



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Constantine 1

Faculté des Sciences de la Nature & de la Vie

Département de biologie animale

N° d'Ordre :

N° de Série :

MEMOIRE

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME :

Magistère en Biologie Animale

Option : Biologie et Physiologie Moléculaire

THÈME

**DEPISTAGE DE L'HYPOTHYROÏDIE CONGÉNITALE
CHEZ LES NOUVEAU-NÉS AU C.H.U DE CONSTANTINE**

Présenté par :

DJEBLI Assia

Soutenu publiquement le : --/--/-- devant le jury composé de :

Président :	D.SATTA	Professeur	Université Constantine 1
Encadreur :	K.BENMOHAMMED	M.C.A	Université Constantine 3
Examineur :	L.BELKACEM	M.A	Université Constantine 3
Examineur :	A.BOUDAH	M.C	Université Constantine 1
Examineur :	S.TEBIBEL	M.C	Université Constantine 1

ANNÉE UNIVERSITAIRE: 2013 – 2014

Dédicaces

A mes parents,

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez, pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Ce travail est le fruit de vos efforts, de votre amour et de vos prières. **Abi, Omi**, j'espère que vous serez fières de cet accomplissement. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder la santé, une longue vie et que du bonheur.

A ma famille,

Frères **Hamza, Zakaria** et **Abdeslam** et ma chère sœur **Amina** et son mari **Zakaria**;

Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour, avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite. Que Dieu vous garde.

Je tiens à remercier particulièrement **Asma** en témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.

A mes chères amies,

Radia, mina, Samah, Sysy, pour être restées à ma côté, pour les rires et les bons moments passés ensembles.

A mes chers collègues,

Allaoua, Fati, Ibtisseme, Fatima, Khadidja ;

3 ans de bons et de mauvais moments, d'expérience en expérience avec un beau résultat à la fin : des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter.

Aux services : Biochimie au CHUC, la nurserie du CHUC, la Nurserie de la maternité EHS mère-enfant de Sidi Mabrouk et de la maternité EPSP Ain Smara

Un profond respect et un remerciement particulier pour Mme **Zahiya**, Mme **Fayza**, Mme **Sihem**, pour m'avoir permis de réaliser une partie de ce travail dans ses services et pour la bonne contribution de ce travail.

A tous ceux qui, à un moment ou un autre, m'ont prodigué des conseils scientifiques, fourni une aide matérielle et technique.

Remerciements

*Avant toute chose, je rends grâce à **Allah** Le Tout puissant pour m'avoir donné la force et la patience, prêté la santé et le temps, insufflé la volonté et le courage de faire ce travail.*

*J'exprime mes profonds remerciements et mon respect le plus profond à Docteur **BENMOHAMMED.K** Maitre de conférence A au service d'Endocrinologie au CHU de Constantine pour m'avoir encadré et dirigé ce qui a été pour moi une expérience nouvelle et enrichissante. Merci pour votre soutien, votre disponibilité, votre compréhension, vos conseils et ce pour m'avoir permis de mener à bien ce travail. Vos qualités humaines et votre gentillesse ont été pour moi un modèle.*

*Je remercie vivement et chaleureusement Mme **BELKACEM.L** Maitre assistante au laboratoire de Biochimie au CHU de Constantine pour m'avoir Co-encadré et m'acceptée au sein de son laboratoire. Votre gentillesse, sympathie et sourire permanent méritantes d'être soulignés.*

*Je remercie très sincèrement Pr **SATTA.D** professeur à l'université de Constantine 1 pour l'honneur qu'elle me fait de présider le jury. Votre cœur ancré dans les valeurs solidement humaines et votre enthousiasme à aider les étudiants dans leur parcours méritent d'être soulignés.*

*Je remercie chaleureusement Mr **BOUDAH.D** Maitre de conférences à l'université Constantine 1 pour le temps qu'il me consacre en examinant ce mémoire.*

*Un grand merci à Mme **TEBIBEL.S** Maitre de conférences à l'université Constantine 1 en participant au jury de ce mémoire.*



SOMMAIRE

Sommaire

Introduction

Introduction	1
---------------------------	----------

Contexte scientifique

1. Généralités	2
2. Epidémiologie	3
3. Rappel physiologique sur la thyroïde et les hormones thyroïdiennes	4
3.1. Rappel anatomo-embryologique.....	4
3.2. Synthèse et Sécrétion des hormones thyroïdiennes	5
3.3. Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.....	8
3.4. Rôle physiologique des hormones thyroïdiennes	10
4. Etio-pathogénie de l'hypothyroïdie congénitale	12
4.1. L'hypothyroïdie congénitale permanente	13
4.1.1. Hypothyroïdie primaire (périphérique).....	13
4.1.2. Hypothyroïdie centrale	14
4.1.3. Hypothyroïdie périphérique avec résistance aux hormones thyroïdiennes.....	15
4.2. L'hypothyroïdie congénitale transitoire	15
5. Tableau clinique	16
5.1. Symptomatologie en période néonatale	16
5.2. Symptomatologie plus tardive	18
5.2.1. Signes osseux	18
5.2.2. Devenir intellectuel de l'hypothyroïdie congénitale	18

6. Exploration biologique	19
6.1. Le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale	19
6.1.1. Période du prélèvement	20
6.1.2. Technique de prélèvement	21
6.1.3. Dosage hormonal	24
6.2. Techniques de dosage de la TSH	26
6.2.1. Principes du dosage	26
6.2.2. Résultats du dosage	27
6.2.3. Limites du dépistage de l'hypothyroïdie congénitale	29
7. Autres explorations paracliniques de l'hypothyroïdie congénitale	30
7.1. Radiographies osseuses	30
7.2. Scintigraphie thyroïdienne.....	30
7.3. Le test au perchlorate.....	31
7.4. Analyses génétiques	31
7.5. Echographie thyroïdienne.....	31
8. Diagnostic anténatal et conseil génétique	32
9. Prise en charge thérapeutique	33
9.1. Traitements médicamenteux	33
9.2. Suivi médical	34
9.2.1. Croissance et âge osseux.....	35
9.2.2. Développement psychomoteur	35

Population et méthodes

10. Rationnel et objectifs	36
11. Population et méthodes	37
11.1 Type de l'étude	37
11.2 Site de l'étude	37
11.3 Période de l'étude	37
11.4 Population.....	37
11.5 Déroulement de l'étude	38
11.5.1 Questionnaire	38
11.5.2 Prélèvement du sang capillaire au niveau du talon du nouveau-né	39
11.5.3 Matériel de dosage de la TSH.....	39
11.5.4 Méthode de dosage de la TSH	40
11.5.5 Dosage de rappel de la TSH	43
11.6 Analyse statistique.....	43

Résultats

12. Résultats	44
12.1 Données générales de toute la population examinée	44
12.2 Données clinico-biologiques des 83 cas de nouveau-nés analysés	47
12.2.1 Répartition selon le sexe	47
12.2.2 Répartition selon le lieu du prélèvement	48
12.2.3 Données anthropométriques et cliniques	49
12.2.4 Résultats de la TSH chez les 83 nouveau-nés analysés	50

12.3 Données générales des 8 nouveau-nés ayant des taux élevés de TSH 52

12.4 Données générales des 4 nouveau-nés ayant un taux de TSH élevé et répondant au
rappel 54

Discussion

13. Discussion 55

Conclusion et Perspectives

14. Conclusion et Perspectives 60

Références

Références 61

Annexes

Résumées

Liste des abréviations utilisées

CHUC	Centre H ospitalo-Universitaire de C onstantine
DIT	D i I odo T yrosine
DS	D éviati S ion S tandard
EHS	Établi S sement H ospitalier S pécialisé
EPSP	Etabli S sements P ublics de S anté de P roximité
FT4	Free T étraïodothyronine
HC	H ypothyroïdie C ongénitale
ICMA	Immunochemilumino M etric A ssay
IGF-I	Insulin-like G rowth F actor 1
IRMA	Immuno R adio M etric A ssay
LDL	L ow D ensity L ipoprotein
MIT	M ono I odo T yrosine
mUI	M illi U nité I nternational
NECHC	N ew E nglande C ongenital H ypothyroidisme C ollaborative
NIS	I ode S odium S ymporter
Pax8	P aired-box gene 8
PC	P érimètre C rânien
PDS	gène de la P endrine
QC	C ontrôle de Q ualité
QI	Q uotient I ntellectuel
T3	triiodothyronine
T3r	T riiodothyronine r everse
T4	T étraïodothyronine
T4L	T étraïodothyronine L ibre
TA	T empérature A mbiante
TBG	T hyroxine B unding G lobuline

Tg	Thyroglobuline
THOX2	THyroid OXydase de type 2
TPO	ThyroPerOxydase
TRH	Thyrotropin-Releasing Hormone
TSH	Thyroid-Stimulating Hormon
TTF-1	Thyroid Transcription Factor 1
TTF-2	Thyroid Transcription Factor 2

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie de la glande thyroïde	4
Figure 2 : Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes.....	6
Figure 3 : Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes	9
Figure 4 : Les différents niveaux d'action des hormones thyroïdiennes.....	11
Figure 5 : Etiologie de l'hypothyroïdie congénitale	12
Figure 6 : Variations des concentrations sériques de TSH et T4 chez les nouveau-nés à terme, et Les prématurés pendant les 5 premiers jours de vie.....	20
Figure 7 : Technique de ponction au talon	21
Figure 8 : Collecte du sang dans un tube	22
Figure 9 : Collecte du sang sur papier buvard	23
Figure 10 : Collecte du sang sur papier buvard à l'aide d'un tube capillaire	24
Figure 11 : le dosage immunométrique de la TSH et sa courbe d'étalonnage.....	26
Figure 12 : Principe biologique du dosage de la TSH par la DELFIAR Neonatal hTSH kit	41
Figure 13 : La répartition des 83 nouveaux nés analysée selon le sexe	47
Figure 14 : Répartition des 83 nouveaux nés étudiée selon le lieu du prélèvement.....	48
Figure 15 : Répartition des 83 nouveaux nés analysés selon le résultat de la TSH normale ou élevé	50
Figure 16 : Distribution des valeurs de TSH chez les 83 nouveaux nés prélevés	51
Figure 17 : Distribution des valeurs de TSH chez les 39 nouveaux nés de sexe masculin	51
Figure 18 : Distribution des valeurs de TSH chez les 44 nouveaux nés de sexe féminin.....	62
Figure 19 : Comparaison entre les valeurs de TSH des 83 cas de nouveau-nés analysés et les valeurs de TSH de l'étude du Kit.....	58

Liste des tableaux

Tableau 1 : Normes de référence relatives pour la TSH et la T4L pendant la grossesse et l'enfance	28
Tableau 2 : Les données générales de la population examinée	45
Tableau 3 : Données anthropométriques et cliniques des 83 cas de nouveau-nés analysés ...	49
Tableau 4 : Données cliniques et biologiques des 8 cas de nouveau-nés ayant des taux élevés de TSH.....	53
Tableau 5 : Moyennes du poids, Apgar et TSH des 8 cas de nouveau-nés ayant des taux élevés de TSH.....	53
Tableau 6 : résultat du 2ème dosage de la TSH des 4 cas de nouveau-nés ayant un taux de TSH élevé et répondant au rappel	54

INTRODUCTION

L'hypothyroïdie congénitale, ainsi que l'ont attesté différents travaux à travers le monde, est la plus fréquente des endocrinopathies de l'enfant [1]. Cette affection est caractérisée par un dysfonctionnement thyroïdien avec une insuffisance totale ou partielle de sécrétion des hormones thyroïdiennes. En période néonatale, l'hypothyroïdien a des manifestations cliniques souvent peu caractéristiques et peu évocatrices; la séméiologie ne s'affirme qu'après les premiers mois de la vie, âge où les lésions cérébrales sont définitivement installées. Les signes biologiques sont par contre bien marqués dès les premiers jours de la vie. Or, la prévention du handicap mental dépend de la précocité de l'instauration du traitement hormonal substitutif. Par conséquent, seul un dépistage systématique basé sur un diagnostic biologique permet la distinction entre sujets sains et sujets malades [2].

Dans la plupart des pays occidentaux, il a été mis en place depuis plus de 30 ans des programmes de dépistage néonatal permettant de la reconnaître et de la traiter précocement afin d'éviter le retard mental [3]. En Afrique, très peu d'études ont été effectuées sur l'hypothyroïdie chez l'enfant [4], de même en Algérie, il n'existe pas de programme de dépistage systématique de l'HC. C'était pour combler ce vide que cette étude avait été initiée au CHU de Constantine sur une population de 188 nouveau-nés. Elle a pour but de :

- Mettre en place le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale chez les nouveau-nés au CHU de Constantine et ce, afin de prévenir l'apparition de cas de crétinisme.

On s'est fixé les objectifs secondaires suivants :

- déterminer les facteurs liés aux variations des taux de TSH.
- Prouver la faisabilité et l'acceptabilité d'un programme de dépistage de l'HC au CHU de Constantine
- Sensibiliser les autorités sanitaires à la nécessité d'installer un tel dépistage dans notre wilaya, voire même dans notre pays.

**CONTEXTE
SCIENTIFIQUE**

1. Généralités

L'hypothyroïdie congénitale est une maladie caractérisée par un hypofonctionnement de la glande thyroïde et donc une production insuffisante d'hormone thyroïdienne. Non traitée, elle a des conséquences sévères sur la santé en entraînant un retard de croissance et un ralentissement important du développement et de l'apprentissage. A long terme, les enfants sont de petite taille (nanisme) et souffrent d'un déficit intellectuel (retard mental) irréversible sévère et d'une baisse de l'audition.

Pour que la fonction thyroïdienne soit assurée, il faut, d'une part, que le développement de la glande thyroïde s'effectue normalement et, d'autre part, que l'ensemble du système hypothalamo-hypophysaire et thyroïdien soit fonctionnel.

Le terme « congénital » signifie que cette anomalie est présente à la naissance, même si elle ne donne pas toujours de symptômes à la naissance.

Elle peut être permanente ou transitoire. L'hypothyroïdie congénitale permanente a plusieurs origines :

- une anomalie du développement de la glande thyroïdienne.
- un trouble de l'hormonosynthèse.
- un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

2. Epidémiologie

L'hypothyroïdie congénitale est, avec une prévalence de 1 sur 3 500 nouveau-nés, la principale cause évitable de retard mental [5]. Cette prévalence est plus importante chez les Asiatique (1 sur 2000) et moins fréquente chez les Afro-Américains (1 sur 32000) [6].

En Algérie, une étude pilote a été réalisée en 1984 à Constantine, où la prévalence retrouvée était de 1/3443 naissances [7].

Dans l'étude de la New England Congenital Hypothyroidism Collaborative (NECHC), en 1984, portant sur 1.655.000 nouveau-nés où la prévalence notée était de 1/4700 nouveau-nés vivants. Note la fixe entre 1/3000 et 1/4000 en Amérique du Nord, et entre 1/5000 et 1/7000 au Japon. En France elle est de 1/4000 nouveau-nés vivants dans une étude portant sur 6.125.000 enfants [8]. Une fréquence de 1/1138 était notée au Maroc (Rabat) sur un nombre de 3414 nouveau-nés vivants en 1996 [9].

