



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2017

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Hypothyroïdie congénitale : impact de l'abaissement du seuil de
thyroïdostimuline (TSH) au dépistage néonatal (suivi sur 3 années)**

Présentée et soutenue publiquement le 5 juillet 2017 à 16h
au Pôle Formation
Par Elise THERY

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Dominique Turck

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean-Louis Wémeau

Monsieur le Professeur Patrick Truffert

Monsieur le Docteur Iva Gueorguieva

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Jacques Weill

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Dominique Turck, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Chef de service de gastropédiatrie, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, Président de l'ARDPHE, pour avoir accepté d'être le président de ce jury et de juger mon travail de thèse.

A Monsieur le Professeur Jean-Louis Wémeau, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, ancien chef de service d'endocrinologie adulte au CHRU de Lille, pour avoir accepté de juger mon travail de thèse. Votre présence dans ce jury en tant qu'expert de la pathologie thyroïdienne m'honore. J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes.

A Monsieur le Professeur Patrick Truffert, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, chef de service de l'unité Arc En Ciel, hôpital Jeanne de Flandre, pour avoir accepté de juger mon travail de thèse, et pour vos enseignements tout au long de cet internat. Travailler avec vous pendant les gardes en réanimation néonatale a été un plaisir.

A Madame le Docteur Iva Gueorguieva, Praticien Hospitalier, unité d'endocrinologie, diabétologie et gynécologie pédiatrique, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, pour avoir accepté de juger mon travail de thèse et pour tes enseignements, ta rigueur, ton implication auprès de tes patients. J'ai appris les fondements de l'endocrinologie pédiatrique et de la diabétologie grâce à toi notamment.

A Monsieur le Docteur Jacques Weill, Praticien Hospitalier, unité d'endocrinologie, diabétologie et gynécologie pédiatrique, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse, pour avoir été à mes côtés dans ce travail de plusieurs années. Merci de m'avoir encadrée dès la naissance de ce projet, d'avoir pu y apporter vos conseils avisés. Merci pour votre implication.

A Monsieur le Docteur Francis Vasseur, pour le temps accordé à l'élaboration des résultats statistiques, votre patience, votre aide et votre soutien.

A Céline Koscielniak, directrice administrative de l'ARDPHE, pour votre aide tout au long de cette étude et pour votre accueil chaleureux à chacune de nos rencontres.

A Madame le Docteur Maryse Cartigny pour votre implication dans notre formation et ses enseignements en endocrinologie pédiatrique.

A Madame le Docteur Christine Lefevre pour ton soutien tout le long de cet internat et ton implication dans d'autres travaux.

A Mesdames les secrétaires d'endocrinologie pédiatrique; Halima, Christine, Laetitia, Myriam pour votre bonne humeur.

Liste des abréviations

ARDPHE	Association Régionale pour le Dépistage et le Prévention des Handicaps de l'Enfant
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
GEP	[hypothyroïdie congénitale avec] glande en place
HDJ	Hôpital de jour
HC	Hypothyroïdie Congénitale
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
NPDC	Nord-Pas-de-Calais
QI	Quotient Intellectuel
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
SA	Semaine(s) d'Aménorrhée
TSH	Thyroid Stimulating Hormone ou Thyréostimuline
VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur Prédictive Positive

Table des matières

RESUME	10
INTRODUCTION	12
MATERIEL ET METHODES	18
I. Type d'étude	18
A. Critères d'inclusion :	18
B. Critères de non inclusion	18
II. Protocole	19
A. Taux de TSH au dépistage entre 17 et 40 µUI/mL	19
B. Taux de TSH au dépistage égal ou supérieur à 40 µUI/mL.....	21
III. Base de données :	21
IV. CNIL	22
V. Méthodes d'évaluation	22
A. Critère de jugement principal.....	22
B. Critères de jugement secondaires	23
1) Facteurs influençant le taux de TSH	23
2) Modification de la répartition des étiologies.	23
3) Valeur prédictive du taux de TSH au dépistage.....	24
C. Durée de l'étude	24
VI. Méthodes statistiques	24
RESULTATS	25
I. Diagramme des flux et effectifs	25
A. Naissances dans la région Nord-Pas-de-Calais : effectifs inclus.....	25
B. Dépistage HC.....	26
II. Impact épidémiologique	27
A. Effectifs	27
B. Taux de rappel et incidence.....	27
III. Facteurs influençant le taux de TSH au dépistage	28
A. Sur l'ensemble des naissances du NPDC	28
1) Distribution du taux de TSH	28
2) Analyse multivariée	28
B. Lorsque le taux de TSH au dépistage néonatal est compris entre 17 et 40 µUI/mL	29
1) Sexe	29
2) Poids de naissance	29
3) Terme de naissance.....	29
4) Heure du prélèvement du dépistage	30
IV. Classification étiologique	31
A. Evolution du taux de TSH en fonction des contrôles	31
B. Répartition étiologique	33
C. Variation des taux de TSH en fonction de l'étiologie.....	34
D. Corrélation TSH au dépistage – TSH plasmatique au 1 ^{er} contrôle.....	36
V. Valeur prédictive du taux de TSH au dépistage	37
A. Courbe ROC	37
B. En fonction du niveau de TSH au dépistage.....	37
DISCUSSION	38
CONCLUSION	48
BIBLIOGRAPHIE	49
ARTICLE	55

RESUME

Introduction : Dans plusieurs pays européens, le seuil de dépistage de l'hypothyroïdie congénitale (HC) a été abaissé, entraînant une augmentation non négligeable de l'incidence de l'HC.

Objectif : Evaluer l'impact épidémiologique de l'abaissement du seuil de dépistage de l'HC et la modification de la répartition étiologique. Déterminer le seuil optimal du taux de TSH au dépistage

Méthode : Etude descriptive non interventionnelle prospective incluant les enfants nés entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2016 dans le Nord-Pas-de-Calais, eutrophes, nés à terme, suite à l'abaissement du seuil de TSH du dépistage néonatal (de 40 à 17 μ UI/mL).

Résultats : Sur 85 964 naissances, 90 patients avaient un taux de TSH au dépistage néonatal compris entre 17 et 40 μ UI/mL. L'abaissement du seuil de TSH a permis la détection de 29 cas supplémentaires d'HC, avec multiplication par 1,8 de l'incidence (1/1323 naissances contre 1/2388). Le taux de rappel était multiplié par 3,5 (1/682 naissances). 76% des patients ainsi détectés avaient une HC avec glande en place (GEP), 10% des patients une HC avec ectopie. Il existait une corrélation positive entre le taux de TSH au dépistage et le taux de TSH au 1^{er} contrôle ($p < 0,0001$) mais le modèle n'était pas prédictif. On notait une augmentation de la valeur prédictive positive (VPP) au fur et à mesure de l'élévation de la valeur de TSH au dépistage, avec une VPP atteignant 80% lorsque le taux de TSH était compris entre 30 et 34,9 μ UI/mL.

Conclusion : L'abaissement du seuil de dépistage de l'HC a permis de doubler le nombre de cas en engendrant une majoration des rappels et donc des explorations. Les cas dépistés étaient principalement des HC avec GEP. D'autres études sont nécessaires pour déterminer le caractère transitoire ou permanent de ces HC, et les répercussions notamment psychologique de ce taux de rappel élevé.

INTRODUCTION

Auparavant génératrice de très lourdes séquelles intellectuelles et sensorielles en l'absence de traitement suffisamment précoce (1), l'hypothyroïdie congénitale (HC) est la cause évitable de retard mental la plus fréquente avec une incidence de 1 sur 3571 nouveaux-nés vivants en France. Cette incidence est en constante augmentation durant les 20 dernières années (2). Elle est également l'anomalie congénitale endocrinienne la plus fréquente dans les pays développés (3).

Les manifestations cliniques de l'hypothyroïdie congénitale sont souvent subtiles et peu spécifiques. Beaucoup d'enfants ne sont donc pas diagnostiqués à la naissance. (4-9)

Les signes typiques en sont l'ictère prolongé, les difficultés alimentaires contrastant avec la bonne prise pondérale, l'hypotonie, la hernie ombilicale, la constipation, des fontanelles très larges, un faciès particulier (macroglossie, chevelure abondante) (4).

Figure 1 signes cliniques d'hypothyroïdie congénitale (source : Orphanet (3))

(signes très discrets lors du dépistage systématique)

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

On peut classer l'hypothyroïdie congénitale en fonction de son origine (anomalie primaire de la thyroïde ou secondaire à un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire) et de sa durée (permanente ou transitoire) (5). L'hypothyroïdie secondaire est beaucoup plus rare et échappe à la détection par l'absence d'élévation de la concentration de TSH lors du dépistage néonatal.

Figure 2 étiologies d'hypothyroïdie congénitale (Source : Orphanet (4))

<p>Hypothyroïdie congénitale permanente</p> <p>Primaire</p> <ul style="list-style-type: none">— dysgénésie (ectopie, agénésie, hypoplasie, hémiagénèse)— Troubles de l'hormonosynthèse (mutations thyroglobuline, transporteur d'iode/sodium, thyroperoxidase, PDS, THOX2)— Résistance à la TSH (mutations récepteur TSH, pseudohypoparathyroïdie) <p>Centrale</p> <ul style="list-style-type: none">— Syndrome d'interruption de la tige hypophysaire ; autres anomalies du développement— Mutations inactivatrices du récepteur de TRH, de facteurs de transcription impliqués dans le développement et la fonction de l'antehypophyse (HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1), sous-unité β de la TSH <p>Périphérique</p> <ul style="list-style-type: none">— Résistance aux hormones thyroïdiennes (mutation TRβ)— Anomalie du transport des hormones thyroïdiennes (mutation MCT8) <p>Hypothyroïdie congénitale transitoire</p> <ul style="list-style-type: none">— Carence en iode sévère ou surcharge iodée aiguë— Traitement maternel par antithyroïdiens— Passage transplacentaire d'anticorps contre le récepteur de TSH— Mutations hétérozygotes inactivatrices de THOX2
--

L'hypothyroïdie congénitale primaire permanente est dans environ 85% des cas due à un trouble anatomique du développement de la thyroïde (dysgénésie). La forme la plus fréquente en est l'ectopie (70% des cas), avec du tissu thyroïdien en position sub-linguale le plus souvent, suite à une anomalie de la migration embryonnaire. L'athyréose (absence de tissu thyroïdien) est la forme la plus sévère (25%). L'hypoplasie et l'hémiagénésie d'un lobe sont plus rares (5%) (5).

Dans 15% des cas, il s'agit de dyshormonogénèse (anomalie de la synthèse des hormones thyroïdiennes). La thyroïde peut être alors normale ou hyperplasique (goitre). Plusieurs anomalies génétiques causales ont été identifiées (5).

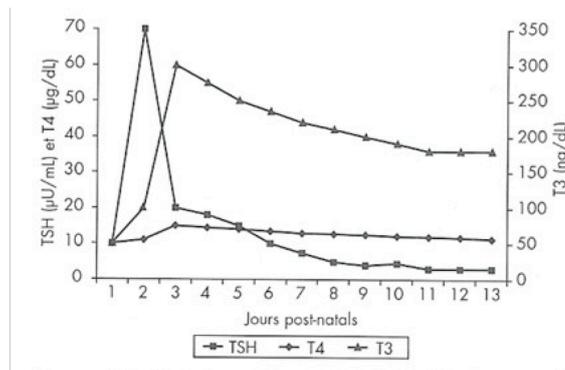
Les formes transitoires de l'hypothyroïdie congénitale peuvent être la conséquence d'un déficit en iode sévère, actuellement exceptionnel en Europe Occidentale. Elles peuvent également provenir entre autres de l'utilisation de désinfectants à base d'iode en salle de naissance, du passage transplacentaire d'autoanticorps antithyroïdiens, de traitements thyrostatiques de la femme enceinte.

