLUSION

Bien qu'aucun cas d'hypothyroïdie congénitale ne soit détecté par la présente étude, le dépistage néonatal reste le seul garant d'un diagnostic précoce de cette affection, permettant ainsi la mise en route d'un traitement simple et peu coûteux évitant la survenue de complications redoutables et irréversibles. Beaucoup d'efforts restent à déployer afin de mettre en place un tel dépistage dans notre pays qui reste faisable par un prélèvement simple du sang soit du cordon ombilical avant la sortie du nouveau-né de la maternité ou bien à partir de sang capillaire prélevé du talon le jour de la vaccination qui peut être retardé à j3 ou j5 de la naissance.

## RÉFÉRENCES

- Grosse SD, Van Vliet G.** Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Arch Dis Child.* 2011; 96: 374-379.
- Léger J et al.** European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99, 2: 363-384.
- Donaldson M, Jones J.** Optimising Outcome in Congenital Hypothyroidism; Current Opinions on Best Practice in Initial Assessment and Subsequent Management. Glasgow University, Royal Hospital for Sick Children, Child Health Unit, Glasgow, United Kingdom. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013, 5: 13-22.
- Van Vliet G.** Hypothyroidism in infants and children: Congenital hypothyroidism. In: *The Thyroid: A fundamental and clinical text*, Braveman LE, Utiger RD. ed. Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2004.
- Grant DB, Smith I, Fuggles PW, Tokar S, Chapple J.** Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch. Dis. Child.* 1992, 67: 87-90.
- Buyukgebiz A.** Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism. İstanbul Bilim University, Department of Pediatric Endocrinology, İstanbul, Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5: 8-12.
- Sidibe EH.** Réflexions sur le retard mental et le crétinisme de l'hypothyroïdie congénitale et de la carence des minéraux à l'état de traces Sante, 2007 ; 17 : 41-50.
- Susan R, Rosalind S.** Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *American Academy of Pediatrics and American Thyroid Association Pediatrics.* 2006; 117 : 2290-2303.
- Fisher D.** The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136: 273-274.
- Leger L.** Devenir à long terme des patients avec hypothyroïdie congénitale. *Archive de pédiatrie*, 2008; 15: 763-765.
- Zaimi A.** Hypothyroïdie congénitale : Expérience du service de Néonatalogie et Réanimation Néonatale au CHU HASSAN II de Fès (A propos de 28 cas). Doctorat en médecine, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Faculté de médecine et de pharmacie FES, Maroc, 2013, 146.
- Briet JM, Van Wassenaer AG, Dekker FW, De Vijlder JJ, Van Baar A, Kok J.H.** Neonatal thyroxine supplementation in very preterm children: developmental outcome evaluated at early school age. *Pediatrics* 2001; 107: 712-718.
- Conte-Devoux B, Lejeune PJ, Ruf J, Wémeau LJ.** L'exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance des maladies de la glande thyroïde. *The National Academy of Clinical Biochemistry.* 2002; 132, 137.
- Zahidi A et al.** Dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale par le dosage de la TSH et de la T4. *Maroc Médical.* 2002; 24,1.
- Thomopoulos P.** Physiologie et moyens d'exploration. In : *Endocrinologie nutrition et maladies métaboliques*, J.P.Luton, P.Thomopoulos. *Medecine-sciences Flammarion*, 1999, 28-30.
- Wasniewska M, De Luca F, Cassio A et al.** In congenital hypothyroidism bone maturation at birth may be a predictive factor of psychomotor development during the first year of life irrespective of other variables related to treatment. *Eur J Endocrinol.* 2003 ; 149 : 1-6.
- Houndétoungan GD, Amoussou-Guenou KM, Alao MJ, Fachinan HO.** Dépistage de l'hypothyroïdie congénitale à l'hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune de Cotonou. *Médecine Nucléaire.* 2012; 36: 550-553.
- Dhondt JL, Farriaux JP, Briard ML, Boschetti R, Frezal J.** Neonatal screening in France. *Screening*, 1993, 2: 77-85.
- Chabrolle JP, Monod N, Plouin P, Leloch H, De Mantis G, Rossier A.** Surcharge iodée post-natale avec hypothyroïdie et pauses respiratoires. Danger de l'application de produits iodés. *Arch. Franc. Pediatr.* 1978 ; 35 : 432-437.
- Delange F.** Iodine nutrition and congenital hypothyroidism. *J.Pediatrics.* 1984; 105: 173-182.
- Fisher DA.** Background, strategies and problems of newborn screening for congenital hypothyroidism. *Generic disease screening and management.* T.P.Carter, A.M. Willey. New York, 1986: 233-251.