Les dysgénésies (malformations) thyroïdiennes sont les plus fréquentes puisqu'elles représentent 85% des cas [10]. Elles sont dues en majeure partie (75 %) à une anomalie de la migration thyroïdienne pendant le développement embryonnaire (ectopie), et dans environ 20 % des cas à une agénésie de la glande (athyréose). La dysgénésie thyroïdienne comprend aussi :

- l'hypoplasie d'une glande orthotopique (< 5 % des hypothyroïdies congénitales), il existe une prépondérance féminine (sex-ratio de 2,7) [11].
- l'hémiagénésie (< 1 %). L'hémiagénésie est également présente jusque chez 1 sur 500 sujets euthyroïdiens, où un lobe et l'isthme thyroïdien peuvent être absents.

Les 15 % restant de cas d'hypothyroïdie congénitale permanente sont dus à un trouble de l'hormonosynthèse qui est souvent détecté à la naissance. Elles sont le plus souvent transmises selon le mode autosomique récessif [10]. L'hypothyroïdie congénitale permanente d'origine centrale (hypophysaire ou hypothalamique) est très rare.

Le tissu thyroïdien est constitué de vésicules tassées les unes contre les autres, de 30 à 500 microns de diamètre, formées d'une couche de cellules épithéliales, les thyrocytes, et contenant une substance amorphe, la colloïde. Ces derniers sont intimement impliqués dans le métabolisme de l'Iode et la synthèse des hormones thyroïdiennes [12].

La thyroïde est visible dès le 16^e-17^e jour de la vie fœtale sous formes d'une prolifération de cellules indifférenciées situées sur la ligne médiane du plancher du pharynx primitif. Après s'être constituée à la 7^e-9^e semaine, la thyroïde complète sa migration, atteignant sa position définitive à la 10^e semaine. Elle continue dès lors à grossir, parallèlement à la croissance fœtale [14]. Toute anomalie de la formation ou de la migration de cette ébauche aboutira à une dysgénésie thyroïdienne de type agénésie, hypoplasie ou ectopie [15].

La maturation de l'axe hypothalamo-hypophysaire et thyroïdien du fœtus commence pendant le premier trimestre de gestation et se poursuit au cours des premiers mois de vie postnatale. Cette maturation inclut le développement embryonnaire des structures, la maturation de la régulation de la sécrétion thyroïdienne par l'axe hypothalamohypophysaire, la maturation des systèmes de régulation périphérique du métabolisme des hormones thyroïdiennes et enfin l'expression des récepteur nucléaires permettant l'action des hormones thyroïdiennes sur les tissus périphériques [15].

3.2. Synthèse et Sécrétion des hormones thyroïdiennes

L'iode est un élément peu abondant qui entre dans la composition des hormones thyroïdiennes. L'alimentation en apporte des quantités variables selon les régions. L'iode circule dans le plasma sous forme ionisée (iodure). La moitié environ de cet iodure (60 %) est excrétée par voie rénale et le reste est capté par la thyroïde par un mécanisme actif (pompe à iode). L'iodure ainsi concentré dans les thyrocytes diffuse vers la lumière des vésicules et est immédiatement oxydé. Cette forme oxydée rencontre au même endroit les molécules nouvellement synthétisées de thyroglobuline, glycoprotéine de grand poids moléculaire (660000 daltons), et s'incorpore dans ses résidus tyrosine pour former la monoiodotyrosine (MIT) et la diiodotyrosine (DIT). Le même système enzymatique (peroxydase, utilisant de H₂O₂) accomplit ainsi le couplage des iodotyrosine en triiodothyronine (MIT + DIT) et tétraiodothyronie (DIT + DIT) [5]. Les hormones thyroïdiennes ainsi synthétisées restent attachées à la chaîne de la thyroglobuline qui est stockée dans la colloïde [12].

L'hormone active est la T3, seulement près de 20 % de cette hormone circulante est d'origine thyroïdienne. L'essentiel de la T3 dans le sang est produit par des enzymes dans des tissus non-thyroïdiens par 5'monodésiodation de la T4 [16]. En fait, la fonction de la T4 apparaît comme celle d'une pro-hormone de la T3.

Il existe 3 types de désiodases :

- **Type 1** : présent dans le foie, les reins, la thyroïde et l'hypophyse mais absente dans le système nerveux central. C'est l'enzyme classiquement reconnue comme responsable de la production de T3, son activité est diminuée en cas d'hypothyroïdie.
- **Type 2** : sa localisation est essentiellement hypophysaire et cérébrale, son activité est augmentée en cas d'hypothyroïdie. Cette augmentation constituerait un mécanisme de protection du cerveau contre l'hypothyroïdie en augmentant la production de T3.
- **Type 3** : sa localisation est placentaire, cérébrale et cutanée. Son activité est augmentée en cas d'hyperthyroïdie et diminuée en cas d'hypothyroïdie. Elle joue un rôle fondamentale, avec la désiodase de type 2, en début de la grossesse, lorsque la thyroïde fœtale n'est pas encore fonctionnelle, en maintenant une concentration adéquate de T3 dans la circulation fœtale. Il s'agit essentiellement d'une enzyme inactivatrice, puisqu'elle transforme préférentiellement la T4 en rT3 (reverse) inactive et la T3 en DIT [17].

Chez le fœtus la capacité des futures cellules folliculaires à synthétiser la thyroglobuline apparaît dès le 29^e jour de gestation, mais la thyroïde du fœtus ne commence à capter et à concentrer l'iode minérale de la circulation fœtale qu'à partir de la 10-12^e semaine de gestation. Apparaissent ensuite la capacité d'ioder la tyrosine, puis celle de coller les iodotyrosines pour synthétiser la T4 et T3, qui sont présentes dans la thyroïde vers la fin du premier trimestre. Dès lors, les quantités d'hormones synthétisées vont croître avec l'âge gestationnel [14].

Au cours du premier trimestre de la grossesse, le fœtus n'est sous la dépendance que de la T4 maternelle qui permet la production de T3 hormone active dans le tissu cérébral fœtal grâce à la désiodase de type 2 [15]. Ce transfert se poursuit pendant toute la grossesse [18], mais il n'y a cependant pas de donnée quantifiant exactement ce transfert de T4 qui est probablement très variable d'un sujet à l'autre [15]. En effet, la TSH et la T3 ne franchissent pas la barrière placentaire, en revanche l'iode, les gammaglobulines comme les anticorps antithyroïdiens, les anticorps bloquants ou stimulants la thyroïde, et certains médicaments tels les antithyroïdiens de

synthèse peuvent franchir cette barrière et occasionner des dysthyroïdies transitoires chez le nouveau-né [15].

Au cours de la grossesse, une hypothyroxinémie ou une hypothyroïdie maternelle secondaire à une carence en iode provoquent des altérations de l'architecture et de l'histologie du cortex cérébrale et de l'hippocampe du fœtus [19, 20]. Ainsi une carence en iode pendant la grossesse entraîne-t-elle des perturbations des paramètres fonctionnels thyroïdiens maternels et fœtaux, responsable de troubles du développement neuropsychologique fœtal pouvant aboutir à un crétinisme [21].

3.3. Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes

Le fonctionnement de la thyroïde est régulé par la TSH (thyroïde-stimulating hormon). Cette glycoprotéine est l'une des quatre hormones produites par l'antéhypophyse. Elle est constituée de deux sous-unités α et β : la sous-unité α est commune aux autres hormones hypophysaires (lutropine LH, follitropine FSH et choriogonadotropine HCG), la sous-unité β porte l'information spécifique déterminant la liaison au récepteur et l'expression de l'activité biologique hormonale [22]. La TSH a une demi-vie de 60 mn. Elle se lie sur des récepteurs membranaires des thyrocytes [23] en activant toutes les étapes du métabolisme iodé, depuis la captation de l'iode jusqu'à la sécrétion hormonale, ainsi que la synthèse de la peroxydase et de la thyroglobuline. De même elle provoque une hypertrophie et une hyperplasie des thyrocytes [24].

La sécrétion de la TSH est sous double contrôle hypothalamique. La TRH stimule sa sécrétion, tandis que la somatostatine et la dopamine la freinent. Par ailleurs, la synthèse et la libération de la TSH sont fortement inhibées par les hormones thyroïdiennes circulantes T3 et T4. Ce rétrocontrôle s'exerce essentiellement au niveau hypophysaire (figure 3).

Par ailleurs la sensibilité des thyrocytes à la TSH est modulée par le contenu en iode de la glande : la carence iodée augmente leur réponse à la TSH, tandis que la suffisance en iode l'estompe [12].

D'autres facteurs agissent directement sur la thyroïde comme les neurotransmetteurs produits par les extrémités axonales des nerfs du système nerveux végétatif, certaines cytokines, qui sont plutôt inhibitrices, ou certains facteurs de croissance [15].

3.4. Rôle physiologique des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes stimulent globalement les métabolismes ; elles entraînent un accroissement de la calorifénése, et de la consommation d'oxygène. Parmi ces effets principaux, on peut relever:

- Effets sur le métabolisme phospho-calcique :

Les hormones thyroïdiennes interviennent dans le métabolisme phosphocalcique en agissant sur l'os. Elles jouent un rôle important dans le remodelage osseux par une double action : elles stimulent la résorption osseuse en augmentant l'activité cellulaire des ostéoclastes et en accroissant le volume de la cavité médullaire au centre de l'os en cours de résorption ostéoclastique. Elles stimulent la formation d'os nouveau en augmentant l'activité cellulaire des ostéoblastes et en accroissant les surfaces en cours de formation osseuse.

- Effets sur la croissance somatique :

La thyroïde intervient dans la croissance et la maturation osseuses, son rôle semble limité durant la vie fœtale alors qu'il est essentiel après la naissance. Cette action s'exerce à divers niveaux : Activation du cartilage sérié hypertrophique, augmentation de la vitesse d'ossification des épiphyses et des os de membrane, maturation du bourgeon dentaire et accélération de l'éruption dentaire.

Les hormones thyroïdiennes agissent indirectement en stimulant la sécrétion d'hormones de croissance et la synthèse hépatique d'IGF-I et directement en stimulant la sécrétion locale d'IGF-I et probablement aussi d'autres facteurs de croissances.

- Développement du système nerveux central :

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans le développement postnatal du système nerveux central. Il a été montré qu'elles interviennent de façon essentielle dans le développement des axones et des ramifications dendritiques, donc dans l'établissement des synapses entre neurones.

Dans le cerveau, elles interviennent sur une large période, allant du milieu de la gestation à la 2^e année post-natale. Dans le cervelet, leur action s'étend de la 30^e semaine de gestation à la première année post-natale [14].

- Par ailleurs, les hormones thyroïdiennes participent à :
 - La stimulation des dépenses énergétiques et de la production de chaleur;
 - L'accélération du rythme cardiaque et une augmentation de la pression artérielle et de la transpiration.
 - La stimulation de la glycogénolyse et la néoglucogenèse.
 - L'accélération du catabolisme du cholestérol des LDL.
 - L'activation du renouvellement et du catabolisme protidique (muscle, os, mucopolysaccharides des fibroblastes).
 - Action directe sur le myocarde dont les besoins en O₂ sont augmentés (12).

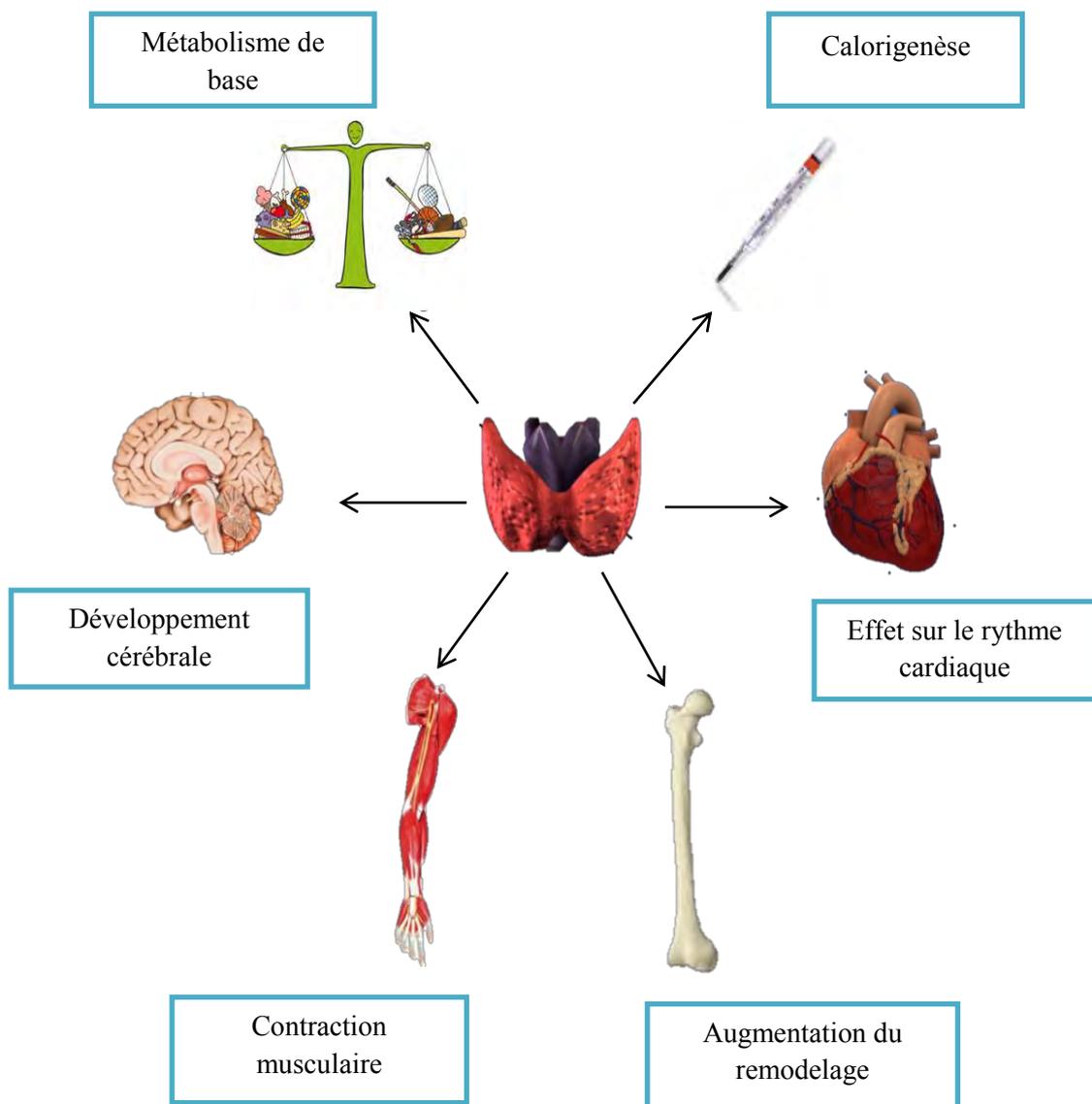


Figure 4 : les différents niveaux d'action des hormones thyroïdiennes.

4. Etio-pathogénie de l'hypothyroïdie congénitale

Il existe 2 types d'hypothyroïdie congénitale : permanente et transitoire (figure 5).