Avant l'avènement du dépistage, le quotient intellectuel (QI) moyen des enfants ayant une hypothyroïdie congénitale était de 76 (6). En plus du déficit intellectuel, des déficits dans le contrôle des mouvements fins et des difficultés d'apprentissage importantes étaient retrouvés (7,8). Il existe manifestement une période critique pour minimiser le risque de séquelles psychologiques, estimée aux 15 premiers jours de vie post-natale (9). La substitution par L-thyroxine, si elle est initiée précocement et à des doses suffisantes, améliore le pronostic neurodéveloppemental (10,11).

L'HC obéit parfaitement aux critères de dépistage que sont la prévalence importante, la faible détectabilité clinique, la gravité des séquelles et la curabilité (12). En France (ainsi qu'en Europe), elle est dépistée grâce au dosage de la thyroestimuline (TSH) sur papier buvard (test de Guthrie dans son acception étendue), effectué entre le 3^{ème} et 4^{ème} jour de vie, sous la responsabilité de chaque Agence Régionale pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (ARDPHE) depuis 1978-1979.

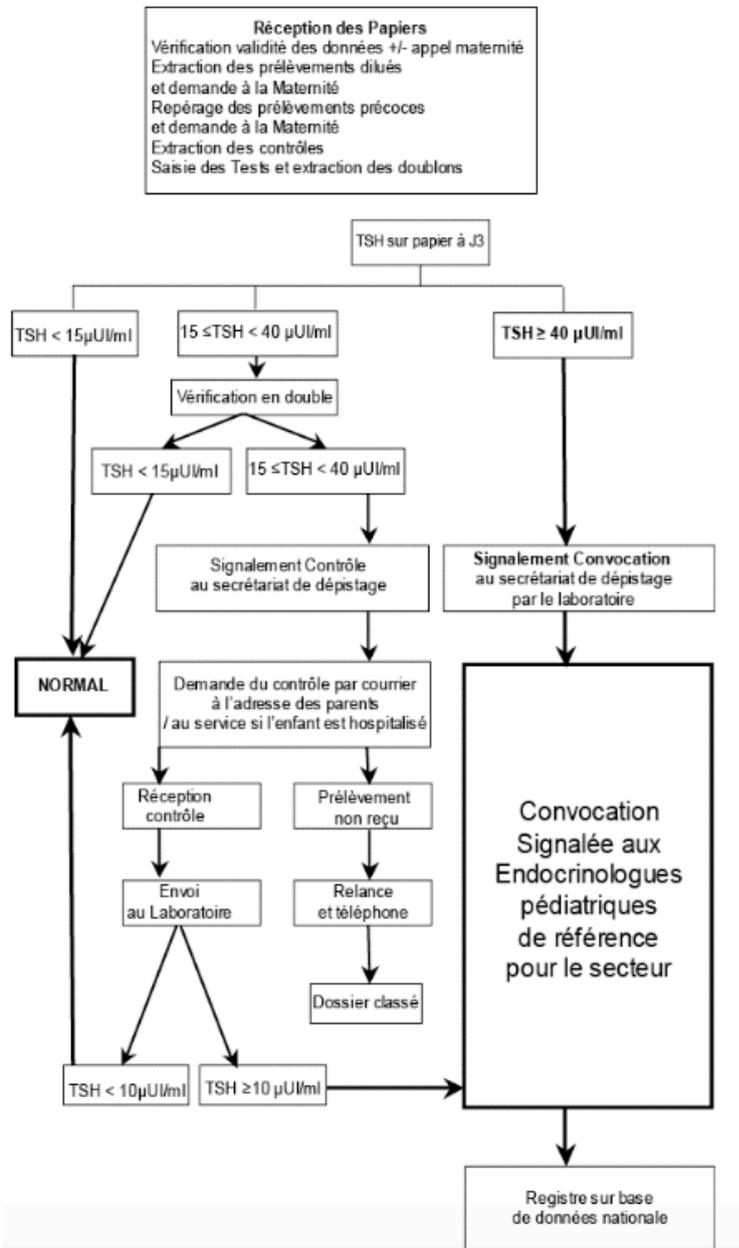
En période néonatale, pendant les 30 premières heures de vie, la TSH circulante décrit un pic puis reste modérément élevée pendant 2 à 3 jours. Cette cinétique s'accompagne d'une augmentation de la T3 libre et de la T4 libre. Après un mois de vie, le taux de TSH rejoint les normes retrouvées chez les adultes. (13,14). En France, le dépistage néonatal est effectué de façon consensuelle après le 3^{ème} jour.

Figure 3 : Evolution des taux de TSH, T4 et T3 du nouveau-né à terme les premiers jours de vie (15)



Dans les années 1980, des études françaises avaient suggéré que le seuil de TSH à 30 $\mu\text{UI/mL}$ semblait approprié pour le dépistage de l'HC (16).

Figure 4 : programme de dépistage de l'hypothyroïdie congénitale en France



Un prélèvement est effectué au cours du séjour en maternité vers le 3^{ème} ou 4^{ème} jour de vie, avec étalement sur un papier buvard. Les données sont transmises à l'ARDPHE afin de dépister 5 pathologies néonatales caractérisées par un dépistage de nature humorale, biochimique, immunologique ou génétique : hypothyroïdie congénitale, phénylcétonurie, hyperplasie congénitale des surrénales, mucoviscidose, drépanocytose (cette dernière sur population ciblée).

Dans la région du Nord Pas de Calais, jusque décembre 2013, lorsque le taux de TSH sur

le dépistage était supérieur à 40 $\mu\text{UI/mL}$, les parents étaient convoqués en hospitalisation de jour pédiatrique à l'hôpital de Jeanne De Flandre. Des explorations complémentaires étaient effectuées afin de déterminer l'étiologie de l'hypothyroïdie congénitale. Une supplémentation en L-thyroxine était débutée soit avant l'hospitalisation soit au décours en fonction des délais de rappel.

Au dépistage, si le taux de TSH était compris entre 15 et 40 $\mu\text{UI}/\text{mL}$, de nouveaux dosages (retest 1 et 2, moyenne des 2 retests) étaient effectués sur une nouvelle goutte du même papier buvard. Si le taux de TSH lors des retests était toujours supérieur à 20 $\mu\text{UI}/\text{mL}$, une demande de contrôle, à l'aide d'un papier buvard à renvoyer à l'ARDPHE, était envoyée au domicile des parents. En l'absence de réponse, les parents recevaient un nouveau rappel pour effectuer le contrôle, le médecin généraliste était également contacté à ce moment-là.

De notre expérience, les retours étaient parfois longs, avec des parents méconnaissant la signification du dépistage, ce qui s'avérait problématique lors d'HC avérée. Une étude rétrospective concernant l'année 2013 avait mis en évidence des délais de traitement parfois avoisinant les 2 mois, contrastant avec les recommandations et la nécessité d'instaurer une substitution le plus précocement possible.

En 2009, Corbetta *et al.* avaient étudié dans une cohorte italienne l'impact de l'abaissement du seuil de dépistage de l'hypothyroïdie congénitale de façon rétrospective de 1999 à 2005. Dans la région de Lombardie (Italie), le seuil de dépistage avait été abaissé en 1999 de 20 à 12 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ (99^{ème} percentile), puis en 2002 de 12 à 10 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ avec pour résultat une multiplication par deux de l'incidence de l'hypothyroïdie. Leur étude avait également mis en évidence que 45% des patients présentant une hypothyroïdie congénitale n'auraient pas été dépistés avec le précédent seuil, incluant 12 cas de dysgénésie. A la réévaluation à 3 ans, 78% des patients ayant une hypothyroïdie congénitale avec glande en place (GEP) (c'est-à-dire dysfonctionnement thyroïdien avec absence d'anomalies anatomiques) étaient porteurs d'une forme permanente (17).

Depuis, dans plusieurs autres pays (Grèce, Grande Bretagne, Canada), le seuil de dépistage a été abaissé, ce qui avait pour tous les mêmes résultats que précédemment, avec une augmentation non négligeable de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale, principalement avec glande en place, mais aussi quelques cas de dysgénésies thyroïdiennes (18-21).

Dans ce contexte, une modification du protocole régional appliqué par l'ARDPHE a été effectué, en abaissant le seuil de rappel pour les hypothyroïdies congénitales de 40 à 20 $\mu\text{UI/mL}$ à partir du 1^{er} janvier 2014 puis à 17 $\mu\text{UI/mL}$ à partir de mai 2014 (suite à un changement de technique d'analyse biologique : passage de l'AUTODELFIA au GSP).

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact épidémiologique et de ce fait thérapeutique sur l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- déterminer les facteurs pouvant expliquer les variations de taux de TSH au dépistage (sexe, poids de naissance, heure de prélèvement, saison)
- évaluation des effets de l'abaissement du seuil de TSH au dépistage sur la répartition des étiologies des hypothyroïdies congénitales
- déterminer le seuil optimal du taux de TSH au dépistage

MATERIEL ET METHODES

I. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude descriptive non interventionnelle prospective.

A. Critères d'inclusion :

Etaient inclus tous les patients :

- Nés entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2016 (3ans)
- Ayant un taux de TSH au test de dépistage néonatal compris entre 20 μ UI/mL et 40 μ UI/mL, puis entre 17 et 40 μ UI/mL suite à un changement de technique en mai 2014 (passage de l'AUTODELFIÀ au GSP)
- Nés à terme ou post-terme (terme compris entre 37 SA et 42 SA)
- Eutrophes à la naissance (poids de naissance compris entre 2500g et 4000g, longueur de naissance entre 48 et 52cm)
- Nés dans le Nord-Pas-de-Calais (NDPC)

Etaient inclus également les patients ayant un taux de TSH au dépistage supérieur ou égal à 40 μ UI/mL afin de pouvoir procéder à la comparaison des deux populations.

B. Critères de non inclusion

- Prématurité (terme inférieur à 37 SA)
- RCIU ou macrosomie (poids de naissance strictement inférieur à 2500g ou strictement supérieur à 4000g)
- Autres régions que le NDPC (dépistage effectué par l'ARDPHE pour Mayotte, le Vietnam, la Guyane)

II. Protocole

A. Taux de TSH au dépistage entre 17 et 40 μ UI/mL

Quand la concentration de TSH était comprise entre 17 et 40 μ UI/mL au dépistage, les patients étaient inclus dans l'étude. L'information était communiquée par l'ARDPHE à l'un des pédiatres endocrinologues de l'Hôpital Jeanne de Flandre.

Celui-ci contactait alors les parents pour les informer du résultat du dépistage et de la nécessité d'effectuer un contrôle du bilan thyroïdien au cours d'une hospitalisation de jour.

Lors du premier contrôle, un examen clinique était effectué à la recherche de signes cliniques d'hypothyroïdie, ainsi qu'un bilan thyroïdien hormonal de base sur plasma veineux (TSH, T4 et T3 libres).

- ➔ Si la TSH était strictement inférieure à 5 μ UI/mL avec des taux de T4 et T3 normaux, le bilan thyroïdien était considéré comme normal. Les parents étaient informés par voie téléphonique de la normalisation du bilan thyroïdien et de l'absence de suivi ultérieur nécessaire.

- ➔ Si la TSH était supérieure ou égale à 5 μ UI/mL, l'enfant était convoqué à nouveau en hôpital de jour pour effectuer des examens complémentaires (2^{ème} contrôle) :

- bilan biologique : TSH, T4 et T3 libres, anticorps anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline, thyroglobuline, iodurie sur un échantillon d'urine
- échographie thyroïdienne
- radiographie du genou : point d'ossification fémoral inférieur (Béclard) et point d'ossification tibial supérieur (Todd)
- scintigraphie à l'Iode₁₂₃ et test de chasse au perchlorate
- bilan maternel : TSH, T4 libre, T3 libre, thyroglobuline, anticorps anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline

En fonction des résultats, il était décidé ou non d'instaurer un traitement par L-thyroxine à la dose de 5 à 10 µg/kg/j selon l'étiologie et les résultats hormonaux.

L'ensemble des différents examens permettait de définir le diagnostic étiologique :

- HyperTSHémie transitoire : lorsque lors de la première hospitalisation, la TSH était supérieure ou égale à 5µUI/mL et que celle-ci se normalisait lors des contrôles ultérieurs. Pour conclure à une hyperTSHémie transitoire, il fallait également que le bilan étiologique soit normal.
- Hypothyroïdie avec une glande en place : persistance d'un bilan thyroïdien anormal avec absence d'anomalies anatomiques de la glande thyroïde, et scintigraphie normale.
- Dysgénésie thyroïdienne (ectopie / hémigénésie / hypoplasie) : persistance d'un bilan thyroïdien anormal, avec existence d'une anomalie morphologique visible à l'échographie et / ou la scintigraphie. A l'extrême : athyréose, avec absence de fixation thyroïdienne, mais fixation gastrique normale (éliminant une anomalie du symporteur de l'iode).
- Hypothyroïdie avec trouble de l'organification des iodures : persistance d'un bilan thyroïdien anormal, et scintigraphie et test au perchlorate anormaux :
 - Partiel si chute du taux de fixation entre 20 et 50%
 - Complet si chute du taux de fixation supérieur à 50%
- Hypothyroïdie avec goitre sans trouble de l'organification: persistance d'un bilan thyroïdien normal, absence de chasse de l'iode au test au perchlorate, thyroïde augmentée à l'échographie et/ou à la scintigraphie

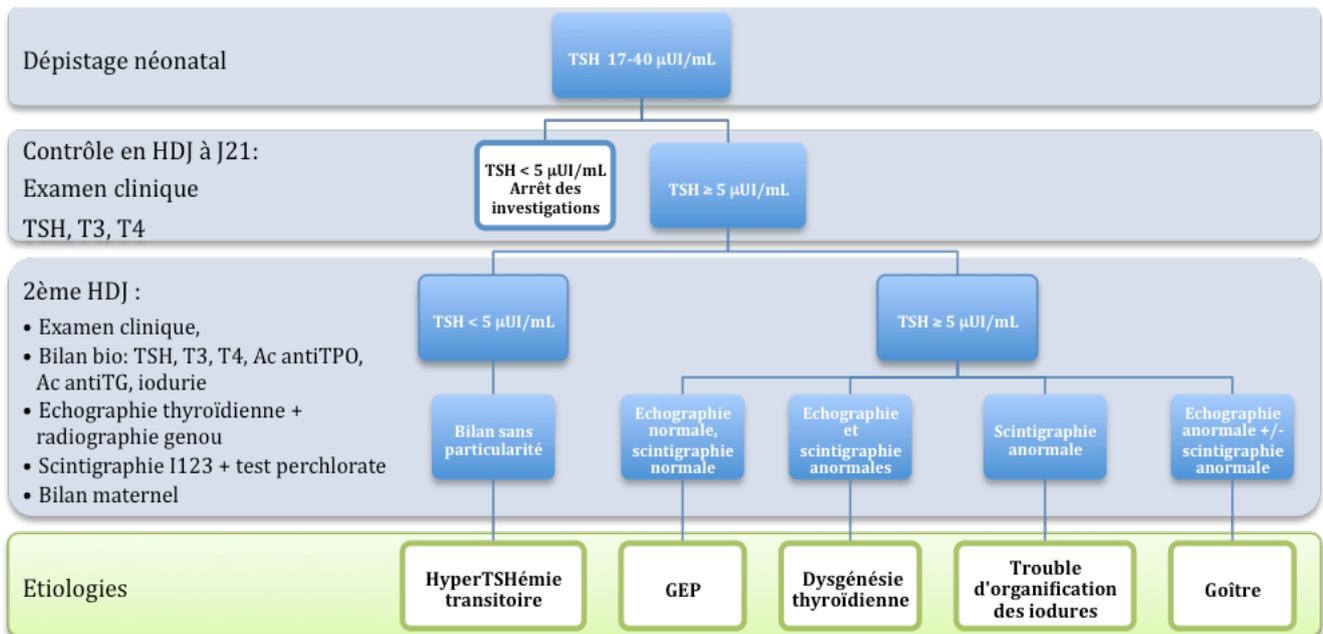


Figure 5 : Arbre décisionnel dans le cadre du dépistage de l'hypothyroïdie congénitale

B. Taux de TSH au dépistage égal ou supérieur à 40 µUI/mL

La procédure était identique à celle de la situation précédente, sinon que le traitement était initié dès la première et seule hospitalisation ou avant si les délais étaient trop longs (délai pour l'obtention de la scintigraphie)

III. Base de données :

Les inclusions étaient effectuées suite aux résultats du dépistage par papier buvard réalisé par le laboratoire de l'Association Régionale de Dépistage des Handicaps de L'Enfant (ARDPHE).

Les données recueillies étaient les suivantes :

- Paramètres de naissance : date de naissance, terme, poids de naissance, taille de naissance, périmètre crânien de naissance
- Conditions de dépistage : date du prélèvement, heure de prélèvement par rapport à la naissance, valeur du taux de TSH lors des tests sur papier buvard éventuellement répétés

- 1^{ère} hospitalisation : date de réalisation du bilan thyroïdien de contrôle, calcul du délai de contrôle (âge en jours – âge au moment de la réalisation du dépistage), résultats du bilan thyroïdien, introduction d'un traitement et délai de traitement le cas échéant (âge en jours – âge au moment de la réalisation du dépistage)
- 2^{ème} hospitalisation (lorsque TSH sur papier buvard compris entre 17 μ UI/ml et 40 μ UI/ml) : résultats complets du bilan, introduction d'un traitement et délai de traitement le cas échéant.

Les données étaient par la suite entrées dans une base de données de numéro d'anonymisation.

En parallèle, les données concernant l'ensemble des naissances du NPDC étaient recueillies au sein de l'ARDPHE. Il s'agissait d'une base de données Excel déjà constituée comportant les informations suivantes : numéro d'anonymisation, lieu d'accouchement, date de naissance, sexe, poids, terme, résultat du taux de TSH au dépistage.

IV. CNIL

Cette étude a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, qui n'a pas jugé utile de donner suite à cette déclaration, étant donné le caractère non identifiant de la conservation des données.

V. Méthodes d'évaluation

A. Critère de jugement principal

L'impact épidémiologique était évalué :

- par la comparaison de l'effectif ayant une HC avérée en fonction du taux de TSH au dépistage néonatal ($17\mu\text{UI/mL} < \text{TSH} < 40\mu\text{UI/mL}$ versus $> 40 \mu\text{UI/mL}$)

- par la comparaison du taux de rappel du nouveau protocole versus l'ancien protocole.
Le taux de rappel était défini par le nombre de patients ayant bénéficié d'un bilan thyroïdien de contrôle au décours d'une hospitalisation de jour, rapporté au nombre de naissances.
- par la comparaison de l'incidence de l'HC avérée en appliquant le nouveau protocole versus l'ancien protocole

B. Critères de jugement secondaires

1) Facteurs influençant le taux de TSH

Les facteurs étudiés pouvant influencer le taux de TSH étaient les suivants :

- sexe
- poids de naissance
- terme de naissance
- saisonnalité

Ces facteurs étaient étudiés sur l'ensemble des naissances du NPDC.

On procédait également à une comparaison de ces facteurs en fonction du statut thyroïdien du patient ayant un taux de TSH au dépistage compris entre 17 et 40 μ UI/mL (HC avérée ou non). Dans ce sous-groupe, on évaluait l'influence de l'heure du prélèvement du dépistage par rapport à la naissance.

2) Modification de la répartition des étiologies.

On comparait les classifications étiologiques des HC en fonction du taux de TSH au dépistage néonatal (compris entre 17 et 40 μ UI/mL ou supérieur à 40 μ UI/mL)

On décrivait plus précisément les enfants pour lesquels le taux de TSH était compris entre 17 et 40 $\mu\text{UI/mL}$, et qui avait lors du contrôle du bilan thyroïdien un taux de TSH supérieur à 40 $\mu\text{UI/mL}$.

3) Valeur prédictive du taux de TSH au dépistage.

L'optimisation du seuil de TSH au dépistage pour minimiser le nombre de faux positifs était évaluée au moyen d'une courbe ROC. On procédait également à un calcul de la valeur prédictive positive (VPP), avec des sous-groupes de valeurs de TSH (17-19,9 ; 20-24,9 ; 25-29,9 ; 30-34,9 ; 35-39,9). La valeur prédictive positive était calculée selon la formule suivante :

$$\text{VPP} = \text{VRAIS POSITIFS} / (\text{VRAIS POSITIFS} + \text{FAUX POSITIFS})$$

C. Durée de l'étude

La durée de l'étude initialement prévue était de 2 ans. Une première analyse intermédiaire avait été effectuée au bout d'un an de recueil, pour confirmer auprès de l'équipe d'endocrinologie pédiatrique l'intérêt de l'étude. La durée a été étendue à 3 ans, après qu'une deuxième analyse à la fin de la 2^{ème} année suggérait de poursuivre le recrutement pour affiner les analyses statistiques.

VI.Méthodes statistiques

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille par Dr Francis Vasseur.

Les paramètres numériques non gaussiens ont été décrits en terme de médiane et d'intervalles interquartiles. Les comparaisons ont été effectuées à l'aide du test non paramétrique de Wilcoxon. Les analyses ont été comparées à l'aide d'un modèle multivarié.

RESULTATS

I. Diagramme des flux et effectifs

A. Naissances dans la région Nord-Pas-de-Calais : effectifs inclus

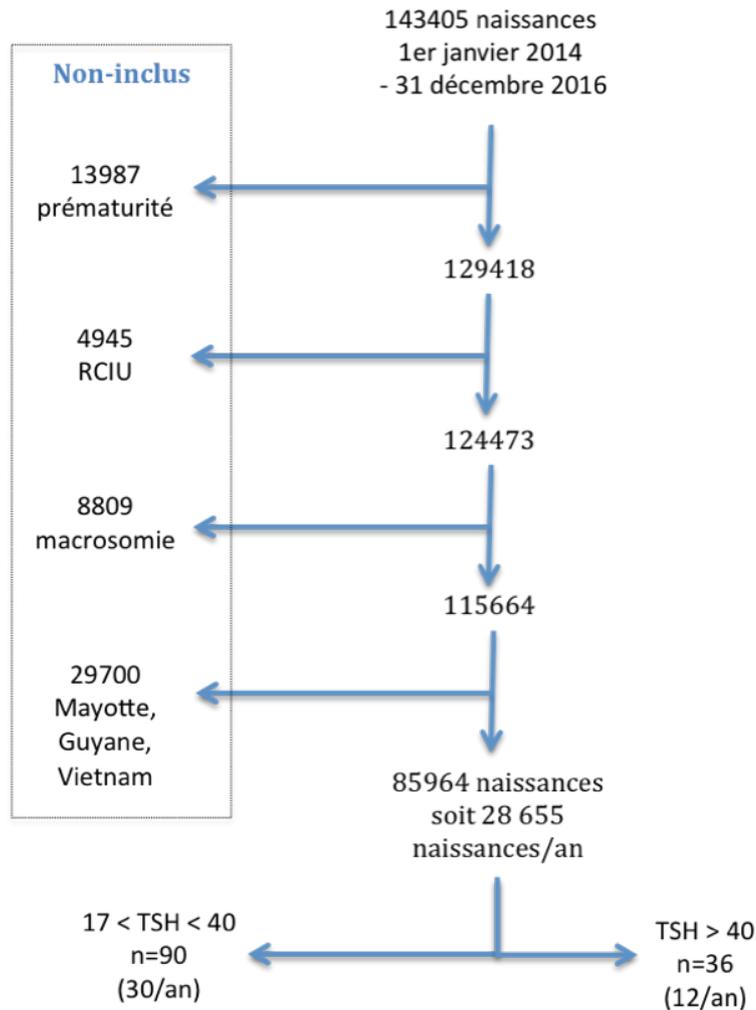


Figure 6 : Diagramme des flux (TSH en µUI/mL)

De janvier 2014 à décembre 2016, après application des critères d'exclusion, on dénombrait 85 964 naissances, soit 28 655 naissances par an.

Quatre vingt dix patients avaient un taux de TSH au dépistage néonatal compris entre 17 et 40 µUI/mL, 36 patients avec un taux de TSH au dépistage néonatal supérieure à 40 µUI/mL sur la durée de l'étude.