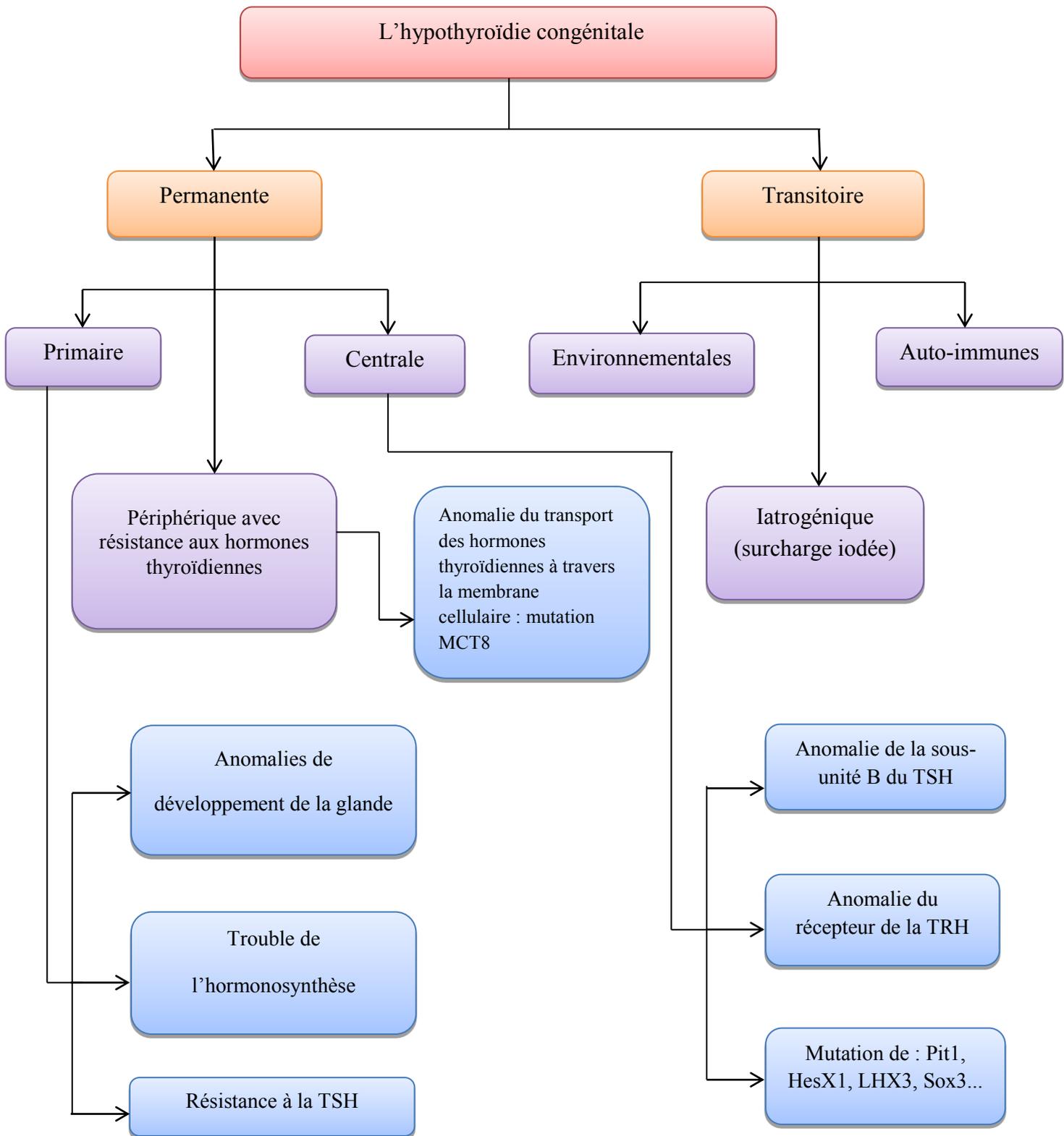


Figure 5 : Etiologie de l'hypothyroïdie congénitale.

4.1. L'hypothyroïdie congénitale permanente

L'hypothyroïdie congénitale permanente peut être primaire, centrale ou par résistance à l'action des hormones thyroïdiennes :

4.1.1. Hypothyroïdie primaire (périphérique)

Il s'agit soit d'anomalies de développement de la glande soit des troubles de l'hormonosynthèse, et rarement en rapport avec une résistance à l'action de la TSH.

4.1.1.1. Les anomalies de développement de la glande

Elles sont variables. Les anomalies de migration sont nombreuses et constituent les causes les plus fréquentes d'insuffisance thyroïdienne. Le tissu thyroïdien ectopique se situe généralement au niveau de la base de la langue. D'autres localisations ectopiques ont été rapportées : dans la langue (parfois asymptomatique), au-dessus, en regard ou au-dessous de l'os hyoïde, ou en regard du cartilage thyroïdien [25]. La double ectopie est exceptionnelle.

L'anomalie de développement peut être totale (athyréose avec hypothyroïdie profonde) ou partielle (agénésie globale, hémithyroïdie avec ou sans isthme, héli-agénésie d'un lobe). Les héli-agénésie, est une variation anatomique de découverte souvent fortuite, qui n'est pas à l'origine d'insuffisance thyroïdienne [26, 27].

Grâce aux modèles animaux, certains facteurs de transcription ont pu être identifiés, qui s'expriment préférentiellement dans les cellules thyroïdiennes au cours du développement et sont incriminés dans la genèse d'anomalies de développement de la glande thyroïde. Chez l'homme, des anomalies moléculaires de certains de ces gènes ont été identifiées [28].

La dysgénésie thyroïdienne a été considérée comme une entité sporadique. Une étude française récente a montré une fréquence de cas familiaux supérieure à celle attendue par le hasard dont les mécanismes, mendéliens ou non, et mono- ou multigéniques, restent à établir [29]. Les mutations connues des gènes qui interviennent dans le développement et la mise en place de la thyroïde, TTF-1 et TTF-2 [(thyroïde transcription factor 1 et 2) peut être spécifiquement impliqué dans la migration thyroïdienne], Pax-8 [indispensable à la différenciation des cellules endodermiques en cellules folliculaires], et du récepteur de TSH (thyroid stimulating hormone = thyrotropine), ne sont présentes que dans une petite partie des cas de dysgénésies étudiés. D'autres gènes, qui pourraient intervenir dans le contrôle de la

migration de la glande [29], et d'autres mécanismes non mendéliens [30,31] sont donc probablement concernés. De nombreux travaux orientent vers une origine génétique [32] et il n'y a pas d'arguments consistants en faveur d'un rôle important des facteurs d'environnement [33].

4.1.1.2. Les troubles de l'hormonosynthèse

Certains défauts au niveau de la voie de synthèse des hormones thyroïdiennes ont pu également être associés à des mutations : transport de l'iode dans la cellule folliculaire (NIS = Iode Sodium Symporter) [34] et vers la colloïde (PDS = pendrine), oxydation de l'iode (TPO = thyroperoxydase), génération de H₂O₂ (THOX2 = thyroïde oxydase de type 2) et synthèse de la thyroglobuline (Tg) [35]. Elles se transmettent selon un mode autosomique récessif. Le goitre souvent présent n'est pas nécessairement toujours là chez les nouveau-nés, et dans certains troubles de l'hormonosynthèse, l'hypothyroïdie n'est pas présente à la naissance non plus [36].

4.1.1.3. La résistance à la TSH

L'hypothyroïdie permanente due à la *résistance à la TSH* est rare. Les mutations inactivatrices du récepteur de la TSH ou d'autres gènes concernés, s'accompagnent d'une TSH élevée, d'une T4 (Thyroxine) normale ou basse et parfois d'une absence de captation sur la scintigraphie.

4.1.2. Hypothyroïdie centrale

Les hypothyroïdies d'origine centrale s'accompagnent d'une glande thyroïde de morphologie normale. Elles peuvent être hypothalamiques ou hypophysaires [37]. Elles s'associent presque toujours à d'autres déficits d'hormones hypophysaires et ces patients sont le plus souvent identifiées à cause des hypoglycémies ou du retard de croissance. Elles sont très rarement isolées [38].

Les anomalies moléculaires du gène de la sous-unité B de la TSH ou du récepteur de la TRH sont exceptionnellement rapportées.

Ils existent d'autres formes d'hypothyroïdie centrale s'accompagnent en règle d'autres déficits endocriniens (hormones de croissance, corticotrope, gonadotrophine, prolactine) dans le cadre d'anomalies moléculaires de gènes actuellement connus comme les gènes : Pit1, Prop1, HesX1, LHX3, LHX4, Sox3 ou Sox2 qui sont des facteurs impliqués dans le développement et la fonction de l'antéhypophyse.

4.1.3. Hypothyroïdie périphérique avec résistance aux hormones thyroïdiennes

Les taux bas des protéines transporteuses d'hormones thyroïdiennes (TBG, transthyréline et albumine) ne produisent pas d'hypothyroïdie puisque le taux d'hormones thyroïdiennes libres circulantes reste constant [36]. Par contre, l'anomalie du transport des hormones thyroïdiennes à travers la membrane cellulaire peut être à l'origine d'une hypothyroïdie. C'est le cas de la mutation de MCT8, qui serait nécessaire pour le transport de la T₃ (triiodothyronine) dans les neurones du système nerveux central, et qui induit une T₃ élevée avec T₄ et T_{3r} (reverse T₃) basses et une TSH normale ou discrètement élevée [39].

Ces enfants ont un tableau neurologique sévère différent de celui de l'hypothyroïdie profonde, avec une grande hypotonie et un retard des acquisitions.

4.2. L'hypothyroïdie congénitale transitoire

Jusqu'à présent, les formes d'hypothyroïdies transitoires étaient rapportées à des causes environnementales, iatrogénique (surcharge iodée) ou auto-immunes [38].

La carence en iode reste une cause importante d'hypothyroïdie sévère transitoire chez le nouveau-né. Une surcharge iodée liée à des agents antiseptiques iodés appliqués à des nouveau-nés ou à des femmes enceintes ou qui allaitent, peut provoquer une hypothyroïdie transitoire, surtout chez les enfants prématurés [40].

Dans les zones avec apport d'iode suffisant, la cause la plus fréquente est le traitement maternel par médicaments antithyroïdiens.

Le transfert transplacentaire d'anticorps qui bloquent l'action de la TSH est beaucoup plus rare (< 2 % des hypothyroïdies congénitales). Il existe une cause génétique récemment décrite d'hypothyroïdie transitoire chez les patients hétérozygotes pour des mutations de THOX2 responsables d'un trouble de l'hormonosynthèse [41].

L'hypothyroïdie de la prématurité, avec une T₄ totale et libre basses et une TSH qui n'est pas élevée, correspond à une hypothyroïdie centrale. Dans l'ensemble, le traitement avec la L-thyroxine, traitement principal de l'hypothyroïdie congénitale, n'améliore pas leur évolution à court ou long terme. Ceci suggère que cette hypothyroxinémie correspond à une adaptation à la naissance prématurée plutôt qu'à une vraie hypothyroïdie centrale [42, 43].

5. Tableau clinique

5.1. Symptomatologie en période néonatale

Les signes cliniques qui doivent orienter chez un nouveau-né au cours des premières semaines, et qui vont s'accroître et se compléter avec le temps, sont :

- a) L'hypothermie néonatale ;
- b) Les difficultés respiratoires initiales qui sont rares, sauf en cas de goitre volumineux ;
- c) La prise des repas longue et difficile. Le nouveau-né s'endort, ne finit pas ses biberons. Il dort à l'heure ou le suivant devrait être pris. Il est constipé ; ses selles sont rares parfois sous forme de billes, ceci est d'autant plus évocateur avec une alimentation au lait maternel. Cet enfant qui dort beaucoup est considéré comme « très sage » voir « trop sage » [44].

Autres signes cliniques

- Les données anthropométriques de la naissance sont normales, mais la dissociation staturopondérale qui s'opère ensuite peut alerter. La croissance pondérale est conservée et la croissance staturale est diminuée de façon très marquée car elle est à comparer aux 4 cm d'accroissement moyen normal lors du premier mois de vie. Le périmètre crânien se développe lentement lui aussi.
- L'ictère néonatal, jugé le plus souvent banal puisqu'il est retardé dans son apparition, sa durée est variable et il peut disparaître lors du diagnostic.
- Le cri est caractéristique : il est retardé dans son émission, bref et rauque.
- La respiration, dans les cas extrêmes, est brève, bruyante.
- Les lèvres sont cyaniques, la déglutition aggrave la dyspnée quand il existe un goitre.
- L'enfant est très chevelu, la chevelure néonatale et le lanugo sont abondants.
- Le visage est infiltré, la peau est froide, marbrée, sèche, et desquame au niveau des pieds, des jambes, des lombes et des épaules.
- L'abdomen est distendu et la hernie ombilicale existe dans presque tous les cas.
- L'enfant est hypotonique, la gesticulation spontanée est pauvre.
- Le crâne présente une large fontanelle antérieure et une fontanelle postérieure qui est anormalement perméable. Les sutures crâniennes sont larges.

- La palpation de la loge thyroïdienne peut alors découvrir soit une loge vide (ectopie ou athyréose), soit une thyroïde en place plus ou moins hypertrophiée (trouble de l'hormonosynthèse vraisemblable) ; le goitre néonatal proprement dit est beaucoup moins fréquent depuis que les médicaments contenant de l'iode sont proscrits chez la femme enceinte, il peut être le résultat d'une automédication chronique mais aussi d'opacifications pour examens radiologiques [44].

5.2. Symptomatologie plus tardive

Si le diagnostic n'est pas fait lors du premier mois de la vie, le tableau clinique va se compléter : le visage infiltré deviendra caractéristique avec un retard psychomoteur qui sera au premier plan, le retard statural s'aggravera lui aussi avec des signes osseux de dysgénésies épiphysaire.

5.2.1. Signes osseux

Les os de la base du crane sont densifiés : sur le cliché de face les rebords orbitaires densifiés donnent un aspect de « loup ». Sur le profil, on voit dans la région occipito-pariétale de nombreux os wormiens. Les vertèbres sont densifiées : les vertèbres lombaires L1 et L2 sont cunéiformes. Les os courts sont le siège d'une image en cocard, avec un double liséré périphérique.

Si l'enfant est né à terme, les radiographies du squelette du pied et du genou permettent de dater le retard osseux, et s'il manque alors des points d'ossification normalement présents à la naissance, points fémoral inférieur (Beclard) et tibial supérieur (todd) ainsi que le cuboïde, ceci correspond à une maturation de moins de 38 semaines. Les métaphyses sont barrées d'une bande claire qui prend toute sa valeur quand les points du genou sont présents. La datation de l'âge osseux s'inscrit aussi comme une démarche pronostique [44].

5.2.2. Devenir intellectuel de l'hypothyroïdie congénitale

La véritable gravité de l'hypothyroïdie était la dégradation intellectuelle ce qui survenait quand la maladie était diagnostiquée après trois mois, ceci ne permettait pas habituellement d'accéder à un niveau intellectuel ou social « normal ». Cependant, les hypothyroïdies ne subissaient pas toutes cette dégradation, les athyréoses avaient habituellement le plus mauvais pronostic (37,5% d'arriérés, 25% de médiocres et 37,5% de bons résultats), puis venaient ensuite les glandes en place et les troubles de l'hormonogénèse (42,9% de bons, 35,7% de médiocres et 21,4% de mauvais résultats) et les ectopies dont plus de la moitié, 69% , n'avait pas théoriquement de problèmes (16,4% de médiocres et 14% de mauvais niveaux) [45].