B. Dépistage HC

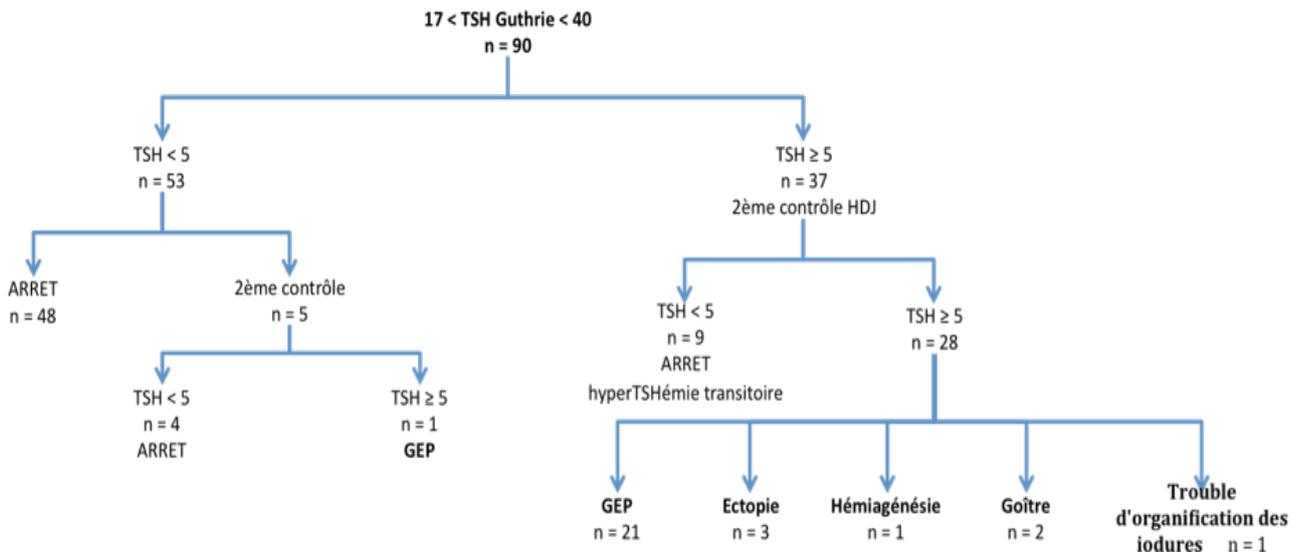


Figure 7 : Diagramme des flux des patients ayant un taux de TSH au dépistage compris entre 17 et 40 μ UI/mL

La médiane du délai de contrôle au 1^{er} HDJ était de 17 jours (étendue = 1-33). Parmi les patients ayant un taux de TSH au premier contrôle inférieur à 5 μ UI/mL, 5 ont tout de même bénéficié d'un deuxième contrôle du bilan thyroïdien. Dans un cas, le taux de TSH s'était ascensionné secondairement (8,17 μ UI/mL) et le diagnostic d'hypothyroïdie congénitale avec glande en place a été retenu.

Sur les 29 nouveaux cas retenus, on dénombrait :

- 22 patients ayant une hypothyroïdie avec glande en place.
- 3 patients ayant une hypothyroïdie avec ectopie
- 1 patient ayant une hypothyroïdie avec hémiagénésie
- 2 patients ayant une hypothyroïdie avec goitre
- 1 patient ayant une hypothyroïdie avec trouble de l'organisation des iodures.

Le délai de traitement médian était de 22 jours (10-44).

II. Impact épidémiologique

A. Effectifs

Dans le cadre du dépistage, 65 cas ont été recensés sur les 3 ans, contre 36 cas avec l'application de l'ancien protocole. Le nouveau protocole a permis la détection de 29 patients supplémentaires (soit 9,7 patients/an) ayant une hypothyroïdie avérée, soit 32% des patients ayant un taux de TSH compris entre 17 et 40 $\mu\text{UI/mL}$. Sur l'ensemble des naissances du NPDC, cela représente 0,0003% des naissances. Cela représente également 28/37 (76%) des patients pour lesquels le taux de TSH au premier contrôle était supérieur ou égal à 5 $\mu\text{UI/mL}$. L'application du nouveau protocole a multiplié le recrutement des patients hypothyroïdiens via le dépistage néonatal par 1,8.

B. Taux de rappel et incidence

Le taux de rappel avec l'application de l'ancien protocole (TSH>40 $\mu\text{UI/mL}$) aurait été de 1/2388 naissances, ce qui aurait été identique à l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale (absence de faux positifs).

Le taux de rappel avec le nouveau protocole était de 1/682 naissances, soit une multiplication par 3,5 par rapport à l'ancien taux de rappel. L'incidence de l'HC avec ce nouveau protocole était de 1/1323 naissances, soit multiplié par un facteur de 1,8.

III. Facteurs influençant le taux de TSH au dépistage.

A. Sur l'ensemble des naissances du NPDC

1) Distribution du taux de TSH

Le taux de TSH ne suit pas une loi normale.

Le log de la TSH ne suit pas une loi normale, en raison du nombre important de sujets dans les valeurs hautes.

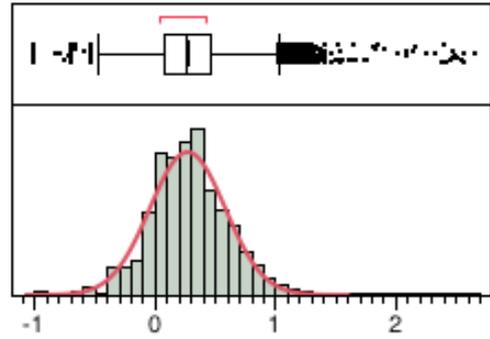


Figure 8 : Distribution du log(TSH au dépistage)

2) Analyse multivariée

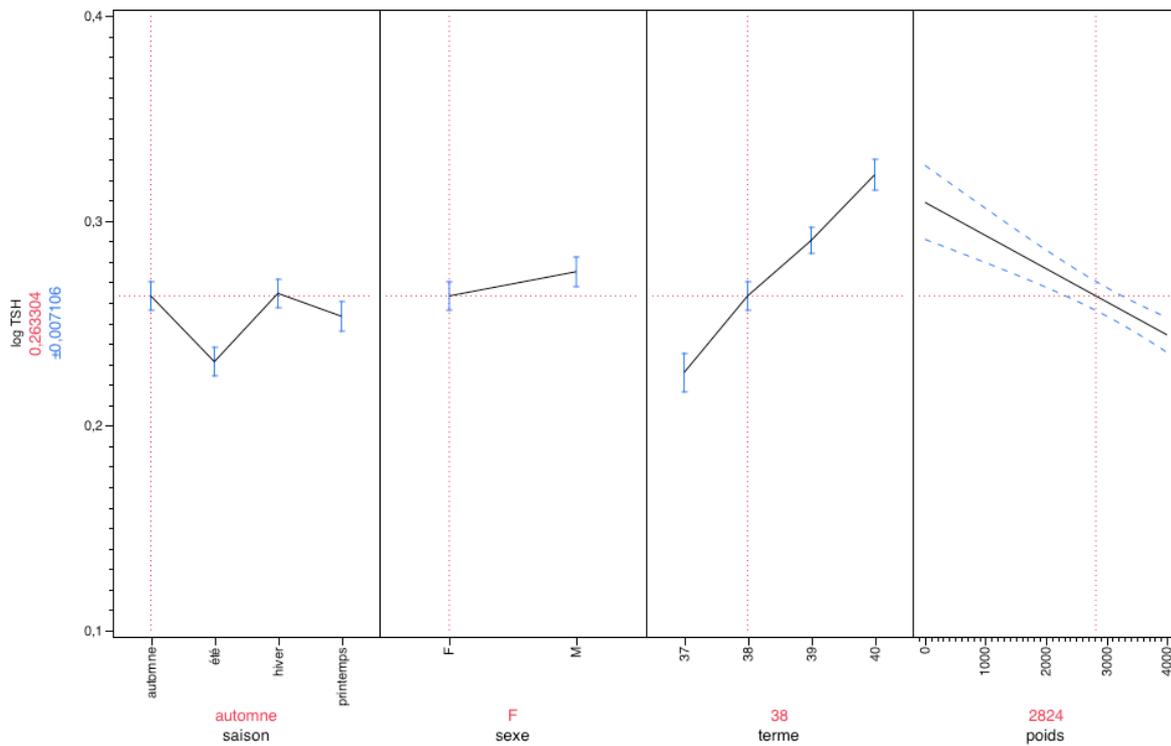


Figure 9 : influence du log de la TSH au dépistage par la saison, le sexe, le terme, le poids de naissance. ($p < 0,0001$)

Le log de la TSH est significativement plus bas l'été ($p < 0,0001$), il n'y a pas de différence significative entre l'automne et l'hiver ($p = 0,99$).

Le log de la TSH est plus élevé chez les enfants masculins ($p = 0,0009$).

Plus le terme est avancé, plus le log de la TSH augmente ($p < 0,0001$)

Plus le poids augmente, plus le log de la TSH s'abaisse ($p < 0,0001$).

Toutefois, ces effets sont très faibles, l'ensemble de ces variables n'explique que 0,95% de la variance du log de la TSH.

B. Lorsque le taux de TSH au dépistage néonatal est compris entre 17 et 40 $\mu\text{UI/mL}$

1) Sexe

Concernant le sexe, il n'y avait pas de différence significative entre les patients ayant une HC et les sujets sains ($p = 0,42$).

2) Poids de naissance

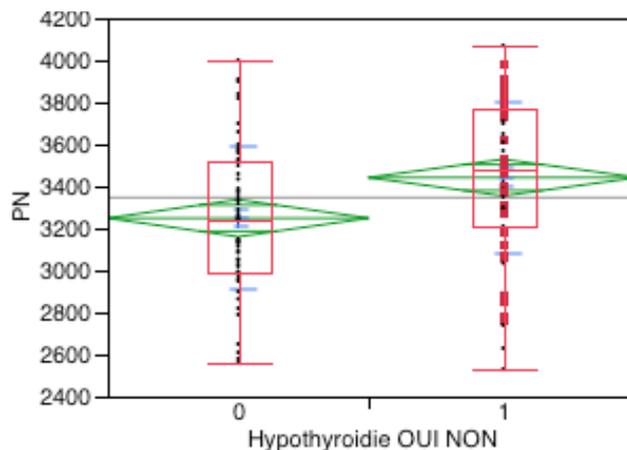


Figure 10 : influence du poids de naissance
(Abscisses : 0=NON; 1=OUI)

Les patients ayant une hypothyroïdie modérée avérée lors du 1^{er} contrôle en hôpital de jour avaient un poids de naissance significativement plus élevé que les patients sains : 3442g (± 363) IC95%[3163-3335] versus 3249g (± 339) IC95%[3351-3532].

3) Terme de naissance

Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant le terme ($p = 0,51$).

4) Heure du prélèvement du dépistage

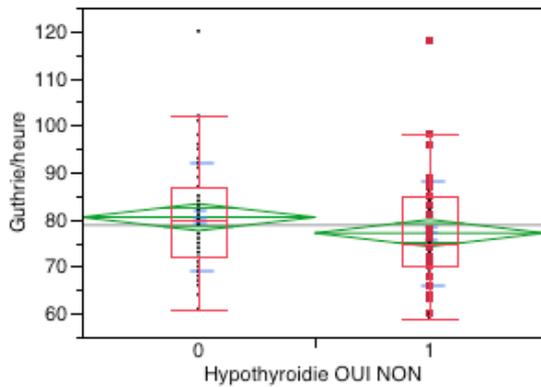


Figure 11a : Influence de l'heure du prélèvement au dépistage (Abscisses : 0=NON; 1=OUI)

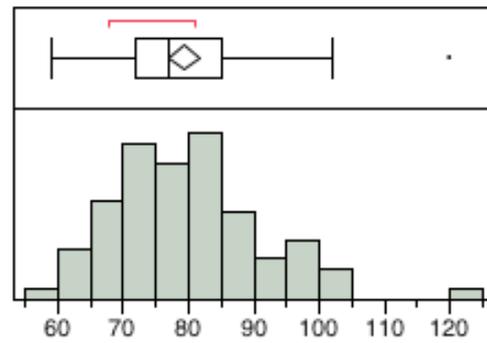


Figure 11b : Répartition des heures de prélèvement au dépistage néonatal

La médiane de l'heure de prélèvement du dépistage néonatal était de 77h de vie (étendue 59-120), sans différence significative entre les deux groupes (77h dans le groupe hypothyroïdien IC95%[78-83] versus 80h IC95%[74-80]).

Valeurs de la TSH au dépistage selon le délai naissance-prélèvement

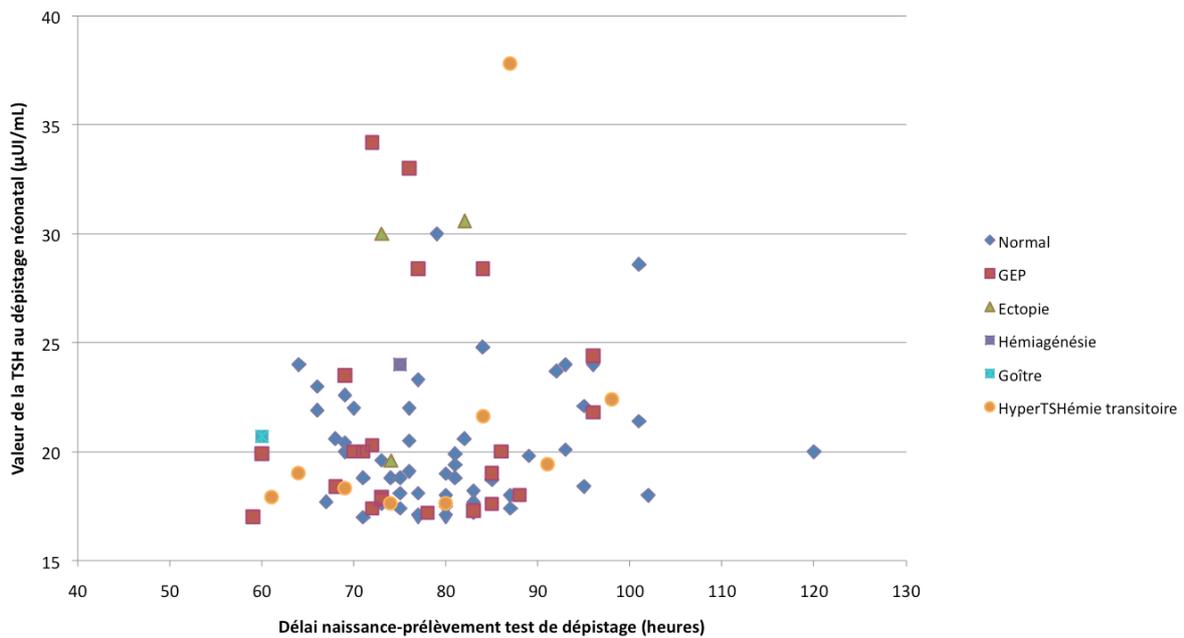


Figure 12 : Absence d'influence du délai naissance-prélèvement sur le taux de TSH au dépistage néonatal (Données manquantes =2)

Il n'y avait pas de corrélation entre l'heure de prélèvement au dépistage néonatal et le taux de TSH au dépistage néonatal, ni l'étiologie. A noter que les patients avec hyperTSHémie transitoire n'étaient pas prélevés significativement plus tôt que les autres patients.

IV. Classification étiologique

A. Evolution du taux de TSH en fonction des contrôles

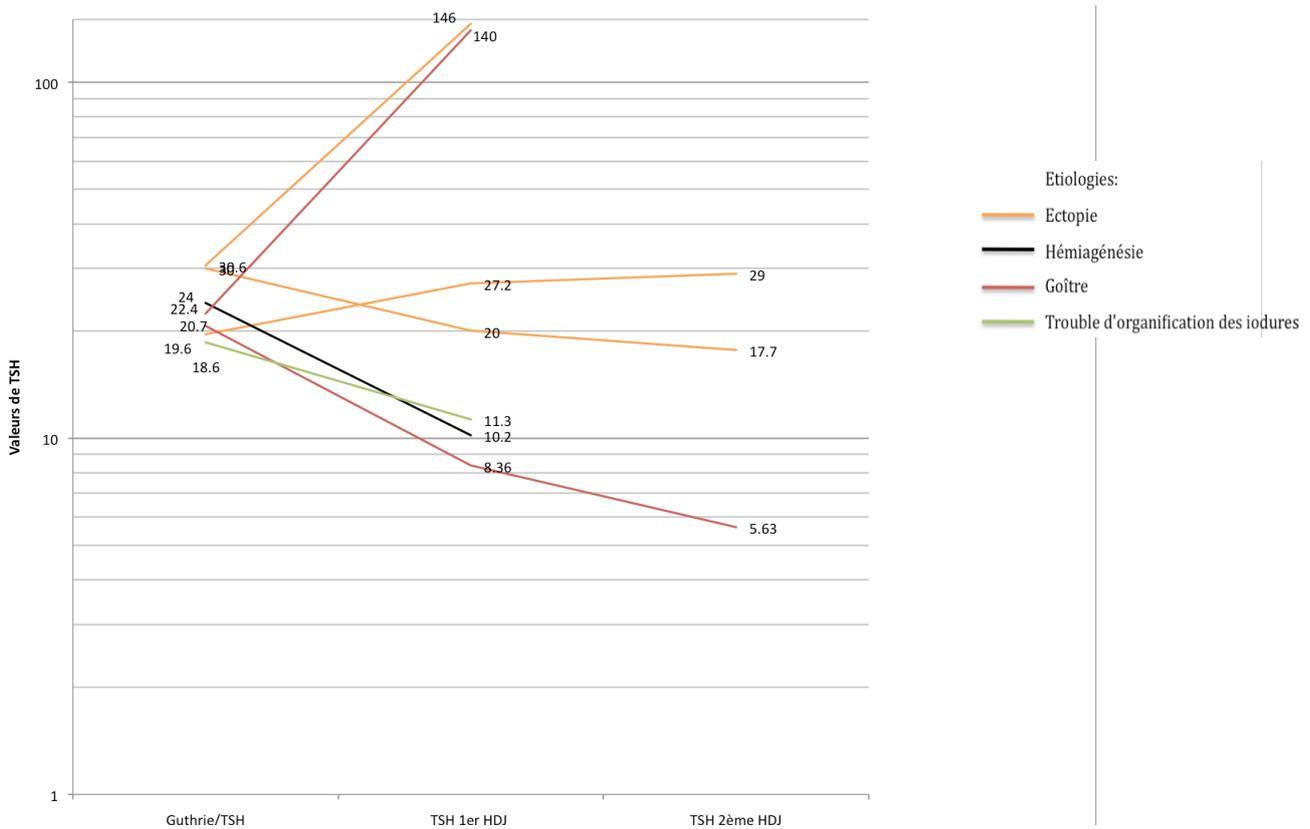


Figure 13 : Evolution du taux de TSH au cours des contrôles : focus sur certains patients

Parmi les enfants ayant un taux de TSH au dépistage compris entre 17 et 40 µUI/mL on souligne plusieurs patients :

- 1 patient avec diagnostic de GEP : TSH à 28,4 µUI/mL au dépistage, recontrôlée en HDJ à 72,2 µUI/mL avec un délai de contrôle de 22 jours. Le délai de traitement était de 26 jours.

- 1 patient avec hyperTSHémie transitoire : TSH au dépistage à 37,8 µUI/mL. Un bilan thyroïdien était fait en maternité sur signes cliniques évocateurs : la TSH à J1 de vie était de 75 µUI/mL. Un contrôle était effectué à J17 de vie avec TSH à 29,77 µUI/mL. Par la suite, les bilans thyroïdiens se normalisaient spontanément, aucun traitement substitutif n'a été introduit
- 1 patient avec goitre : TSH au dépistage à 22,4 µUI/mL puis recontrôlée à 140 µUI/mL avec un délai de contrôle de 10 jours. Les explorations avaient mis en évidence un goitre avec thyroglobuline à 1369 ng/mL. Un traitement a été rapidement mis en place.
- 1 patient avec diagnostic d'ectopie : TSH au dépistage à 30,6 µUI/mL puis recontrôlé à 146 µUI/mL avec un délai de contrôle de 17 jours. Les explorations complémentaires ont mis en évidence une ectopie sublinguale. Un traitement substitutif a rapidement été mis en place (délai de traitement de 20 jours)

Etiologies	Délai →	Dépistage néonatal	1 ^{er} contrôle	2 ^{ème} contrôle
		77h (59-120)	21j (5-37)	26,5j (13-73)
Total (n=90)		19,6 (17-37,8)	4,34 (1,1-146)	6,48 (2,18-75,7)
Normal (n=52)		19,4 (17-33)	3,18 (1,1-4,98)	
HyperTSHémie transitoire (n=9)		19 (17,6-37,8)	8,41 (5,42-75)	4,01 (2,18-29,17)
GEP (n=22)		19,9 (17-34,2)	13,2 (4,6-72,2)	6,95 (4,83-75,7)
Ectopie (n=3)		30 (19,6-30,6)	27,2 (20-146)	23,35 (17,7-29)
Goitre (n=2)		21,6 (20,7-22,4)	74,18 (8,36-140)	*
Hémiagénésie (n=1)		24	10,2	*
Trouble partiel de l'organification des iodures (n=1)		18,6	11,3	*

Tableau 1 : Evolution des taux de TSH en fonction de l'étiologie (médiane, minimum, maximum) ; *: enfants déjà traités

B. Répartition étiologique

En abaissant le seuil de dépistage de l'hypothyroïdie congénitale, on modifie la répartition étiologique des hypothyroïdies congénitales ainsi dépistées :

- Augmentation de façon très importante du nombre d'hypothyroïdies congénitales avec GEP : 76% versus 5% précédemment.
- Diminution des autres étiologies :
 - ectopie de 10% versus 53%
 - de trouble de l'organification des iodures de 11% à 4%
- Répartition similaire concernant les goitres et les hémigiagnésies
- Absence d'athyréose dans le sous-groupe avec TSH au dépistage compris entre 17 et 40 $\mu\text{UI}/\text{mL}$

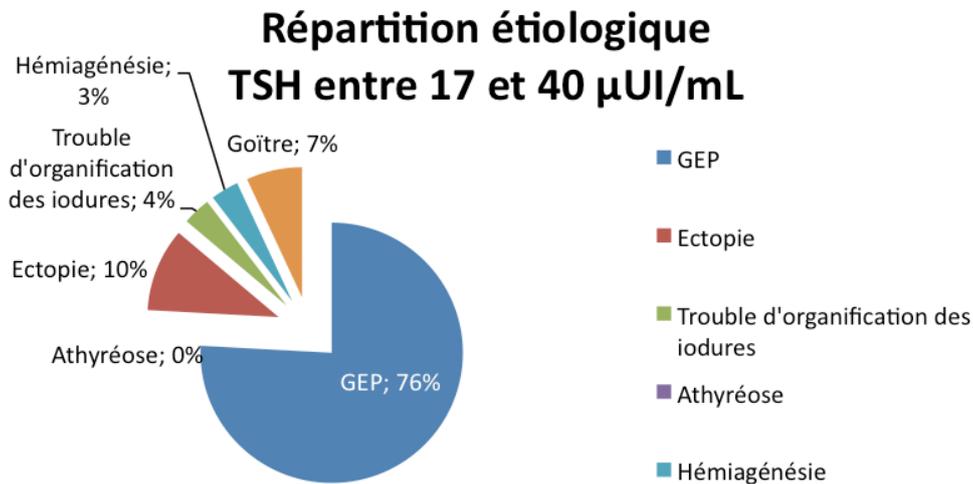


Figure 14 : Répartition étiologique des patients ayant un taux de TSH au dépistage compris entre 17 et 40 $\mu\text{UI}/\text{mL}$

Répartition étiologique TSH > 40 µUI/mL

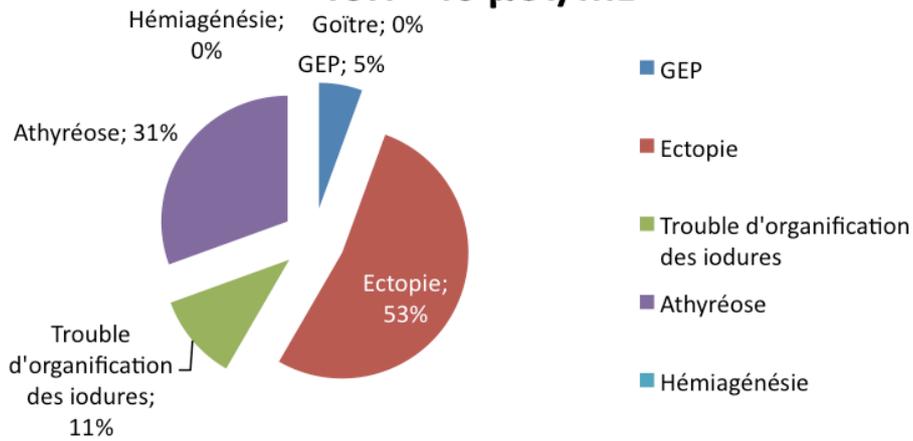


Figure 15 : Répartition étiologique des patients ayant un taux de TSH supérieur à 40 µUI/mL au dépistage

C. Variation des taux de TSH en fonction de l'étiologie.

On notait des différences importantes du taux de TSH en fonction de l'étiologie, avec un maintien du taux de T4 dans les normes, sauf concernant les goîtres.