6. Exploration biologique

Dès les années 1970 des études ont montré que la prévention du retard mental nécessite dans les premières semaines de vie un **traitement précoce**. Ceci n'a été possible qu'avec l'avènement des méthodes de **dépistage** de masse de l'hypothyroïdie congénitale chez les nouveau-nés, et il s'en est suivi une quasi-éradication du retard mental secondaire à cette pathologie dans les pays où ce dépistage est généralisé.

6.1. Le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale

Débuté en 1973 au Québec, à la suite du travail pionnier de Dr *Jean Dussault*, il consiste à identifier parmi les nouveau-nés ceux qui sont susceptibles d'être atteints d'hypothyroïdie congénitale qui, bénéficiant d'un diagnostic précoce, auront accès à un traitement efficace pouvant modifier le cours de l'évolution de cette maladie avant que n'apparaissent des lésions irréversibles. Ce dépistage est pratiqué en routine dans le monde développé en même temps que celui d'autres maladies génétiques. Le but de dépistage n'est pas tant de reconnaître d'emblée les sujets *atteints* d'hypothyroïdie congénitale, que d'identifier les sujets *suspects* de l'être. Son utilité n'est pas contestable car il réunit les 3 conditions requises pour l'institution d'un dépistage biologique de masse :

- 1) l'affection est fréquente ;
- 2) son traitement est d'autant plus efficace qu'il est institué plus tôt, en particulier sur le développement mental ;
- 3) la clinique ne permet pas le diagnostic précoce : Fisher et coll signalent que sur 277 hypothyroïdies reconnues par dépistage biologique systématique, 8 seulement pouvaient être identifiées cliniquement [8].

Les méthodes de dépistage devraient être peu onéreuses et faciles à exécuter, et le coût doit en être bas. La plupart des programmes de dépistage de l'hypothyroïdie congénitale sont fondés sur des dosages qui éluent le sang, à partir de taches sur papier buvard (*Schleicher & Schüll, Marcherey Nagel, ou Whatman*), qui sont collectées de nourrissons par piqûre du talon. Les réactifs analytiques pour doser les hormones thyroïdiennes dans les éluats sur papier buvard exigent habituellement quelques modifications pour passer sur les différentes plates-formes automatisées de dosages immunologiques utilisées pour cette mesure [46].

Les modalités de dépistage passent par les étapes suivantes :

6.1.2. Technique de prélèvement

Le prélèvement du sang capillaire s'effectue selon les étapes suivantes (47) :

- Ponction au talon (figure 7)

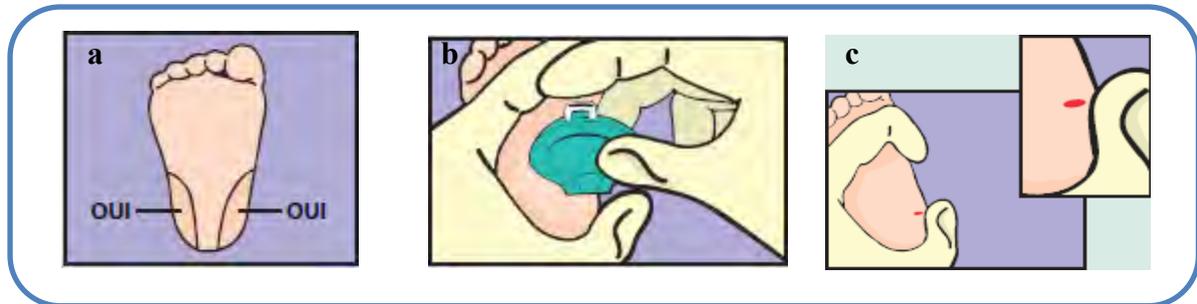


Figure 7 : Technique de ponction au talon.

a : zone de ponction ;

b : dispositif de ponction ;

c : goutte prélevée.

- La main revêtue d'un gant d'examen, on positionne la **lancette** sur le site de ponction.
- L'incision peut être effectuée dans le sens de la longueur du pied ou à un angle de 90° par rapport à celle-ci (figure 7b).
- La première goutte de sang est essuyée délicatement avec un tampon de gaze propre.
- À l'aide du pouce, une légère pression sur le site de ponction est appliquée, puis relâchée. On continue ainsi de façon intermittente au fur et à mesure que les gouttes de sang affluent (figure 7c).
- Il faut s'assurer que la pression exercée au talon permet d'ouvrir l'incision.
- collecte du sang capillaire

Le sang capillaire prélevé est collecté soit dans un tube, soit sur papier buvard directement ou par le biais d'un tube capillaire, selon les techniques suivantes :

➤ Remplissage des tubes

- Les fournitures nécessaires sont rassemblées (figure 8a) : gants (sans poudre), lancette, tampon de gaze, tubes, tampon d'alcool, contenant pour objets piquants et tranchants, dispositif ou médium chauffant (le cas échéant).
- L'identité du nouveau-né doit être confirmée.
- La ponction est effectuée en suivant la procédure décrite ci-dessus.

- L'échantillon est prélevé dans le tube en le maintenant à un angle de 30° à 45° et en laissant les gouttes de sang s'écouler dans le bec collecteur (figure 8b).
- On doit s'assurer de ne pas recueillir le sang en « raclant » le site de ponction avec le bec du tube.

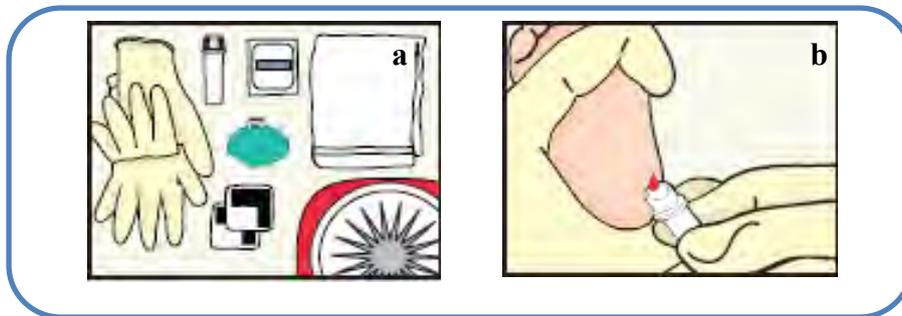


Figure 8 : collecte du sang dans un tube.

a : matériel de prélèvement ;

b : prélèvement de sang dans le tube.

➤ Collecte de sang sur buvard

- Tous les renseignements nécessaires sont d'abord inscrits sur la carte du buvard avant de procéder au prélèvement.
- Pendant que les renseignements sont notés, il faut s'assurer de ne pas toucher les cercles destinés à la collecte du sang.
- Les fournitures nécessaires sont rassemblées (figure 9a): gants (sans poudre), lancette, tampon de gaze, buvard, tampon d'alcool, contenant pour objets piquants et tranchants, dispositif ou médium chauffant (le cas échéant)
- L'identité du nouveau-né est confirmée, il faut s'assurer qu'elle concorde avec les renseignements inscrits sur la carte du buvard.
- La ponction est effectuée selon la procédure décrite ci-dessus.
- Le buvard est porté doucement contre la grosse goutte de sang au talon. En une seule étape suffisamment de sang doit être recueilli pour bien imbiber le buvard et remplir un cercle complet sur la bandelette. Le buvard ne doit pas être pressé contre le site de ponction (figure 9b).
- Un seul côté du buvard doit servir à la collecte du sang.
- Les deux côtés du buvard doivent être inspectés afin de s'assurer que le sang a pénétré uniformément et saturé le papier.

- Après avoir prélevé le sang au talon du nouveau-né, le pied du patient est surélevé par rapport à son corps.

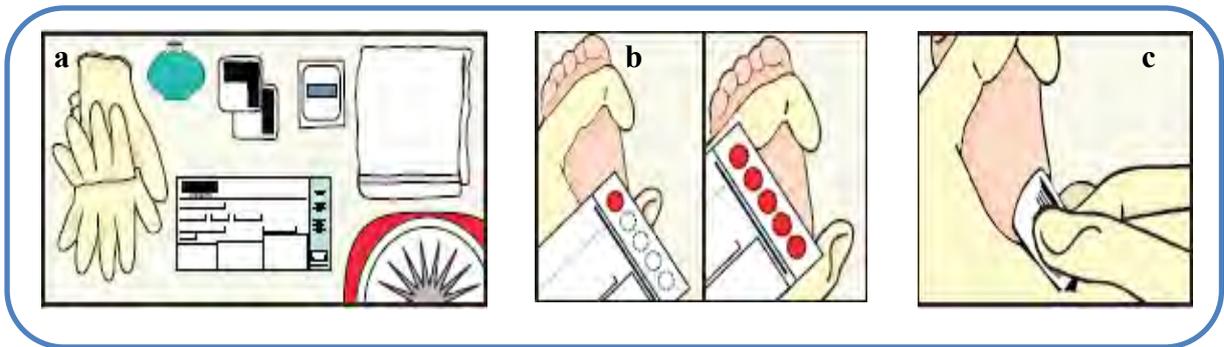


Figure 9 : collecte du sang sur papier buvard.

a : matériel de ponction ;

b : étalement de la goutte sur le cercle du papier buvard ;

c : nettoyage du talon et pression exercée pour l'arrêt du saignement.

- Un tampon de gaze propre est pressé contre le site de ponction jusqu'à l'arrêt du saignement (figure 9c).
- Il est déconseillé d'utiliser des pansements adhésifs sur la peau des nouveau-nés après une ponction.
- Le buvard est laissé sécher complètement à l'air pendant trois heures sur une surface horizontale, plane et non absorbante, à la température ambiante et à l'abri des rayons du soleil.
- Le papier buvard ne doit pas être manipulé, ni être placé sur une surface humide, ni être contaminé par du café, du lait ou d'autres substances, car tous ces événements peuvent rendre les résultats non valides.
- Il faut également éviter de toucher ou d'étendre le sang sur le buvard.

➤ Autre méthode de collecte de sang sur buvard peut être utilisée

Les renseignements nécessaires sont d'abord inscrits sur la carte du buvard avant le prélèvement. Les précautions nécessaires sont les mêmes que précédemment.

- Le bout d'un tube capillaire hépariné est utilisé pour la collecte du sang. Il doit toucher la goutte de sang qui se forme au site de ponction.

- Une fois que chaque tube est rempli jusqu'à la ligne indiquée, son contenu doit être appliqué sur le buvard de manière à remplir un cercle complet (figure 10b).
- Un seul côté du buvard doit servir à la collecte du sang.
- Les deux côtés du buvard doivent être inspectés afin de s'assurer que le sang a pénétré uniformément et saturé le papier.
- Après avoir prélevé le sang au talon du nouveau-né, il reste de presser un tampon de gaze propre contre le site de ponction jusqu'à l'arrêt du saignement.

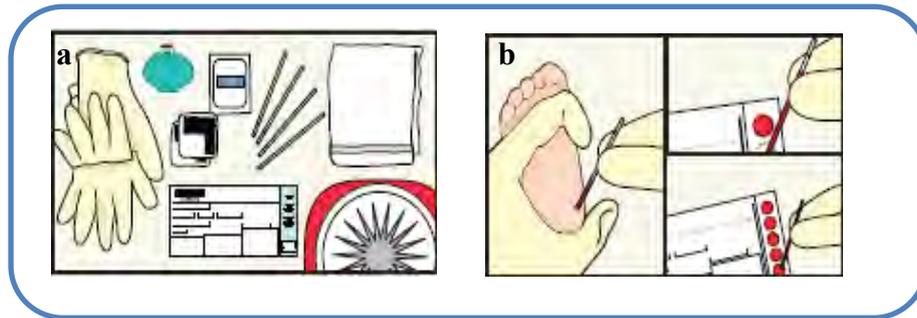


Figure 10 : collecte du sang sur papier buvard à l'aide d'un tube capillaire.

a : matériel de ponction ;

b : remplissage de tube capillaire et étalement du sang sur le papier buvard.

6.1.3. Dosage hormonal

Les dosages de la TSH et des hormones thyroïdiennes ont vu leur qualité analytique et leur performance diagnostique progresser au cours des trente dernières années. Ces tests font appel à l'immuno-analyse. La quantification de la molécule hormonale implique 3 opérations successives :

- 1) La préparation de l'échantillon, qui doit être amené à un état compatible avec les caractéristiques du système de détection ;
- 2) La détection de la molécule ;
- 3) La quantification du signal émis par l'appareil de mesure [48].

Les valeurs normales sont fonction de la technique de dosage, et il existe de petites variations d'un laboratoire à l'autre ; ainsi, un résultat doit être apprécié en fonction de l'âge et des normes du laboratoire ayant fait le dosage. Deux approches différentes pour dépister les hormones thyroïdiennes dans les spécimens de taches du sang se sont développées en mesurant les taux de T4 ou de TSH.

- **Dosage de la T4 et T3**

Les dosages de T3 et T4 libres ont aujourd'hui supplanté les dosages d'hormones totales. En effet, ce sont les hormones libres qui sont responsables de l'action métabolique et qui participent à la régulation de la TSH. Les concentrations d'hormones totales dépendent étroitement des protéines de transport, et leur mesure présente donc une performance diagnostique moindre. Les index de la thyroxine libre améliorent faiblement la performance diagnostique et imposent la réalisation de deux dosages pour rendre un résultat ; raison pour laquelle ces dosages sont abandonnés.

Le dosage des hormones libres est un dosage très exigeant : la difficulté majeure est qu'il ne faut pas perturber, par l'ajout des réactifs, l'équilibre dynamique qui existe in vivo entre la fraction liée et la fraction libre, dont la concentration est 1 000 à 10 000 fois plus faible. Cette condition n'est en pratique jamais parfaitement satisfaite, y compris avec les méthodes dite de référence, car une partie de l'hormone liée est décrochés des protéines vectrices.

D'autre part, le traceur ne doit pas se lier aux protéines vectrices. Aucune méthodologie ne permet aujourd'hui de doser de façon parfaite les concentrations d'hormones libres circulantes, et il est prudent de parler d'estimation de la concentration des hormones libres [49].

Le dépistage par le dosage de la thyroxine (T4) a été utilisé d'abord lors d'études pilotes, mais le taux des faux positifs (enfants convoqués pour un dépistage positif mais non hypothyroïdiens) pouvait atteindre 2 à 4,5 p.100. Le dosage de la thyroxine sur un échantillon de sang séché était très difficile dans la zone des valeurs basses, là où précisément il devait être efficace.

Ces différentes raisons ont poussé à imposer le dosage de la TSH.

- **Dosage de la TSH**

Elle présente des variations plus amples dans la zone franchement pathologique.

La TSH est moins perturbée par les pathologies extrathyroïdiennes et qui donne moins de faux positifs. [42]. De plus, le rétrocontrôle négatif de la TSH par les hormones thyroïdiennes est très sensible, de sorte que des variations de ces dernières, trop faible pour être détectées par les dosages actuels, provoquant une modification de la TSH, dans le sens opposé. De ce fait le dosage de la concentration sérique de cette hormone se trouve augmenté dans des hypothyroïdies

Plus, la concentration de TSH présente dans l'échantillon à doser est grande, plus le signal mesuré sera important. Les anticorps sont ici présents en excès, ce qui tend ces dosages robustes. Ce type de dosage présente un gain de sensibilité et une amélioration de la spécificité par rapport aux dosages par compétition, car il y a une double reconnaissance épitopique. Les dosages sandwich utilisent, de surcroît, majoritairement des anticorps monoclonaux et mettent à profit leur reconnaissance épitopique très étroite [49].