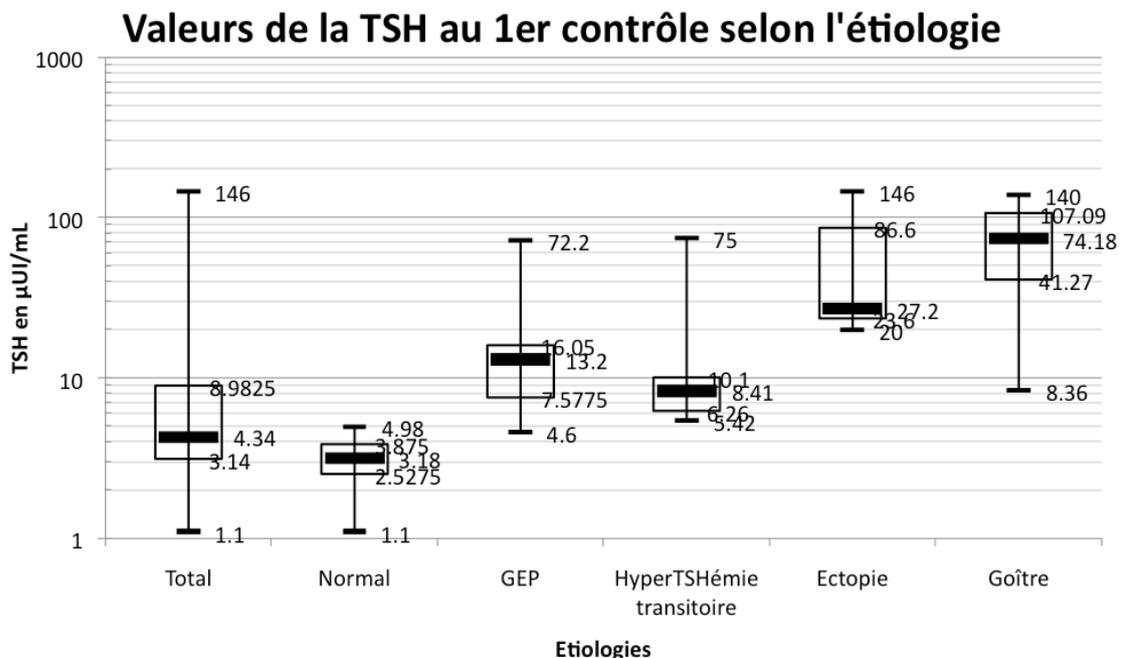


Figure 16 : Valeurs du taux TSH lors du 1^{er} HDJ en fonction de l'étiologie. Les traits aux extrémités représentent le minimum et le maximum, le cadre le 1^{er} quartile et le 3^{ème} quartile, le trait plein central la médiane.

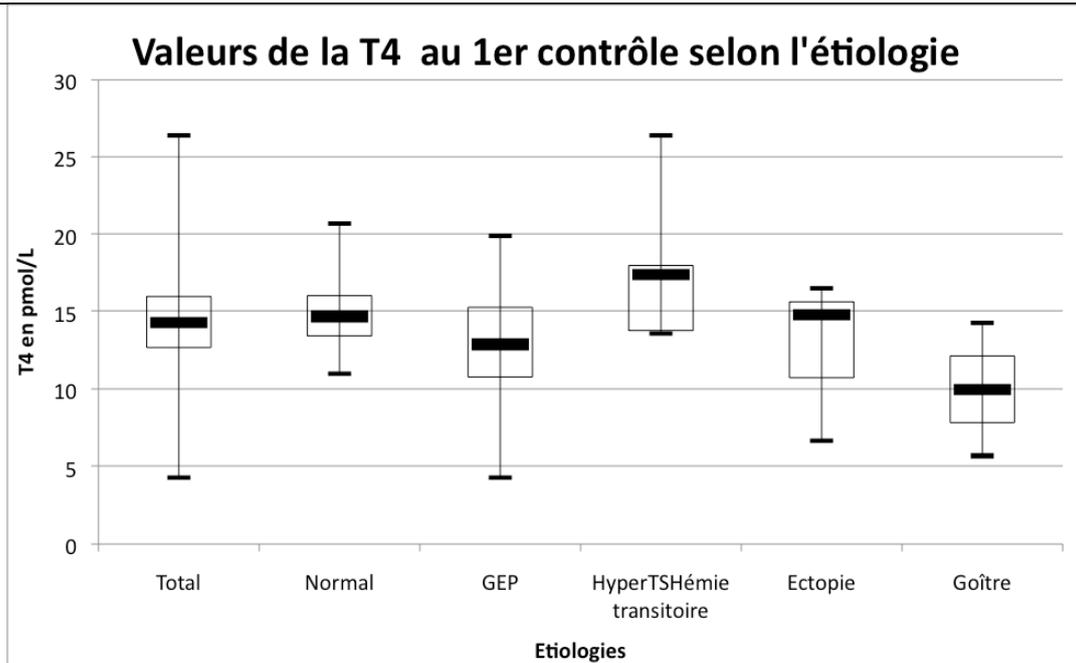


Figure 17 : Valeurs de T4 au 1^{er} HDJ en fonction de l'étiologie. Les traits aux extrémités représentent le minimum et le maximum, le cadre le 1^{er} quartile et le 3^{ème} quartile, le trait plein central la médiane.

Douze patients avaient un taux de T4 libre bas (inférieur ou égal à 12 pmol/L) : 7 avaient un diagnostic d'HC avec GEP, 3 avec normalisation spontanée de la TSH, un patient avait un goitre, et un patient une ectopie.

Quarante neuf patients avaient un taux de T4 libre inférieur à 15 pmol/L, tous diagnostics confondus.

D. Corrélation TSH au dépistage – TSH plasmatique au 1^{er} contrôle

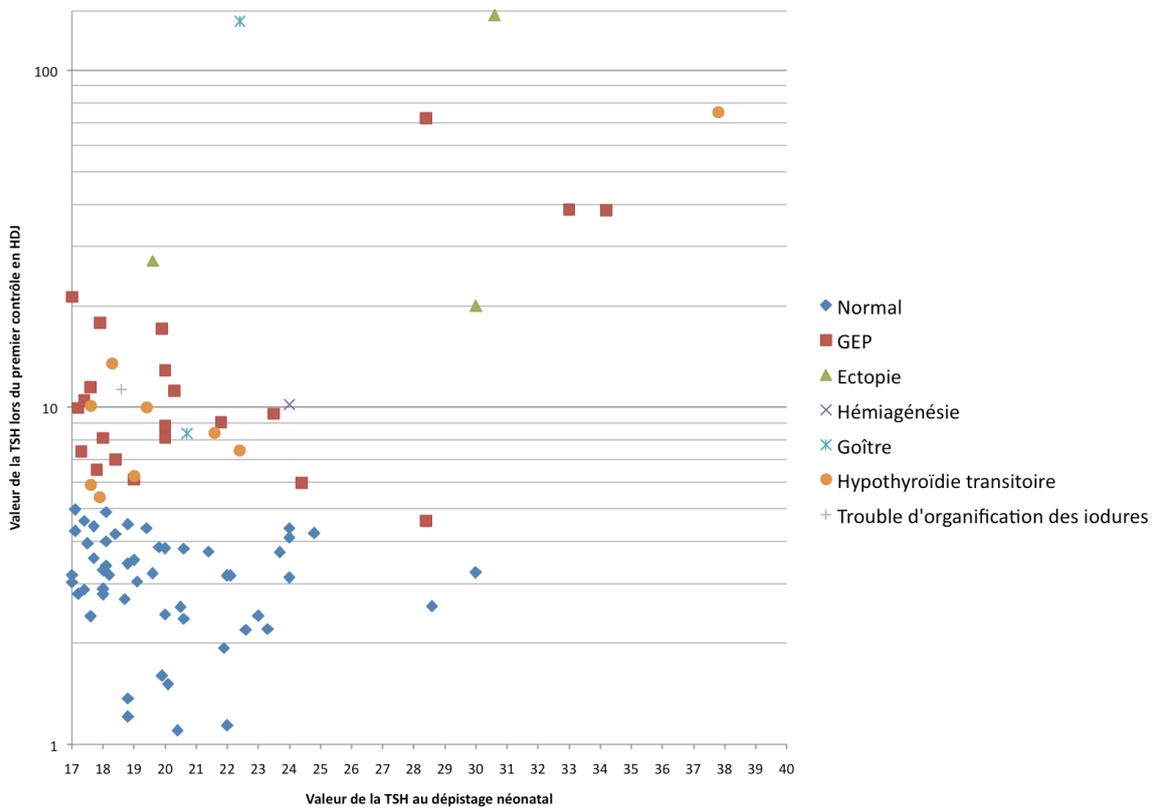


Figure 18 : Valeurs du taux de TSH au 1^{er} contrôle en fonction du taux de TSH au dépistage néonatal.

Il existait une corrélation positive entre le taux de TSH au dépistage et le taux de TSH au 1^{er} contrôle ($p < 0,0001$) mais le modèle n'était pas très prédictif, notamment en raison du fait que le taux de TSH ne suit pas une loi normale.

Au dépistage, si le taux de TSH était compris entre 17 et 20 μUI/mL ($n=49$), il y avait 30 patients avec une normalisation du taux de TSH, 19 pour lesquels le taux restait augmenté soit 39% des patients concernés.

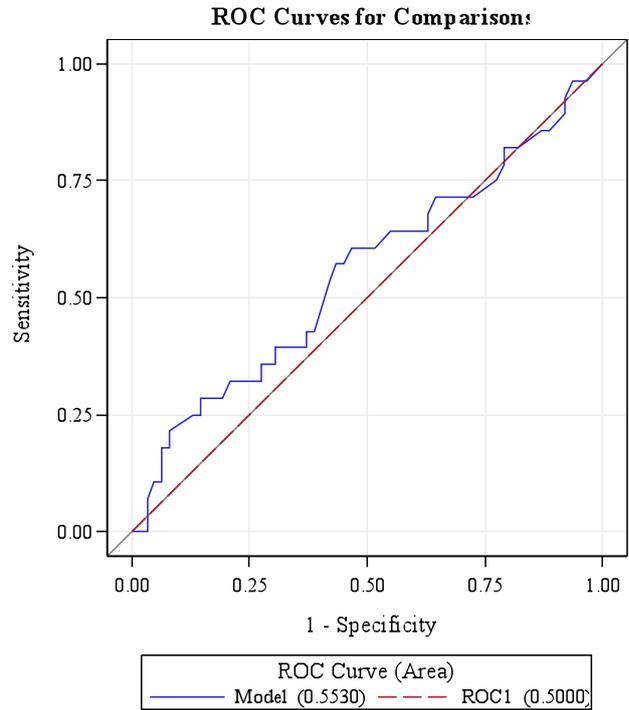
Au delà du seuil de 25 μUI/mL au dépistage, la probabilité d'une hypothyroïdie congénitale augmentait de façon importante (6 patients sur 9 dans notre cohorte soit 67%)

V. Valeur prédictive du taux de TSH au dépistage.

A. Courbe ROC

Figure 19 : Courbe ROC : Recherche du seuil optimal de TSH au dépistage

On trouvait une aire sous la courbe de 0.55 (IC95%, 0.41 – 0.69), ce qui ne nous a pas permis de déterminer un seuil optimal de TSH permettant de discriminer au dépistage néonatal les enfants ayant une hypothyroïdie des enfants sains.



B. En fonction du niveau de TSH au dépistage

TSH au dépistage (µUI/mL)	Positifs au dépistage	Vrais positifs	Faux positifs	Valeur prédictive positive
17-19,9	49	13	36	26%
20-24,9	32	10	22	31%
25-29,9	3	2	1	67%
30-34,9	5	4	1	80%
35-39,9	1	0	1	/
Total	90	29	61	32%

Tableau 2 : Calcul de la VPP selon les sous-groupes de valeurs de TSH au dépistage. Les faux positifs comprenaient les enfants ayant une normalisation de la TSH au 1^{er} contrôle ou par la suite (hyperTSHémie transitoire). Les vrais positifs comprenaient les enfants avec diagnostic d’hypothyroïdie avec glande en place, avec ectopie, héli-agénésie, goitre, trouble de l’organification des iodures.

On notait une augmentation de la valeur prédictive positive au fur et à mesure de l’élévation de la valeur de TSH au dépistage néonatal. Concernant le dernier sous-groupe (valeur de TSH comprise entre 35 et 39,9 µUI/mL), en raison d’un effectif trop faible sur les 3 ans, le calcul n’a pu être fait, car non représentatif.

DISCUSSION

Principaux résultats

L'abaissement du seuil de TSH a permis la détection de 29 cas supplémentaires d'HC sur 3 ans, avec multiplication par 1,8 de l'incidence (1/1323 naissances contre simultanément 1/2388 pour les HC détectées selon le seuil classique). Parallèlement, le protocole s'accompagne d'une multiplication par 3,5 du taux de rappel.

Les patients ainsi détectés présentaient principalement une HC avec GEP. On retrouvait également 3 hypothyroïdies sur ectopie, 1 sur hémiagénésie, 2 sur goitre, 1 sur trouble partiel de l'organification des iodures contre 19 hypothyroïdies avec ectopie, 4 sur trouble de l'organification des iodures et 11 sur athyréose, pour ceux dépistés selon le seuil classique.

Divers facteurs sélectionnés dans le cadre étroit des critères d'inclusion (sexe, terme et poids de naissance, la saison) n'expliquaient qu'une faible proportion de la variance du taux de TSH au dépistage.

On retrouvait une corrélation entre le taux de TSH au dépistage et le taux de TSH au 1^{er} contrôle, mais le modèle n'était pas très prédictif.

Plus le taux de TSH au dépistage est élevé, plus la valeur prédictive positive augmente.

Comme points forts de notre étude, on peut citer :

- Etude prospective ; chez la plupart des autres auteurs, elles étaient rétrospectives
- Etude simultanée des faux négatifs et des HC classiquement définies, ce qui élimine le facteur temps dans l'incidence des cas avérés
- L'établissement d'une valeur prédictive positive à l'égard de l'HC avérée
- Le recrutement régional, qui assure une certaine homogénéité géographique
- Le caractère monocentrique du suivi jusqu'au 2^{ème} contrôle (homogénéité de prise en

charge)

Elle présente également des limites :

- La durée de l'étude est faible par rapport à d'autres études
- L'effectif est inférieur à d'autres études
- La réévaluation reste à effectuer

Impact épidémiologique

Les résultats de certaines études rejoignent les nôtres. En effet, dans l'étude menée par Corbetta *et al.* (17), l'abaissement du seuil de dépistage de l'hypothyroïdie congénitale (de 20 à 10 $\mu\text{UI/mL}$) a permis la détection de 198 cas supplémentaires sur 7 ans, avec également une augmentation conséquente de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale (de 1/2654 à 1/1446). Cette augmentation de l'incidence s'accompagnait d'une modification importante de la répartition étiologique comme dans notre étude : avec l'application du nouveau seuil, les HC avec GEP représentaient 68% des diagnostics contre 44% précédemment, avec une diminution du pourcentage d'ectopie et d'athyréose. Il faut toutefois souligner le taux de rappel très élevé, environ 6 fois plus important que le nôtre (*cf* tableau 3)

Saleh *et al.* (18) retrouvaient des résultats similaires pour l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale, avec un taux de rappel plus acceptable. Dans leur groupe de patients ayant un taux de TSH au dépistage entre 17 et 30 $\mu\text{UI/mL}$, on notait paradoxalement une hypothyroïdie congénitale par athyréose. Lorsque le taux de TSH au dépistage était supérieur à 30 $\mu\text{UI/mL}$, leur valeur prédictive positive était de 94%, supérieure à celle de notre étude (80%). Dans notre étude, lorsque le taux de TSH au dépistage était dans les valeurs intermédiaires de 17 à 40 $\mu\text{UI/mL}$, on contrôlait le bilan thyroïdien en moyenne vers 21 jours de vie. On pourrait se poser la question de raccourcir ce délai, lorsque le taux de TSH au dépistage est supérieur à 30 $\mu\text{UI/mL}$.

Mengreli *et al.* ont décrit également 56 cas supplémentaires suite à l'abaissement du taux de TSH au dépistage (de 20 à 10 $\mu\text{UI/mL}$), avec pour principale étiologie des HC avec GEP (80% des étiologies dans le groupe avec une TSH comprise entre 10 et 20 $\mu\text{UI/mL}$). Ils ont également décrit 2 ectopies et 2 hémiaigénésies dans les 20% restants (19).

Olivieiri *et al.* soulignaient que 19/46 des enfants ayant au dépistage un taux de TSH compris entre 10 et 15 $\mu\text{UI/mL}$ avec un diagnostic de dysgénésie thyroïdienne, avaient un taux de TSH à la confirmation comprise entre 40 et 708 $\mu\text{UI/mL}$. Le taux de TSH lors du test de dépistage néonatal n'était pas prédictif de l'évolution de la cinétique de taux de TSH, comme dans notre étude : ainsi une hypothyroïdie congénitale à priori modéré peut devenir plus sévère. Un cinquième des enfants ayant une HC modérée au dépistage avaient une dysgénésie à type d'hémiaigénésie, d'hypoplasie, d'ectopie. Ces enfants n'auraient pas été détectés en l'absence d'abaissement du seuil (22).

Dans notre étude, certains cas avaient au 1^{er} contrôle un taux de TSH bien supérieur à 40 $\mu\text{UI/mL}$, notamment 2 patients contrôlés à 140 et 146 $\mu\text{UI/mL}$. Depuis la fin de l'inclusion de notre étude, le dépistage se poursuit : ainsi, on a eu un patient ayant une TSH au dépistage à 17 $\mu\text{UI/mL}$, recontrôlé lors du 1^{er} contrôle à 320 $\mu\text{UI/mL}$, dans le cadre d'un trouble partiel de l'organification des iodures. Le taux de TSH au dépistage néonatal n'est pas prédictif de la sévérité de l'hypothyroïdie congénitale.

L'European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) (23) a publié que la sévérité d'une HC pouvait s'apprécier par les signes cliniques d'hypothyroïdie, par le taux de T4 libre (<5, 5 à 9,99, 10 à 15 pmol/L), par la présence d'un retard de maturation osseuse, et par l'étiologie de l'HC. Cette définition est difficile à appliquer dans la pratique, notamment pour le taux de T4 libre : en effet dans notre étude, 49 patients avaient un taux de T4 abaissé, et beaucoup avaient une normalisation du taux de TSH. Les seuls patients pour lesquels le taux de TSH était constamment abaissé étaient ceux avec diagnostic de goitre.

Référence	Pays	Période (années)	Valeur seuil TSH (µU/mL)	Nombre de naissances	Patients dépistage positif (n)	Taux de rappel	Patients HC	Patients supplémentaires	Nouvelle incidence HC
Saleh <i>et al.</i> (2016) (18)	Canada	4	17	444 744	541	1/822	296	98	1/1500
Corbetta <i>et al.</i> (2009) * Δ (17)	Italie	7	20 à 12 puis 10	629 042	5 475	1/115	435	198	1/1446
Mengreli <i>et al.</i> (2010)* Δ (19)	Grèce	3	20 à 10	311 390	3784	1/82	200	56	1/1557
Korada <i>et al.</i> (2010) * (20)	UK	2	10 à 6	63 208	120	1/527	35	4	1/1806
Jones <i>et al.</i> (2016) * Δ (21)	UK	10	10 à 8	586 253	Non disponible			9	Non disponible
Deladoëy <i>et al.</i> (2011)* Δ (24)	Québec	20	15 puis 5 †	1 660 857	Non disponible		620	49	1/2679

Tableau 3 : Analyse bibliographique des effets de l'abaissement du seuil de TSH au dépistage néonatal

* = étude rétrospective ; Δ = petit poids de naissance inclus ; † = au 1^{er} contrôle ; UK = United Kingdom (Royaume-Uni)

Comparaison de l'incidence de l'HC avérée

Nous avons trouvé une incidence globale de l'HC avérée de 1/1323 contre 1/2679 (Deladoey *et al.* (24)) à 1/1446 (Corbetta *et al.* (17)), ce qui représentent des incidences assez proches, malgré la différence des seuils de TSH au dépistage (cf tableau n°). Parmi ces études, certaines incluent pourtant les enfants de faible poids à la naissance (17,19,21,25), facteur de risque d'hyperTSHémie (26). A la différence de notre étude, l'incidence de l'HC est nettement plus faible dans une étude française, incluant également de faibles poids de naissance : 1/3571 (2).

En Europe, les situations dans les différents pays sont diverses et variées : ainsi les taux de rappel varient de 0,03% (Belarus) à 8% (Malte). Les incidences d'HC sont également différentes d'un pays à un autre : de 1/1333 (Grèce) à 1/13886 (Estonie) (27). Il est difficile d'expliquer tant de différences : toutefois les seuils de TSH au dépistage sont également très variés. Au Pays de Galles, le seuil est souvent de 6 μ UI/mL, alors qu'en Turquie il est de 30 μ UI/mL (18). La plupart des différences peuvent également s'expliquer avec l'âge au moment du prélèvement (par exemple à 5 jours de vie au Pays de Galles) et avec les techniques différentes de mesure de TSH. Toutefois, même au sein d'un même pays, le dépistage n'est pas uniformisé. Ainsi, en fonction de la région de naissance, au Pays de Galles, le seuil de TSH peut être de 5 μ UI/mL, de 6 μ UI/mL, de 8 μ UI/mL ou de 10 μ UI/mL (25). En France, il existe un seul protocole validé national, mais certaines modifications peuvent avoir lieu à l'initiative des différentes régions. Cependant les seuils de TSH au dépistage ne sont probablement pas les seuls facteurs de l'incidence de l'HC.

L'augmentation de l'incidence de l'HC au fil des années résulte-t-elle de l'abaissement du seuil de dépistage ou d'un effet environnemental ? Les principales causes d'HC transitoires sont connues (passage transplacentaire d'auto-anticorps maternel, déficit/excès iodé maternel, césarienne...) (18). D'autres facteurs de risque d'HC émergent encore : fécondation in vitro

(28), grossesse multiples avec multiplication du risque d'HC par 3 (29), facteurs environnementaux type polluants (30). Par ailleurs, le statut iodé, essentiel pour la détermination du fonctionnement thyroïdien est sub-optimal dans le Nord de la France (31).