Le seuil de détection est de 0.1 $\mu\text{U}/\text{m1}$ avec la méthode IRMA dite de 2^e génération (dosage de la « *TSH ultra-sensible* »), et même de 0.01 $\mu\text{U}/\text{m1}$ en utilisant un marqueur chimioluminescent (dosage de la TSH par la méthode IRMA dite de 3^e génération, ou TSH ICMA) (Schlienger et coll.), qui permet de reconnaître les valeurs inférieures à la limite inférieure de la normale ; cependant, ce seuil varie avec la trousse (« kit ») du commerce utilisée [50].

Les valeurs de références observées dans une population ayant une ration iodée normale sont de l'ordre de 0,2 à 4 mUI/L [49].

6.2.2. Résultats du dosage

Les valeurs normales étant quelque peu variables avec la trousse utilisée. Le laboratoire faisant le dosage doit les préciser dans le résultat qu'il rend. Dans un programme, une approche en deux paliers a été proposée [51]. Si l'enfant est âgé de plus de 48 heures et que le résultat initial de TSH de la tache du sang est < 10 mUI/L (unités sur sang total), aucun suivi supplémentaire n'est effectué de manière spécifique. Si la TSH est entre 10 et 20 mUI/L (unités de sang total), une deuxième tache de sang est collectée chez le nourrisson. La TSH est normale dans la plupart de ces prélèvements complémentaires. Cependant, si la TSH est > 20 mUI/L (unités de sang total), l'enfant est rappelé pour être examiné par un pédiatre référent et d'autres dosages de la fonction thyroïdienne sont pratiqués sur un prélèvement sérique. Le dépistage néo-natal de l'hypothyroïdie a conduit à préciser la TSH du nouveau-né :

1) chez le *nouveau-né à terme*, il se produit immédiatement après la naissance **une hypersécrétion** de TSH de cause diversement appréciée (refroidissement secondaire au passage de l'utérus à l'air ambiant, stress de la naissance, section du cordon...), hypersécrétion non influencée par les modalités de l'accouchement, médiée par la TRH car elle ne s'observe pas chez l'anencéphale. Le taux sérique de TSH s'élève donc rapidement, est atteint sa valeur maximale 30 à 90 minutes de la vie (où il se situe entre 30 et 100 $\mu\text{U}/\text{m1}$), puis il diminue rapidement durant les 24 premières heures de vie et plus lentement jusqu'à 5 jours de vie.

2) chez le *prématuré*, les modifications de la TSH sérique sont semblables à celles du nouveau-né à terme, mais à des taux moindres ; en quelques jours, la TSH du prématuré rejoint les valeurs du nouveau-né à terme [50].

Le tableau suivant indique les normes de référence spécifiques pour l'âge :

Tableau 1 : Normes de référence relatives pour la TSH et la T4L pendant la grossesse et l'enfance [52].

Age	TSH Ratio enfant/ adulte	TSH Plages mUI/L	T4L Ratio enfant/ adulte	T4L Plages pmol/L (ng/dL)
Foetus à mi-terme	2,41	0,7-11	0,2	2-4 (0,15-0,34)
Sérum du cordon (faibles poids)	4,49	1,3-20	0,8	8-17 (0,64-1,4)
Nourrisson à terme	4,28	1,3-19	1	10-22 (0,8-1,9)
3 jours	3,66	1,1-17	2,3	22-49 (1,8-4,1)
10 semaines	2,13	0,6-10	1	9-21 (0,8-1,7)
14 mois	1,4	0,4-7,0	0,8	8-17 (0,6-1,4)
5 ans	1,2	0,4-6,0	0,9	9-20 (0,8-1,7)
14 ans	0,97	0,3-5,0	0,8	8-17 (0,6-1,4)
Adulte	1	0,3-4,0	1	9-22 (0,8-1,8)

Il est important de rappeler que le test de dépistage ne réalise qu'un tri entre bébés vraisemblablement normaux et ceux vraisemblablement malades, et que la certitude diagnostique n'est obtenue qu'après la réalisation d'examens complémentaires. Chez les enfants avec un test de dépistage anormal, la TSH, la T₄ et la T₃ libre **sériques** doivent être dosées, à partir d'une ponction veineuse, pour confirmer les résultats du prélèvement capillaire [53].

6.2.3. Limites du dépistage de l'hypothyroïdie congénitale

Le dépistage de l'hypothyroïdie chez les très grands prématurés pose un problème particulier. En effet, du fait de son immaturité hypophysaire, un très grand prématuré hypothyroïdien risque de présenter une élévation différée de la TSH et de ne pas être repéré par le dépistage fait à j3. En revanche, dans la plupart des cas, ces nouveau-nés présentent une hypothyroxinémie précoce très marquée. Il serait donc souhaitable, pour améliorer les programmes de dépistage de l'hypothyroïdie, que les grands prématurés puissent bénéficier systématiquement, d'une part d'un dosage de la T4 (ou FT4) en plus de celui de la TSH à j3, et d'autre part d'un second test de dépistage vers j15 – j20 [54].

Le second problème est celui de l'hypothyroïdie congénitale centrale qui est une maladie grave mais traitable, et qui ne peut pas être repérée par un dépistage néonatal basé sur le seul dosage de la TSH. Cette forme a longtemps été négligée car considérée comme trop rare, mais dont l'incidence ne cesse d'augmenter, chose qui doit être prise en considération lors d'établissement de programme de dépistage, imposant le recours au dosage systématique aussi bien du TSH que du T4, ou à l'ensemble T4 + TGB (thyroxin binding globulin), ou encore plus simplement à la FT4 [55].

7. Autres explorations paracliniques de l'hypothyroïdie congénitale

Le but des programmes de dépistage d'hypothyroïdie congénitale est bien de détecter l'hypothyroïdie congénitale et de mettre en œuvre le traitement substitutif par L-T4 dès que possible. Cependant, d'autres tests (supplémentaires) doivent être réalisés pour déterminer l'étiologie de l'hypothyroïdie congénitale afin de savoir si la pathologie peut être transitoire, permanente ou due à des causes génétiques (pour un conseil génétique éventuel).

7.1. Radiographies osseuses

Sur une *radiographie antéro-postérieure* du genou, l'absence des points d'ossification épiphysaires fémoral et tibial nous oriente vers un début prénatal de l'hypothyroïdie et un plus grand risque de retard du développement [53].

7.2. Scintigraphie thyroïdienne

Pour le diagnostic étiologique, il est nécessaire de réaliser une *scintigraphie thyroïdienne*. Avec l'iode (^{123}I), l'information fonctionnelle est plus précise mais le Pertechnetate ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4$) est plus facilement disponible et donne un bon détail anatomique en 15 à 30 minutes au lieu de plusieurs heures d'examen. L'alimentation du bébé entre l'administration du radio-isotope et l'examen, permet de vider les glandes salivaires et d'attribuer toute captation dans l'aire linguale à la présence de tissu thyroïdien. La détection d'une ectopie thyroïdienne permet d'établir la nature permanente de la maladie. S'il n'y a aucune captation de $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ ou de ^{123}I , il faut doser la thyroglobuline sérique afin de différencier les situations suivantes :

- L'athyréose réelle (thyroglobuline absente)
- L'athyréose apparente (thyroglobuline normale ou élevée) due à :
 - Mutation inactivatrice du récepteur de la TSH (absence de goitre)
 - Mutation inactivatrice du transporteur de sodium et d'iode (NIS) (goitre)
- Passage transplacentaire d'anticorps maternels bloquants du récepteur de la TSH (absence de goitre) [56].

7.3. Le test au perchlorate

Il n'est pas nécessaire d'étudier systématiquement les défauts spécifiques dans les cas d'anomalies de l'hormonosynthèse ; ceci peut se faire lors de la scintigraphie par le test au perchlorate, puisqu'un diagnostic plus précis n'a pas d'effet sur le conseil génétique ni sur le traitement de ces patients. Un trouble complet de l'organification de l'iode est diagnostiqué lorsque la captation de l'iode chute de 85 %-90 % après la prise du perchlorate, et un trouble partiel lorsque cette captation chute d'environ 10 %-15 %.

7.4. Analyses génétiques

Les analyses de génétique moléculaire (TTF-1, TTF-2, PAX8, récepteur de la TSH) sont réalisées de façon expérimentale et doivent être réservées aux patients avec des antécédents familiaux ou des phénotypes suggestifs.

7.5. Echographie thyroïdienne

L'échographie thyroïdienne est opérateur-dépendante et moins sensible pour des petites quantités de tissu ectopique. Cependant, les radiologues pédiatriques très expérimentés peuvent différencier le tissu normal de la thyroïde des structures hyperéchogéniques présentes dans les loges thyroïdiennes vides dans les cas d'ectopie ou d'athyréose, et ceci peut permettre alors de débiter immédiatement le traitement [57]. Les progrès dans l'échographie pourraient à l'avenir permettre le diagnostic anténatal de dysgénésie thyroïdienne.

8. Diagnostic anténatal et conseil génétique

Le conseil génétique a changé avec les études récentes sur la composante génétique des dysgénésies thyroïdiennes car 2 % des formes sont familiales [27]. La transmission autosomique récessive liée aux mutations associées à la voie de synthèse des hormones thyroïdiennes signifie un risque de récurrence de la maladie de 25 %. L'euthyroïdie des femmes enceintes est fondamentale pour le développement du cerveau fœtal, et ce, dès le début de la grossesse [58]. Il est conseillé aux femmes atteintes d'hypothyroïdie congénitale de réaliser des dosages de TSH et T₄ libre quand elles envisagent une grossesse et tout au long de celle-ci, car elles ont besoin d'une dose de lévothyroxine plus élevée pendant cette période.

Il est donc important que le volume thyroïdien du fœtus soit détecté (ceci est possible dès 17 semaines de développement par échographie) et qu'une procédure de diagnostic anténatal et éventuellement de traitement in utero de l'hypothyroïdie soit mise en place si un goitre est documenté [59].

9. Prise en charge thérapeutique

Le traitement précoce des enfants présentant une hypothyroïdie congénitale a permis de transformer leur pronostic statural et surtout mental. Le but du traitement est de normaliser rapidement les hormones thyroïdiennes afin de permettre ultérieurement un développement physique et mental normal. Si le pronostic à long terme paraît lié à la sévérité initiale de l'hypothyroïdie, la qualité du traitement précoce est sûrement un facteur déterminant [1].

Le traitement doit être instauré dès le résultat du dépistage, indépendamment de l'obtention d'images diagnostiques, et sans attendre les résultats de confirmation. Chaque jour de retard pourrait entraîner une perte de QI (le quotient intellectuel), d'autant plus que le nouveau-né est plus jeune [60]. C'est pourquoi il est plus sûr de débiter le traitement chez tous les nouveau-nés dépistés, même avec des valeurs limites.

L'existence de rares formes transitoires avec glande en place doit faire discuter, chez tous les enfants dépistés avec glande en place et dont le TSH ne s'est pas réélevée au cours de l'évolution, une réduction, voire un arrêt momentané de la thérapeutique afin de vérifier à distance le fonctionnement thyroïdien [10].

9.1. Traitements médicamenteux

Le traitement par la L-thyroxine (lévothyroxine) est commencé le plus tôt possible (actuellement entre 7 et 15 jours de vie) pour remplacer la thyroxine naturelle. Un début du traitement dans les deux premières semaines de vie et une dose initiale sont nécessaires pour que les enfants atteints d'hypothyroïdie congénitale sévère puissent développer tout leur potentiel intellectuel [61,62]. Il est administré en une prise quotidienne, à la dose de 8 à 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ au début. Des doses plus élevées (entre 10 et 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) peuvent être nécessaires lorsqu'il existe un retard à la normalisation des hormones après 15 jours de traitement. La solution aqueuse en goutte (1 goutte de L-thyroxine = 5 μg) est utilisée chez le nourrisson de préférence au comprimé prescrit en pratique après l'âge de 6 mois (Lévothyrox, comprimés à 25, 50, 75 et 100 μg), ces comprimés peuvent être écrasés et dilués dans une cuillère. La L-thyroxine ne doit pas être donnée dans un biberon que l'enfant pourrait ne pas finir. Les enfants avec une ectopie reçoivent souvent une dose inférieure à ceux qui ont une athyréose et une dose supérieure à ceux qui présentent un trouble de l'hormonosynthèse.

Il est recommandé de suivre un traitement journalier régulier, les doses oubliées pouvant être prises plus tard dans la journée ou le lendemain avec la dose suivante, sans risque [63]. Exceptionnellement, si nécessaire (situation de réanimation), la lévothyroxine peut être administrée par voie veineuse à une dose équivalant à 75 % de la dose per os. La triiodothyronine n'apporte pas d'avantages au traitement [64].

Il faut en règle viser une normalisation de la T₄ libre en deux semaines et celle de la TSH en quatre semaines au plus. Un traitement initié plus tardivement, après 20 jours de vie, avec des doses inférieures est associé à un retard de l'âge osseux qui persiste jusqu'à l'âge de trois ans [65] et à une perte de QI de 6 à 22 points pour les patients avec les hypothyroïdies les plus sévères qui ont une T₄ basse et un retard de l'âge osseux au moment du diagnostic.

Il existe peu de données sur les valeurs de référence de T₄ libre sérique dans les premiers mois de vie [66] et, étant donnée la demi-vie de la T₄, il n'est pas nécessaire de contrôler son taux sanguin avant qu'elle n'ait atteint son plateau après deux semaines de traitement. Chez l'enfant plus âgé, les besoins en Lévothyrox changent avec l'âge.

Une TSH élevée doit faire suspecter une mauvaise observance du traitement. Si ce n'est pas le cas, la dose sera augmentée afin de maintenir la TSH et la T₄ libre dans la zone normale pour l'âge, la première étant le paramètre le plus important. Ainsi, les doses de levothyroxine doivent être adaptées en fonction des résultats biologiques en maintenant la T₄ libre dans le quart supérieur de la zone normale et la TSH < 5 mU/ml.

9.2. Suivi médical

La croissance de l'enfant étant rapide, les contrôles de la fonction thyroïdienne ne devraient pas être espacés pour l'adaptation de la posologie de la L-thyroxine qui est en moyenne de 5,5 µg/kg/j vers l'âge de 1 an avec une surveillance clinique et biologique tous les 15 jours jusqu'à la normalisation de la TSH, puis tous les 2 mois jusqu'à l'âge de 6 mois, trimestrielle jusqu'à l'âge de 2 ans, puis semestrielle [9]. À partir de trois ans, un bilan annuel est probablement suffisant chez un enfant qui grandit normalement. Une mauvaise observance du traitement s'associe avec un moins bon développement [54].

9.2.1. Croissance et âge osseux

Avec un traitement correct, la taille et le poids moyens des enfants avec une hypothyroïdie congénitale sont similaires à ceux des enfants qui ne sont pas atteints, mais leur périmètre crânien se situe une déviation standard au-dessus de la moyenne. Ceci est probablement dû à une croissance différentielle de la base du crâne et de la boîte crânienne qui n'a pas de retentissement sur la taille du cerveau ni des ventricules, mais peut amener à des examens inutiles par imagerie. Les enfants présentant un retard d'âge osseux au moment du diagnostic l'ont rattrapé à l'âge de trois ans. Pour le reste, l'âge osseux n'est pas avancé [67], ce qui confirme que le traitement n'induit pas une hyperthyroïdie franche.

9.2.2. Développement psychomoteur

Chez les enfants traités dans les deux premières semaines de vie on ne retrouve plus l'hypoacousie neurosensorielle ni le retard psychomoteur qui étaient associés à l'hypothyroïdie congénitale. Aucun trouble spécifique cognitif ou du comportement ne peut être attribué à l'hypothyroïdie ou à son traitement chez ces enfants [67]. Toutefois, certains auteurs ont signalé des anomalies mineures telles qu'un dysfonctionnement de la coordination motrice fine chez les enfants traités [68]. Ces observations suggèrent qu'un certain degré d'hypothyroïdie fœtale n'est pas compensé. En effet, si depuis l'institution du dépistage chez les nouveau-nés le développement psychomoteur des enfants dépistés est dans les limites de la normale, plusieurs publications récentes font état d'un pourcentage non négligeable (évalué à 10 %) d'hypothyroïdie dites sévères dont le développement mental est inférieur à la normale. Ces résultats justifient la recherche des facteurs prédictifs afin d'envisager une prise en charge particulière. Par ailleurs, le suivi à long terme a permis de préciser les résultats scolaires des enfants dépistés.

Néanmoins des études ont montré que les performances scolaires des enfants avec hypothyroïdie congénitale étaient comparables à celles d'enfants de même âge lorsque l'équilibre thérapeutique était satisfaisant [61, 69, 70].

POPULATION

ET

MÉTHODES

10. Rationnel et objectifs

L'hypothyroïdie congénitale est une maladie rare, mais grave, car elle est l'une des causes du retard mental chez l'enfant avec des conséquences sociales lourdes, sa prévalence moyenne est de 1/3500 nouveaux nés. Dans la plupart des pays occidentaux, il a été mis en place, depuis plus de 30 ans, des programmes de dépistage néonatal permettant de la reconnaître et de la traiter précocement afin d'éviter le retard mental.

A l'instar de la plupart des pays Africains, où très peu d'études sur l'HC ont été réalisées, l'Algérie ne dispose pas jusqu'à l'heure actuelle de programme national de dépistage de cette affection si grave.

L'objectif principal de notre étude est donc :

- Mettre en place le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale chez les nouveau-nés au CHU de Constantine et ce, afin de prévenir l'apparition de cas de crétinisme.

On s'est fixé les objectifs secondaires suivants :

- déterminer les facteurs liés aux variations des taux de TSH.
- Prouver la faisabilité et l'acceptabilité d'un programme de dépistage de l'HC au CHU de Constantine
- Sensibiliser les autorités sanitaires à la nécessité d'installer un tel dépistage dans notre wilaya, voire même dans notre pays.

11. Population et méthodes

11.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective descriptive concernant une population de nouveau-nés prélevés puis analysés au service de biochimie du CHU Ibn Badis de Constantine.

11.2. Site de l'étude

Le recrutement de cas examinés et prélevés s'est effectué au niveau de 3 sites principaux :

- 1) Service de la nurserie du CHU de Constantine, où nous avons réalisés nous même les prélèvements des nouveau-nés transitant par ce service avant leur sortie.
- 2) Service de Nurserie de l'établissement hospitalier spécialisé (EHS) mère-enfant de Sidi Mabrouk où une invitation a été remise aux parents des nouveau-nés pour se rendre au laboratoire de biochimie au CHU de Constantine afin d'effectuer le prélèvement. (annexe 1).
- 3) Service de la maternité d'établissements publics de santé de proximité (EPSP) Ain Smara : nous avons-nous même réalisé les prélèvements chez les nouveau-nés accompagnés par leurs parents pour faire les vaccins BCG et Polio.

11.3. Période de l'étude

L'étude s'est déroulée du 1^{er} janvier 2013 au 30 juin 2013.

11.4. Population

Durant la période de l'étude, nous avons colligé 188 (89 filles, 99 garçons) nouveau-nés examinés et prélevés au niveau des différentes structures médicales sus citées. La sélection des nouveau-nés a été effectuée sur la base de l'âge, seul les nouveau-nés âgés de 3 à 8 jours ont été inclus. L'échantillonnage était systématique après un consentement éclairé des parents.

11.5. Déroulement de l'étude

Quelques gouttes de sang capillaire sont recueillies au talon du nouveau-né et déposées sur un papier filtre spécial. Un dosage étant ensuite réalisé au niveau du laboratoire central de biochimie du CHU de Constantine afin de doser la TSH pour le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale.

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 2ème dosage de la TSH. 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.

11.5.1. Questionnaire

Les données cliniques de chaque nouveau-né sont reportées sur une fiche individuelle de renseignement (annexe 2), comprenant les parties :

- renseignements de la mère :
 - informations générales (nom, prénom, âge, profession...)
 - coordonné : numéro de téléphone.
 - antécédents (hyperthyroïdie, hypothyroïdie, goitre, euthyroïdie...)
- renseignements du bébé :
 - informations générales (nom, prénom, date de naissance)
 - examen clinique (poids, taille, Périmètre Crânien, Apgar)
 - signes d'hypothyroïdie (ictère, peau sèche, constipation, hypothermie, hypoactivité...)

11.5.2. Prélèvement du sang capillaire au niveau du talon du nouveau-né

❖ Matériels du prélèvement

- ✓ Gants sans poudre (la poudre pouvant perturber la méthode fluorimétrique),
- ✓ Lancette stérile de type Finepoint,
- ✓ Tampon de gaze,
- ✓ Papier buvard Whatman (903 single card),
- ✓ Tampon d'alcool 70 %.

❖ Méthode de prélèvement

La ponction est effectuée au bord externe du tiers inférieur du talon, après l'avoir aseptisé bien avec de l'alcool. Le sang capillaire prélevé est collecté ensuite sur le papier buvard, puis ce buvard est laissé séché complètement à l'air et à l'abri de la poussière, ensuite il est conservé dans des boîtes de pétrie.

11.5.3. Matériel de dosage de la TSH

➤ Les réactifs du kit DELFIA Neonatal hTSH

Chaque DELFIA® Neonatal hTSH kit contient les réactifs suivants :

✓ **hTSH standards** : une feuille de papier filtre « Whatman, no 903 » qui contient 5 ensemble de tâches de sang séché, de concentrations différentes et connues, servant de calibrant :

- ❖ A : 1 mUI/L de sang
- ❖ B : 10 mUI/L de sang
- ❖ C : 25 mUI/L de sang
- ❖ D : 50 mUI/L de sang
- ❖ E : 100 mUI/L de sang
- ❖ F : 250 mUI/L de sang

✓ **Les contrôles** : une feuille de papier filtre « Whatman, no 903 » qui contient 5 ensembles de tâches de sang séché servant de contrôles:

- C1 : 11 - 16,6 mUI/L de sang.
- C2 : 44 - 66 mUI/L de sang.

- ✓ **Traceur anti-TSH-Eu** : le traceur est tamponné dans une solution saline de Tris-HCl (pH = 7,8) avec le sérum albumine du bovin, IgG de souris et de l'azide de sodium comme conservateur.

- ✓ **Solution de lavage.**

- ✓ **Tampon.**

- ✓ **Solution révélatrice.**

- ✓ **Des plaques de microtitration anti-TSH** à puits revêtus d'anticorps dirigés contre un site spécifique sur la sous-unité β de la TSH.

➤ **Les instruments utilisés**

- ✓ Micropipette.

- ✓ Multipipette.

- ✓ Un réservoir Pour les réactifs.

➤ **L'appareillage utilisé dans le dosage de la TSH**

La TSH est mesurée par un automate DELFIA^R Neonatal hTSH qui se compose de :

- Un puncher (DBS puncher),
- Un agitateur (DELFLIA Plate shake),
- Un DELFLIA Washer Diskremove pour le lavage,
- Un lecteur (Wallac Victor D),
- Un ordinateur et une imprimante.

11.5.4. Méthode de dosage de la TSH

➤ Principe biologique de la méthode :

Le dosage par la DELFLIA[®] Neonatal hTSH kit se fait par la technique immunofluorimérique en phase solide, basé sur la technique en sandwich dans laquelle deux anticorps monoclonaux sont dirigés contre deux déterminants antigéniques différents sur la molécule de TSH (figure 12).

➤ Procédure de l'analyse de la TSH:

- ❖ Dilution du traceur anti-TSH-Eu avec le tampon pour obtenir la concentration désirée.
- ❖ Perforation du papier buvard en disques; Un seul disque est ajouté par puits; à l'aide du puncheur. Le diamètre des disques est d'environ 3,2 mm.
- ❖ L'ajouté de 200 µl du traceur dilué dans chaque puits en utilisant la multipipette.

N B : au moment de verser le réactif, éviter de toucher la surface du liquide et le plastique des plaques par les bouts des embouts.

- ❖ Agiter la plaque rapidement pendant 10 minutes avec la DELFIA platshake afin d'assurer l'extraction complète des constituants du sang à partir des disques du papier buvard.
- ❖ couvrir la plaque et incuber une nuit au réfrigérateur +2-+8°C sans agitation, puis incuber une heure supplémentaire avec agitation lente à la température ambiante.
- ❖ L'éliminé de la solution et les disques de papier buvard dans les puits à l'aide de la DELFIA washer-diskremove.
- ❖ L'ajout de 200 µl de la solution révélatrice directement à partir du flacon de réactif dans chaque puits en utilisant la multipipette.
- ❖ L'agitation lente de la plaque pendant 5 min. la fluorescence est stable pendant plusieurs heures si l'évaporation est évitée.
- ❖ Mise en place correcte des plaques dans le lecteur Wallac Victor D.
- ❖ mesurer la fluorescence en utilisant le lecteur Wallac Victor D et l'ordinateur, puis imprimé les résultats en utilisant l'imprimante.

11.5.5. Dosage de rappel de la TSH

Les dosages de rappel ont été effectués automatiquement par l'automate ARCHITECT TSH.

- Principe biologique de la méthode :

L'ARCHITECT TSH est un dosage immunologique en deux étapes pour la détermination quantitative de l'hormone TSH humaine dans le sérum et le plasma humains, utilisant la technologie de dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA). Dans un premier temps, l'échantillon, les microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti- β TSH et le diluant de dosage TSH sont mis en présence. La TSH présente dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anticorps anti-TSH. Après lavage, le conjugué d'anticorps anti- α TSH marqué à l'acridinium est ajouté au cours de la seconde étape. Les solutions de préactivation et d'activation sont ensuite ajoutées au mélange réactionnel. La réaction chimiluminescente qui en résulte est mesurée en unité relative de lumière (URL). Il existe une relation directe entre la quantité de TSH présente dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique ARCHITECTE *i*.

11.6. L'analyse statistique

L'étude statistique a été faite à l'aide du programme SPSS statistics 20 (Statistical Package for the Social Sciences), les données sont exprimées en moyenne \pm SD (écart type). Les comparaisons entre groupes ont été effectuées par le test Chi-deux pour les variables continues et Fisher pour les variables discontinues. Le seuil de significativité été de : $p < 0,05$.

RÉSULTATS

12 Résultats

12.1 Données générales de toute la population examinée

188 nouveau-nés ont été examinés, parmi lesquels 99 garçons (52,66%) et 89 filles (47,34%) avec un sexe ratio de 1,11. Sur l'ensemble de la population, on a noté (tableau 2) :

- Une moyenne de poids de $3306,06 \pm 588,04$ g, ($3361,70 \pm 635,49$ g pour les garçons et $3245,23 \pm 528,73$ g pour les filles) ;
- Un périmètre crânien moyen de $34,93 \pm 1,71$ cm, ($35,19 \pm 1,49$ cm pour les garçons et $34,96 \pm 1,88$ cm pour les filles) ;
- $50,42 \pm 1,93$ cm était la moyenne de la taille (avec une moyenne des garçons de $50,73 \pm 1,58$ cm et de $50,14 \pm 2,17$ cm pour les filles) ;
- Pour une valeur maximale de 28 mUI/l et une minimale de 0,13 mUI/l, la valeur moyenne de la TSH était de $4,40 \pm 4,69$ mUI/l (pour garçons était de $4,04 \pm 4,26$ mUI/l et pour les filles était de $4,72 \pm 5,06$ mUI/l).
- 15 nouveau-nés étaient ictériques.
- Une seule accouchée avait une hypothyroïdie primaire et deux avaient une HTA.

Tableau 2 : Les données générales de la population examinée.

		Totale <i>n</i> =188 100%	Garçons <i>n</i> = 99 52,62%	Filles <i>n</i> =89 47,34%
Lieu du prélèvement	EPSP Ain Smara	126	67	59
	Biochimie-CHUC	35	15	20
	EHS Sidi Mabrouk	17	11	6
	Nurserie CHUC	10	6	4
Données anthropométrique <i>n</i> <i>m</i> ± DS	Poids (g)	180 3306,06 ± 588,04	94 3361,70 ± 635,49	86 3245,23 ± 528,73
	Taille (cm)	84 50,42 ± 1,93	40 50,73 ± 1,58	44 50,14 ± 2,17
	PC (cm)	93 34,93 ± 1,71	45 35,19 ± 1,49	48 34,96 ± 1,88
Données cliniques	Apgar <i>n</i> <i>m</i> ± DS	170 8,29 ± 0,85	86 8,21 ± 0,86	84 8,38 ± 0,85
	Ictère	15	7	8
Données biologiques	TSH (mUI/l) <i>n</i> <i>m</i> ± DS	83 4,40 ± 4,69	39 4,04 ± 4,26	44 4,72 ± 5,06
	TSH normale	75	35	40
	TSH élevé	8	4	4

DS : deviation standard.

m : moyenne

n: nombre de nouveau-nés.

Parmi les 188 prélèvements :

- seul 83 (44,1%) ont donné le résultat escompté (valeur de TSH) ;

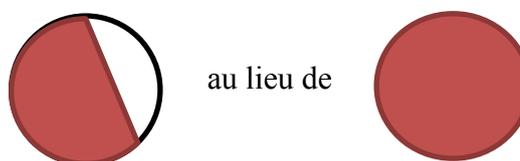
alors que 105 (55,9%) échantillons n'ont pu être dosés, l'automate les désignant par le terme « OUT ». parmi les causes probables :

1) Une erreur pré-analytique

- ✓ La quantité de sang insuffisante car la tâche n'est pas uniformément saturée (les 2 faces du papier buvard doivent être imprégnées de la même façon)
- ✓ Mal séchage des échantillons.
- ✓ Contamination de la tâche par des matières fécales.
- ✓ Mauvaise conservation de l'échantillon : ça concerne 21 échantillons.

2) Une erreur analytique

- ❖ La perforation du papier buvard était trop près du bord de la tâche de sang, on obtient un résultat comparable au schéma :



- ❖ La goutte de sang est non élué due à la détérioration de l'échantillon causée par l'humidité.

Tous nos résultats suivants concernant seulement les 83 cas analysés

13.2.3 Données anthropométriques et cliniques

Pour les 83 cas analysés on a noté les moyennes suivantes :

- Poids : $3288,77 \pm 613,06$ g;
- Taille : $50,22 \pm 2,25$ cm ;
- Périmètre crânien : $34,56 \pm 1,32$ cm;

La répartition de ces données anthropométriques et cliniques selon le sexe est représentée dans le tableau 4.

Tableau 3 : données anthropométriques et cliniques des 83 cas de nouveau-nés analysés.

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

DS : deviation standard.

m : moyenne

n: nombre de nouveau-nés.

P : Probabilité associée au test (chi-deux ou Fisher).

Tableau 4 : données anthropométriques, cliniques et biologiques des 8 cas de nouveau-nés ayant des taux élevés de TSH.

Nouveau-nés	Sexe	Poids g	Taille cm	PC cm	Apgar	Ictère	TSH mUI/l
1	Fille	3300	NP	NP	9	Non	9,80
2	Garçon	3500	NP	NP	9	Non	12,70
3	Fille	3850	NP	NP	9	Non	12,70
4	Garçon	3400	NP	NP	8	Non	13,00
5	Garçon	2800	NP	NP	9	Non	16,10
6	Fille	3200	NP	NP	8	Non	17,60
7	Garçon	4950	NP	NP	8	Non	18,20
8	Fille	3560	53	37	9	Non	28,00

NP : Non précisé

Tableau 5 : moyennes du poids, Apgar et TSH des 8 cas de nouveau-nés ayant des taux élevés de TSH.

	Totale (8)	Garçons (4)	Filles (4)	P
Poids g m ± DS	3570 ± 634,64	3662,50 ± 912,30	3477,50 ± 291,02	0,33
Apgar m ± DS	8,63 ± 0,52	8,5 ± 0,58	8,75 ± 0,5	0,46
TSH mUI/l m ± DS	16,01 ± 5,61	15,00 ± 2,63	17,02 ± 7,99	0,42

DS : deviation standard.

m : moyenne.

P : Probabilité associée au test chi-deux.

12.4 Données générales des 4 nouveau-nés ayant des taux élevés de TSH et répondus au rappel

Seuls 4 nouveau-nés sur les 8 (NN : 3, 4, 5 et 7) avaient été revus pour un deuxième dosage de contrôle (un prélèvement de sang veineux) effectué avant 15 jours de vie au niveau du service de la biochimie par le personnel qualifié. Les 4 autres cas restants ayant un taux de TSH > 9 ont été informés mais ils n'ont pas répondu à notre rappel à plusieurs reprises. Tous les dosages de contrôle étaient revenus normaux (tableau 9).

Tableau 6 : résultat du 2ème dosage de la TSH des 4 cas de nouveau-nés ayant un taux de TSH élevé et répondant au rappel.

Nouveau-nés	1 ^{er} dosage de la TSH mUI/l	2ème dosage de la TSH mUI/l
3	12,70	0,14
4	13,00	2,75
5	16,10	1,52
7	18,20	1,07

DISCUSSION

13. Discussion

Avec une prévalence de 1 sur 3000 à 4000 nouveau-nés, l'hypothyroïdie congénitale est la plus fréquente cause évitable du retard mentale 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 [72].

La gravité de l'hypothyroïdie congénitale réside dans : crétinisme, nanisme, retard mental irréversible sévère, mais peut être prévenu par le traitement précoce. 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 [73]. Dans la prise en charge de 28 cas d'hypothyroïdie congénitale au Maroc (Oujda) en 1986 :

- 68% des cas (19 nouveau-nés) ont bien évolué sous traitement, avec bonne prise de poids, régression de signes cliniques comme le myxœdème pour certains, et normalisation des taux de TSH.
- 7 patients soit 25% des cas ont décédé à un âge compris entre 5 jours et 2 mois, par leur pathologie associée (cardiopathie, suite opératoire...) [15].

De plus, l'hypothyroïdie congénitale est l'une des rares affections dans lesquelles le coût du dépistage néonatal est inférieur au coût de la gestion de diagnostic tardif. Maintenant, le dépistage est effectué systématiquement en : Europe de l'ouest, Amérique du Nord, Japon, Australie, Asie, Amérique du Sud et certaines parties de l'Est Europe [72]. Cependant, beaucoup d'efforts restent à déployer dans notre pays 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^{ème} et le 8^{ème} jour de vie, pour être à distance du pic sérique de la TSH à 30 min de vie et dont le retour à la situation d'équilibre peut prendre deux à trois jours. Plus de 65% de prélèvements ont été réalisés à la maternité EPSP Ain Smara le jour même de retour des nouveau-nés pour faire le vaccin 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 (à j1) c'est la raison pour laquelle on note le faible pourcentage de $\approx 35\%$ qui ont été réalisés au sein de ces structures, vu que le dépistage de l'HC doit être fait entre j3 et J8. 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 dépistage aux Etats-Unis, les pressions économiques qui conduisent à une sortie de maternité plus rapide qu'en Europe ce qui impose que les prélèvements soient faits avant 48 heures de vie [46]. 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 [9].

La ponction est effectuée au bord externe du tiers inférieur du talon du nouveau-né. Le site de prélèvement avait été choisi parce qu'il est facile à exécuter et ne nécessite qu'une goutte de sang sans risque d'anémie pour le nouveau-né.

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'élution 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 traverse la barrière placentaire, bien que le risque majeur est celui d'ignorer une hypothyroïdie d'origine centrale restant rare chez les nouveau-nés.

Parmi les 188 prélèvements seul 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 »,

Sur les 83 cas de nouveau-nés analysés on a noté une moyenne de la TSH de : $4,40 \pm 4,69$ mUI/l, avec $4,04 \pm 4,26$ mUI/l pour les garçons et $4,72 \pm 5,06$ mUI/l pour les filles. 75 nouveau-nés avaient des taux de TSH normaux ce qui équivaut à 90,4% (35 garçons et 40 filles). Les 8 nouveau-nés restants (9,6%) avaient un taux élevés de TSH $>$ à 9 mUI/L seuil préétabli par notre trousse (4 garçons et 4 filles).

Dans une comparaison entre l'étude réalisée par le Kit DELFIA Neonatal hTSH (A032-310) portée sur un nombre de 1342 nouveau-nés et cette présente étude portée sur 83 nouveau-nés, nous n'avons pas noté de différence significatif entre les résultats de la TSH de notre échantillon et celle de la dite étude ($p = 0,92$). Nos résultats sont comparable dans les intervalles de TSH $<$ à 9 mUI/l (figure 19). En se basant sur l'étude du Kit et selon les recommandations publiées par : American academy of pediatrics and american thyroide association [74] l'interprétation des résultats est comme suit :

- Normale : $<$ 9 mUI/l ;
- Borderline : 9-18 mUI/l ;
- Hypothyroïdie : $>$ 18 mUI/l.

Les nouveau-nés avec des valeurs de TSH borderline et hypothyroïdie doivent être immédiatement rappelés pour un 2ème dosage de contrôle.

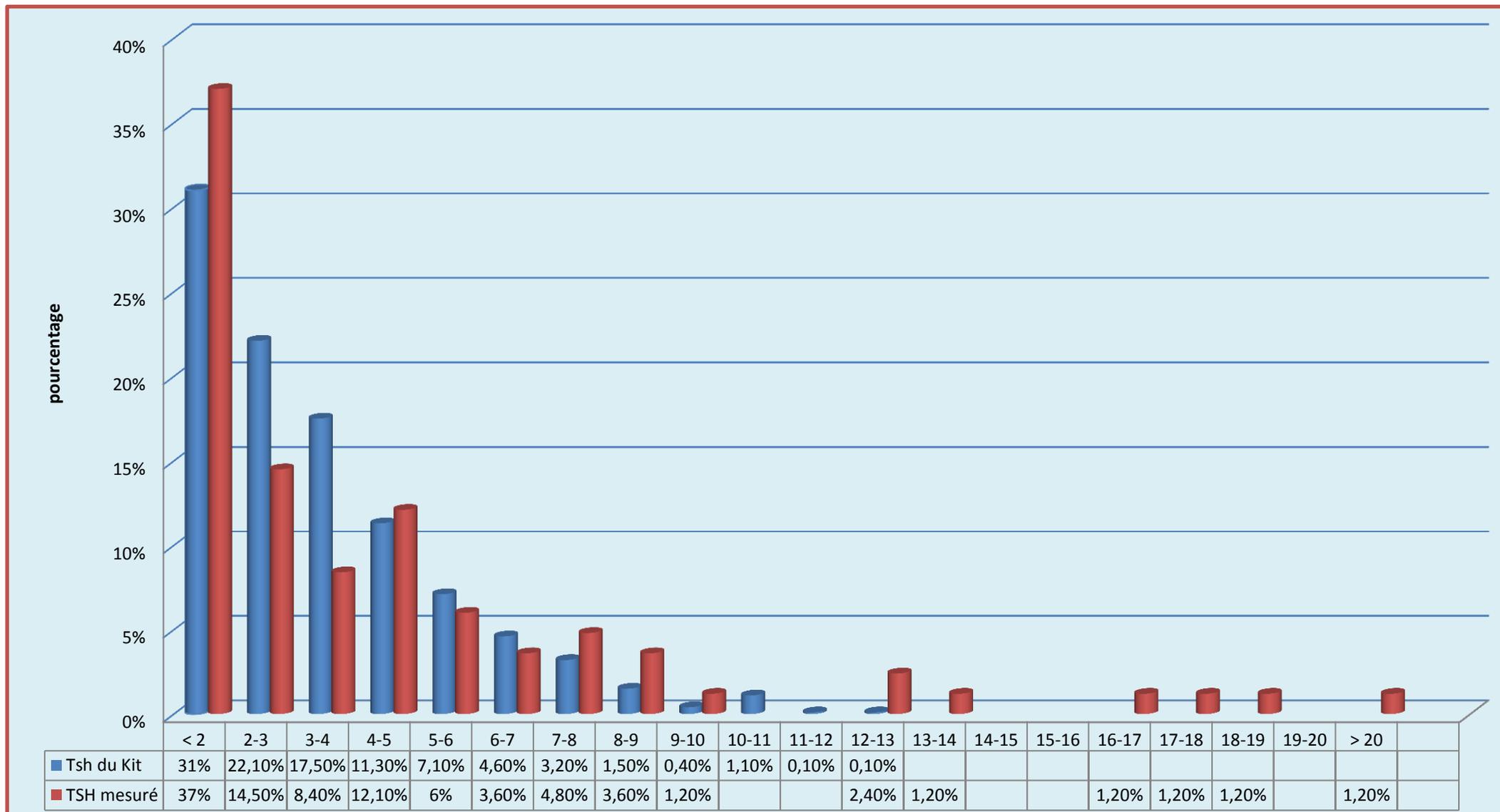


Figure 19: Comparaison entre les valeurs de TSH des 83 cas de nouveau-nés analysés et les valeurs de TSH de l'étude du Kit.

Le taux de rappel dans notre échantillon était de 9,6 %, il est relativement très élevé. Il reste comparable à plusieurs pays africains et européens [9, 75,76]. Plusieurs facteurs peuvent influencer ce taux :

- ❖ le seuil de rappel fixé à 9 mU/l : il est assez bas comme en témoigne celui de la France qui est de 30 mU/l [76],
- ❖ la 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 [77, 78]. Constantine est considérée comme une zone de carence modérée en Iode, et ça convient avec notre taux de rappel de 9,6 %. cette condition est généralement plus grave chez les nourrissons prématurés
- ❖ la surcharge en iode des nouveau-nés : 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 au médicament intra-utérine [79].

L'incidence de l'HC au décours de cette présente étude était nulle comme celui de l'étude de Bénin (2011). Vu la faible prévalence de cette affection, les études faites en dehors des programmes structurés de dépistage de masse retrouvent rarement des cas positifs. Le dépistage néonatal reste la meilleure solution pour la précocité du diagnostic et l'efficacité de la prise en charge en attendant la mise en place d'un véritable programme de dépistage dans notre pays.

CONCLUSION
ET
PERSPECTIVES

L'hypothyroïdie congénitale est une maladie fréquente dont le diagnostic n'est pas aisé lors des premières semaines de la vie. Elle peut entraîner des complications graves dont la plus importante est le retard mental.

Le dépistage néonatal reste la meilleure solution pour la précocité du diagnostic et l'efficacité de la prise en charge à l'aide d'un traitement simple et peu coûteux qui permet d'éviter des altérations importantes du développement psychomoteur, d'autant moins réversible que le traitement est débuté tard dans la vie.

Beaucoup d'efforts restent à déployer afin de mettre en place un tel dépistage dans notre pays. Notre présente étude constitue un premier pas dans l'objectif de généralisé le dépistage dans tout le pays.

Bien qu'aucun cas d'hypothyroïdie congénitale n'a été détecté, l'intérêt du dépistage reste incontestable devant la gravité de l'hypothyroïdie congénitale non traitée. Nous suggérons aux structures sanitaire de :

- Mettre en place un programme de dépistage Néonatal de l'hypothyroïdie congénitale généralisé à tout le pays.
- La date de prélèvement que nous proposons est plutôt le jour de vaccination de BCG qui parait le mieux appropriée vu les considérations sociales de notre population, ainsi qu'aux difficultés de garder le bébé jusqu'au J3 pour faire le prélèvement ou de reconvoquer les parents qui ne viennent souvent pas. Ade se faite nous proposons de reporter la vaccination pour le BCG entre le 3ème et le 5ème jour de la vie pour atteindre les 2 objectifs, faire le vaccin et assurer ainsi le dépistage.
- Assurer de larges campagnes de sensibilisation de la population générale et les parents en particulier pour un tel dépistage en utilisant les mass-médias (journaux, télévision), les réseaux sociaux, les sites internet...etc.

RÉFÉRENCES

1. **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 En doocrinol* 2013, 5: 13-22.
2. **Grant.D.B, Smith.I, Fuggles.P.W, 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.
3. **Buyukgebiz.A.** Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism. İstanbul Bilim University, Department of Pediatric Endocrinology, İstanbul, Turkey. *J Clin Res Pediatr En doocrinol* 2013, 5: 8-12.
4. **Sidibe.E.H.** 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.
5. **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.
6. **Leger.J.** Embryologie de la thyroïde et implication physiopathologique : Hypothyroïdie congénitale : apport épidémiologique du dépistage. In : *Traité d'endocrinologie*, P.Chanson, J.Young. Medecine-sciences Flammarion, 2007, 98.
7. **Lezzar.M.** Dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale. Thèse DESM, faculté de médecine de Constantine, 1984.
8. **Leger.J, Perelman.R.** Hypothyroïdies congénitales et néo-natales. In: *Pédiatrie pratique III : Maladies des glandes endocrines*, R.Perelman, S.Perelman. *Maloine*, 1994, 178-188.
9. **Zahidi.A et coll.** Dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale par le dosage de la TSH et de la T4. *Maroc Médical*, tome 24 n°1, 2002.
10. **Gaudinor.R, Garel.C, Czernichow.P, Léger.J.** Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol*, 2005, 62: 444-448.
11. **Castanet.M, Polak.M, Bonaiti-Pellié.C et al.** 19 years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 2009-2014.
12. **Thomopoulos.P.** Physiologie et moyens d'exploration. In : *Endocrinologie nutrition et maladies métaboliques*, J.P.Luton, P.Thomopoulos. Medecine-sciences Flammarion, 1999, 28-30.

13. **Marieb.E.N.** Le système endocrinien. *In* : anatomie et physiologie humaine. Rénouveau pédagogique Inc, De Boek, 1999, 605-607.
14. **Perelman.R.** Introduction à l'étude de la pathologie thyroïdienne: anatomie et embryologie et physiologie. *In* : Pédiatrie pratique III : Maladies des glandes endocrines, R.Perelman, S.Perelman. *Maloine, 1994, 2-23.*
15. **Zaimi.A.** Li 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 pahrmacie FES, Maroc, 2013, 146.
16. **Lum.S.M, Nicoloff.J.T.** Peripheral tissue mechanism for maintenance of serum triiodothyronine values in a thyroxine-deficient state in man. *J Clin Invest* 1984; 73:570-575.
17. **Bianco.A.C, Salvatore.D, Gereben.B et al.** Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev*, 2002, 23: 38-39.
18. **Vulsma.T, Gonso.M.H, De Vijlder.J.** Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect of thyroid agenesis. *N Engl J Med*, 1989, 321: 13-16.
19. **Lavado-Autric.R, Ausso.E, Garcia-Velasco.J.V et al.** Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest*, 2003, 111: 1073-1082.
20. **Zoeller.R.T.** Transplacental thyroxine and fetal brain development. *J Clin Invest* 2003. *111*: 945-957.
21. **Delange.F.** Les troubles dus à la carence en iode (TDCI). la thyroïde. De la physiologie cellulaire aux dysfonctionnements. Des concepts à la pratique. Paris, Expansion scientifique, 2001: 355-364.
22. **Razavi.Z et al.** Congenital Anomalies in Infant with Congenital Hypothyroidism. *Oman Medical Journal*, 2012, Vol. 27, No. 5: 364-367.
23. **Parmentier.M, Libert.F, Maeniaut.C et al.** Molecular cloning of the thyrotropin receptor. *Science*, 1989, 246: 1620-1622.
24. **Dumont.J.E, Corvil.B.** Régulation de l'hormonosynthèse par la TSH. *In* : J Leclère, J Orgiazzi, B Rousset et coll. *La Thyroïde*, Paris, Expansion Scientifique Française, 1992 : 80-83.

25. **Marinovic.D, Garel.C, Czernichow.P, Leger.J.** Ultrasonographie assessment of the ectopic thyroid tissue in children with congenital hypothyroidism. *Pediatr Radiol*, 2004, 34: 109-113.
26. **Castanet.M, Lyonnet.S, Bonaiti-Pellié.C et al.** Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med*, 2000, 343: 441-442.
27. **Leger.J, Marinovic.D, Garel.C et al.** Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87: 575-580.
28. **De Felice.M, Di Lauror.R.** Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev*, 2004, 25: 722-746.
29. **Castanet.M, Sura-Trueba.S, Chauty.A et al.** Linkage and mutational analysis of familial thyroid dysgenesis demonstrate genetic heterogeneity implicating novel genes. *Eur J Hum Genet* 2005 ; 13 : 232-239
30. **Van Vliet.G.** Molecular mechanisms of normal and abnormal thyroid gland development. In: *Pediatric endocrinology: Mechanisms, manifestations, and management*, Pescovitz OH, Eugster EE. Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2004, 479-489.
31. **Van Vliet.G.** Development of the thyroid gland: lessons from congenitally hypothyroid mice and men. *Clin genet* 2003; 63: 445-455.
32. **Polak.M , Sura-Trueba.S, Chauty.A, Szinnai.G, Carre.A, Castanet.M.** Molecular mechanisms of thyroid dysgenesis. *Horm Res* 2004; 62 (suppl 3): 14-21.
33. **Toublanc.J.E, Rives.S, Boileau.P.** Scholarly and occupational outcomes of the first patients screened in France for congenital hypothyroidism. *Bull Acad Natl Med* 2005; 189: 87-95.
34. **Szinnai.G, Kosugi.S, Derrien.C et al.** Extending the clinical heterogeneity of Iodide Transport Defect (ITD): A novel mutation R124H of the sodium/iodide symporter gene and review of genotype-phenotype correlations in ITD. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 1199-1204.
35. **Polak.M, Castanet.M, Czernichow.P.** Ontogenèse des hormones thyroïdiennes et parathyroïdiennes. *Encycl Méd Chir (Paris), Endocrinologie-Nutrition* 2001 ; 6.
36. **Refetoff.S, Dumont.J, Vassart.G.** Thyroid disorders. In: *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, C.R.Sriver, A.LBeaudet, W.S.Sly, D.Valle. ed. McGraw-Hill, New York, 2001, pp. 4029-4076.

37. **Collu.R, Tang.J, Castagne.J et al.** A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 1561-1565.
38. **Moreno.J.C, M.De Vijlder.J.J, Vulsma.T, Ris-Stalpers.C.** Genetic basis of hypothyroidism: recent advances, gaps and strategies for future research. *Trends Endocrinol Metab*, 2003, 14:318-326.
39. **Friesema.E.C, Grueters.A, Biebermann.H et al.** Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet* 2004 ; 364 :1435-1437.
40. **Chanoine.J.P, 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.
41. **Moreno.J.C, Bikker.H, KempersM.J et al.** Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 95-102.
42. **Briet.J.M, Van Wassenaer.A.G, Dekker.F.W, De Vijlder.J.J, 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.
43. **Van Wassenaer.A.G, Kok.J.H, De Vijlder.J.J et al.** Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 21-26.
44. **Toublanc.J.E.** Hypothyroïdie de l'enfant. In : *Endocrinologie nutrition et maladies métaboliques*, J.P.Luton, P.Thompoulos. Medecine-sciences Flammarion, 1999, 35-38.
45. **Toublanc.J.E.** Physiologie thyroïdienne périnatale (évolution prénatale et postnatale). In : *J.Leclere, J.Orgiazzi, B.Rousset et coll. La Thyroïde, de la physiologie cellulaire aux dysfonctions, des concepts à la pratique*, Paris, Expansion Scientifique Française, 1992 : 479-483.
46. **Conte-Devolx.B, Lejeune.P.J, Ruf.J , L.Wémeau.J.** L'exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance des maladies de la glande thyroïde. *The ntional academy of clinical biochemistry*, 2002, 132, 137.
47. <http://www.bd.com/resource.aspx?IDX=19805>. Et Selon les recommandations préétablies par l'institut américain CLSI : **Clinical and Laboratory Standards Institute.**

48. **Roger.M, Lahlou.N.** Dosage hormonaux : principes et limites. In *Traité d'endocrinologie*, P.Chanson, J.Young. Medecine-sciences Flammarion, 2007, 62-65.
49. **Baloch.Z, Carayon.P, Conte-Devolx.P, et al.** Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. *Thyroïde*, 2003, 13: 3-126.
50. **Gourmelen.M, Perelman.M.** Maladies de la glande thyroïde : Introduction à l'étude de la pathologie thyroïdienne : Exploration de la thyroïde. In : *Pédiatrie pratique III : Maladies des glandes endocrines*, R.Perelman, S.Perelman. *Maloine, 1994 ; 26.*
51. **Law.W, Bradley.D, Lazarus.J, John.R, Gregory.J.** Congenital hypothyroidism in Wales (1982-93): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clin Endocrinol* 1998; 48:201-207.
52. **Fisher.D, Nelson.J, Carlton.E, Wilcox.R.** Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. *Thyroid* 2000; 10:229-234.
53. **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.
54. **Travert.G.** Dépistage néonatal. Elsevier Masson SAS 2007. 10.1016/S0246-0513(07)46313-1.
55. **Lemonnier.F, Masson.J, Laroche.D, Travert.J, Travert.G.** Free thyroxin measured in dried blood spots from normal, low-birth-weight and hypothyroid neonates. *Clin Chem* 1991; 37:2114-2117.
56. **Djemli.A, Fillion.M, Belgoudi.J et al.** Twenty years later: a reevaluation of the contribution of plasma thyroglobulin to the diagnosis of thyroid dysgenesis in infants with congenital hypothyroidism. *Clin Biochem* 2004 ; 37 : 818-822.
57. **Bubuteishvili.L, Garel.C, Czernichow.P, Leger.J.** Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2003; 143: 759-64.
58. **Haddow.J.E, Palomaki.G.E, Allan.W.C et al.** Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 549-555.
59. **Polak.M, Cernichow.P.** Dysthyroïdies fœtales. In : *La Thyroïde : des concepts à la pratique clinique*, J.Leclere, J.Orgiazzi, B.Rousset, J.L.Schlienger, J.L.Wemeau. Elsevier SAS, 2ème ed. Paris, 2001, 519-526.
60. **Fisher.D.** The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000 ; 136 : 273-274.

61. **Leger.J, Larroque.B, Norton.J.** Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. Influence of severity of congenital hypothyroidism and adequacy of treatment on school achievement in young adolescents: a population-based cohort study. *Acta Paediatr* 2001 ; 90 : 1249-1256.
62. **Selva.K.A, Mande.S.H, Rien.L, et al.** Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2002 ; 141 : 786-792.
63. **Rivkees.S.A, Hardin.D.S.** Cretinism after weekly dosing with levothyroxine for treatment of congenital hypothyroidism. *JPediatr* 1994; 125: 147-9.
64. **A.Cassio, E.Cacciari, A.Cicognani, et al.** Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics* 2003 ; 111 (5 Pt 1) : 1055-1060.
65. **Van Vliet.G, Barboni.T.H, Klees.M, Cantraine.F, Wolter.R.** Treatment strategy and long term follow up of congenital hypothyroidism. In: *Research in congenital hypothyroidism*, F.Delange, D.Fisher, D.Glinoer. Plenum Press, New York, 1989; 245-252.
66. **Djemli.A, Van Vliet.G, Belgoudi.J, Lambert.M, Delvin.E.** Reference intervals for free thyroxine, total triiodothyronine, thyrotropin and thyroglobulin for Quebec newborns, children and teenagers. *Clin Biochem* 2004; 37: 328-330.
67. **Simoneau-Roy.J, Marti.S, Deal.C, Huot.C, Robaey.P, Van Vliet.G.** Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J Pediatr* 2004; 144: 747-52.
68. **Rovet.J.** Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ? *Pediatrics*. 2005; 115: 52-57.
69. **Rochiccioli.P, Rogé.B, Alexandre.F, Tauber.M.T.** School achievement in children with hypothyroidism detected at birth and search for predictive factors. *Horm Res*. 1992; 38: 236-240.
70. **Toublanc.J.E.** Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those in other parts in the world. *Horm Res* 1992; 38: 230-235.
71. **Torresani.T.E, scherzo.T.** Neonatal thyroid screening by a non-radioactive method: evaluation of thyrotropine time-resolved fluoroimmunoassay. *Clin. Chem.* 1985, 32, 1013-1016.

72. **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.
73. **Leger.L.** Devenir à long terme des patients avec hypothyroïdie congénitale. *Archive de pédiatrie*, 2008 ; 15 : 763-765.
74. **American Academy of Pediatrics.** Newborn screening for congenital hypothyroidism: Recommended guideline. *Pediatrics* 91. 1993, 1203-1209.
75. **Houndétoungan.G.D, Amoussou-Guenou.K.M, Alao.M.J, Fachinan.H.O.** Dépistage de l'hypothyroïdie congénitale à l'hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune de Cotonou. Unité d'enseignement et de recherche de biophysique et médecine nucléaire, faculté des sciences de la santé, université d'Abomey-Calavi, Cotonou, Bénin, 2011.
76. **Dhondt.J.L, Farriaux.J.P, Briard.M.L, Boschetti.R, Frezal.J.** Neonatal screening in France. *Screening*, 1993, 2, 77-85.
77. **Chabrolle.J.P, 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.
78. **Delange.F.** Iodine nutrition and congenital hypothyroidism. *J.Pediatrics*, 1984,105, 173-182.
79. **Fisher.D.A.** 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.

ANNEXES

Annexe 2 :**les renseignements de la mère :****Affiliations :**

Nom et prénom :	Nom de jeune fille :
Née le : / / à :	Age :
Adresse :	N° de tél :
Profession :	Nbr d'enfants :

Antécédents :

	Oui	Non		Oui	Non		Oui	Non
Hyperthyroïdie			goitre			Cancer de la thyroïde :		
euthyroïdie			Thyroïdite			Nodules thyroïdiens		
hypothyroïdie			Basedow					

Diabète sucré :	HTA :
Autre :	
Déroulement de la grossesse :	

Les renseignements du bébé :

Nom et prénom :	Né le : / /
Poids :	Taille :
PC :	Apgar :

Signes d'hypothyroïdie :

	Oui	Non		Oui	Non
Ictère			Abdomen ballonné		
Peau sèche			Hernie ombilicale		
Constipation			Large fontanelle antérieure		
Hypoactivité			Fontanelle postérieure perméable		
Hypothermie			Chevelure abondante		
Pleurs rauque			goitre		

RÉSUMÉS

Résumé :

L'hypothyroïdie congénitale est la principale cause évitable de retard mental, d'où le dépistage est 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 analysés au service de biochimie au CHU de Constantine, quelques gouttes de sang capillaire recueillies au talon du nouveau-né déposées sur un papier filtre spécial, le dosage étant ensuite réalisé. Les taux de TSH dosés étaient normaux chez 90,4% (75 nouveau-nés : 40 filles et 35 garçons) ; avec un taux moyen de $4,40 \pm 4,69$ mUI/L (garçons : $4,04 \pm 4,26$ mUI/l, filles : $4,72 \pm 5,06$ mUI/l); les 9,6% (8 prélèvements) restants avaient des taux élevés de TSH > 9 mUI/L, 4 d'entre eux ont été recontrôlés. Aucun cas d'hypothyroïdie congénitale n'a été rencontré.

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 congénital, Dépistage, TSH, Crétinisme.

SUMMARY:

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 service of biochemistry at the 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. The TSH levels were normal in 90,4% of cases (75 newborn: 40 girls, 35 boys), with a mean rate of 4.40 ± 4.69 mUI/L (boys : 4.04 ± 4.26 mUI/L, girls : 4.72 ± 5.06 mUI/L). The 9,6% (8 samples) remaining had high rates of TSH > 9 mUI/L, 4 of them have been rechecked . No cases of congenital hypothyroidism have been found.

Screening for congenital hypothyroidism 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, screening, TSH, cretinism.

Thèse en vue de l'obtention de

Diplôme : Magistère en biologie & physiologie moléculaire.

Thème : Dépistage de l'hypothyroïdie congénitale chez les nouveau-nés au CHU de Constantine.

Par : *Ojebli Assia*

Résumé :

L'hypothyroïdie congénitale est la principale cause évitable de retard mental, d'où le dépistage est 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 analysés au service de biochimie au CHU de Constantine, quelques gouttes de sang capillaire recueillies au talon du nouveau-né déposées sur un papier filtre spécial, le dosage étant ensuite réalisé. Les taux de TSH dosés étaient normaux chez 90,4% des cas (75 nouveau-nés : 40 filles et 35 garçons) ; avec un taux moyen de $4,40 \pm 4,69$ mUI/L (garçons : $4,04 \pm 4,26$ mUI/L, filles : $4,72 \pm 5,06$ mUI/L). Les 9,6% (8 prélèvements) restants avaient des taux élevés de TSH > à 9 mUI/L, 4 d'entre eux ont été recontrôlés. Aucun cas d'hypothyroïdie congénitale n'a été rencontré.

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 congénital, Dépistage, TSH, Crétinisme.

Encadré par : Dr *Benmohammed.K*

soutenu le : / / 2014