Le seuil de 5 $\mu\text{UI/mL}$ au 1^{er} contrôle pour définir une hypothyroïdie a été défini de façon arbitraire. Toutefois 5 $\mu\text{UI/mL}$ est approximativement le 97th percentile du taux plasmatique de TSH chez un nourrisson sain âgé de 5 jours (32).

Nous avons choisi d'abaisser le seuil de dépistage initialement à 20 $\mu\text{UI/mL}$, puis suite à un changement de technique dans la mesure du taux de TSH, le seuil a été abaissé à 17 $\mu\text{UI/mL}$, ce qui nous paraissait être un seuil optimal pour ne pas multiplier le nombre de faux positifs. A tort ou à raison ? Cela reste un sujet à débattre. Cette étude n'empêche en rien les faux négatifs. En 2016, un enfant a bénéficié d'un bilan thyroïdien dans un contexte d'hypoglycémie en période néonatale qui retrouvait alors un taux de TSH à 70 $\mu\text{UI/mL}$ alors que le taux de TSH au dépistage néonatal était à 10 $\mu\text{UI/mL}$. Au décours des contrôles, il s'est avéré que cet enfant avait une hypothyroïdie congénitale avec GEP et a bénéficié d'un traitement substitutif. Sans cette hypoglycémie, cet enfant n'aurait sans doute pas été diagnostiqué. Il ne s'agit en l'occurrence probablement pas d'un échec dû à la technique, mais à l'évolution de la fonction thyroïdienne. En tout état de cause, l'augmentation de l'incidence avec les seuils plus bas indique que des faux négatifs sont possibles. Par ailleurs, l'incidence des HC dans notre étude n'est pas éloignée de celle des autres études, avec des seuils de dépistage plus bas dans les autres pays, comme nous l'avons mentionné. Toutefois le nombre de faux négatifs doit être réduits au minimum.

Hypothyroïdie subclinique

L'hypothyroïdie subclinique chez l'enfant et l'intérêt d'un traitement reste matière à controverse.

Peu d'études ont analysé les conséquences d'une hypothyroïdie congénitale modérée sur le développement neurocognitif et leurs résultats sont contradictoires. Une étude s'était intéressée à des enfants âgés entre 9 et 11 ans, sains, avec des taux de TSH à la limite supérieure de la normale, retrouvant une légère altération de la compréhension verbale et de la mémoire à court et long terme (33). Une autre étude avait comparé 17 enfants âgés de 9 ans (+/-2,3), présentant une hypothyroïdie congénitale modérée, à 17 enfants témoins. Ils avaient conclu à une diminution de l'attention, avec absence de différence entre les 2 groupes concernant la fluence verbale (34). Une étude prospective incluant 30 enfants âgés de 8,4 ans (+/- 0,7) ayant une HC modérée et un groupe contrôle n'avait pas mis en évidence de différence significative concernant le QI, la survenue de dépression ou les troubles du comportement (35). Cuestas *et al.* avaient observé que les enfants non traités ayant une élévation persistante du taux de TSH (inférieur à 6,4 μ UI/mL) avaient un QI légèrement inférieur à l'entrée en école primaire (36).

Moreno *et al.* ont souligné le cas d'un enfant avec diagnostic tardif (18 mois) d'hypothyroïdie congénitale avec goitre qui présentait un retard mental. Cet enfant avait un taux de TSH au dépistage néonatal de 15 microUI/mL (37).

De plus, un trouble thyroïdien même modéré peut être à l'origine de comorbidités dans la vie adulte à type d'anomalie lipidique, d'altération de la fonction cardiaque, d'anomalie du développement fœtal au décours de grossesses (38).

Rapaport s'interrogeait sur la pertinence clinique d'un abaissement du seuil (39) : L'enjeu du dépistage est-il uniquement de dépister les formes sévères d'HC qui causent de façon certaine un retard mental ? Doit-il également identifier des désordres thyroïdiens plus subtils avec un impact possible sur le développement cognitif, la croissance, les anomalies lipidiques ou la fonction cardiaque ?

Des études semblent nécessaires pour établir les bénéfices du traitement dans le cadre de l'HC modérée, tout en considérant l'absence de données disponibles sur le développement

neurologique de ces patients, et la difficulté éthique à mener ce genre d'étude. Il semblerait intéressant dans notre étude, d'étudier sur le long terme le devenir cognitif des enfants ayant une hypothyroïdie congénitale modérée, même en l'absence de groupe témoin (40).

Le traitement dans les formes modérées d'HC reste controversé. Bien que nous approuvions Krude et Blankenstein sur le fait qu'il faille traiter des patients et non un seuil de TSH au dépistage, en l'absence de moyen fiable de distinguer les HC permanentes des transitoires en période néonatale, et de données démontrant l'absence de nécessité de traitement dans les formes transitoires, le traitement par L-thyroxine semble pour le moment indiqué (3,13-15,41).

Incidence psychologique et médico-économique de l'abaissement du seuil

L'un des effets de l'abaissement du seuil de TSH au dépistage est l'augmentation du nombre de faux positifs : de notre expérience, lorsque le taux de TSH au dépistage est supérieur à 40 μ UI/mL, il n'y avait aucun faux positif. En abaissant le seuil, il y a eu 61 patients avec normalisation spontanée ou retardée du taux de TSH soit 68% de faux positifs.

La nécessité d'hospitalisation en période néonatale s'accompagne de stress et d'anxiété parentale durable dans le temps, alors que le nouveau né est en parfaite santé. Cela peut s'exprimer par la suite par la multiplication de consultations aux urgences ou d'hospitalisations chez ces nouveaux nés (42). Ainsi une étude, qui évaluait les réactions psychologiques 4 ans après l'existence d'un faux positif au dépistage de l'HC, avait retrouvé la persistance d'une anxiété parentale 6 à 12 mois après le dépistage dans 16 familles sur 32 suivies. Treize familles montraient toujours des signes d'anxiété 4 ans après le dépistage. Il serait intéressant d'évaluer l'anxiété parentale grâce à une échelle standardisée au décours du 1^{er} contrôle en hospitalisation afin de pouvoir dépister les familles nécessitant un soutien psychologique (43).

L'abaissement du seuil de TSH au dépistage s'accompagne d'une augmentation non négligeable de contrôle de bilan thyroïdien fait le plus souvent au décours d'hospitalisation de jour. Ainsi dans certaines études, le taux de rappel est multiplié par 10. Peu d'études se sont interrogées sur le coût additionnel de cet abaissement de seuil. Mengreli *et al.*, qui avaient décrit le taux de rappel le plus élevé, concluaient à un coût additionnel équivalent à 1,8% du coût total du dépistage (19). Il est néanmoins certain que l'abaissement du seuil de dépistage, s'accompagne d'une augmentation du coût du dépistage : l'hospitalisation de jour, le personnel hospitalier, le personnel du laboratoire, les coûts des examens biologiques ...

Réévaluation à long terme

Les patients ayant un diagnostic d'HC modérée avec GEP doivent être réévalués entre l'âge de 2 ans et 3 ans, afin de déterminer le caractère permanent ou transitoire, et de décider ou non de la poursuite du traitement substitutif (44). Cette réévaluation s'effectue après une fenêtre thérapeutique et comporte : bilan thyroïdien, échographie thyroïdienne, scintigraphie à l'iode 123 avec test de chasse au perchlorate.

Dans notre étude, une réévaluation n'a pu être faite, faute de recul. Une étude complémentaire pour déterminer le caractère transitoire ou non des patients ayant une HC modérée serait intéressante.

On pourrait penser qu'en abaissant le seuil de dépistage de TSH, on augmente le nombre d'HC transitoire, que les formes modérées d'HC ont plus de chances de se normaliser par la suite. On trouve peu d'études sur le sujet, mais de façon surprenante, on retrouve le même pourcentage (>60%) de formes permanentes dans les HC sévères et modérées. Daliva *et al.* n'ont étudié que les réévaluations des HC modérées (avec un taux de TSH au dépistage inférieur à 40 μ UI/mL) : 93% des patients avaient une hypothyroïdie persistante à la réévaluation et ont nécessité une reprise du traitement substitutif (45).

Référence	Pays	Nombre d'HC avec GEP réévaluées	Formes permanentes n (%)	Formes permanentes avec HC modérée n (%)
Corbetta <i>et al.</i> (17)	Italie	59/75	46/59 (78%)	27/36 (75%)
Rabbiosi <i>et al.</i> (46)	Italie	84	52/84 (62%)	40/64 (62%)
Mengreli <i>et al.</i> (19)	Grèce	151	134/151(89%)	40/47 (85%)
Gaudino <i>et al.</i> (47)	France	79/85	49/79 (62%)	Non disponible
Daliva <i>et al.</i> (45)	USA	14	13/14 (93%)	13/14 (93%)

Tableau 4 : Analyse bibliographique des réévaluations thyroïdiennes à 2-3 ans de vie

CONCLUSION

L'abaissement du seuil de dépistage de l'hypothyroïdie congénitale a permis la détection de 29 cas supplémentaires. Le taux de TSH au dépistage néonatal n'était pas prédictif de la sévérité de l'hypothyroïdie congénitale : 4 enfants avaient un taux de TSH au contrôle supérieur 40 μ UI/mL, dont deux enfants avec un taux de TSH avoisinant 140 μ UI/mL. Dans notre étude, l'incidence a été multipliée par 1,8 au prix d'un taux de rappel multiplié par 3,5. Les cas supplémentaires dépistés étaient principalement des HC avec GEP.

D'autres études complémentaires semblent nécessaires pour déterminer le caractère transitoire ou non de ces HC, et étudier le devenir neurocognitif de cette population. A l'avenir, il serait intéressant d'étudier les répercussions de ce taux de rappel élevé ainsi que les conséquences sur le vécu et le retentissement psychologique des parents dans cette période de parentalité débutante.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of néonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.*2011;96(10):2959-2967
- (2) Barry Y, Bonaldi C, Goulet V *et al.* Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012 : a nationwide multicenter analysis. *Ann Epidemiol.* 2016 ;26 :100-5
- (3) Carranza D, VanVliet G, Polak M. Hypothyroïdie congénitale. *Encyclopédie Orphanet/Annales d'Endocrinologie* 2006 disponible sur <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/HypothyroïdieCongenitale-FRfrPro760v01.pdf>
- (4) Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital Hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases.*2010 ;5 :17
- (5) Szinnai G. Hypothyroïdie congénitale : mise à jour du diagnostic, du traitement et de la génétique. *Paediatrica.*2012 ;23(5):12-15
- (6) Klein R. History of congenital hypothyroidism. *Raven Press New York.* 1980 ;50-59
- (7) Wolter R, Noel P, De Cock P *et al.* Neuropsychological study in treated thyroid dysgenesis. *Acta Paediatr Scand;*68(277) : 41-46
- (8) Oerbeck B ,Sundet K, Kase BF *et al.* Congenital Hypothyroidism : influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in Young adults. *Pediatrics.* 2003 ;112(4) :923-930
- (9) Léger J, Olivieri A, Donaldson M *et al.* European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism.*J Clin Endocrinol Metab.*2014 ;99(2) :363-384
- (10) Dubuis JM, Glorieux J, Richer F *et al.* Outcome of severe congenital hypothyroidism : closing the developmental gaps with early High levo-thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.*1996 ;81 :222-227
- (11) Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2005 ;147 :768-774

- (12) Seymour CA, Thomason MJ, Chalmers RA *et al.* Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review. *Health Technol Assess.*1997;1(11):1-95.
- (13) Klein AH, Oddie TH, Parslow M *et al.* Developmental changes in pituitary-thyroid function in the human fetus and newborn. *Early Hum Dev.* 1982 ;6(4) :321-30
- (14) Oddie TH, Fisher DA, Bernard B *et al.* Thyroid function at birth in infants of 30 to 45 weeks' gestation. *J Pediatr.* 1977 ;90(5) :803-6
- (15) Fisher, Wilson JD, Foster DW, textbook of endocrinology, 1999 : 2073-102
- (16) Léger J, Lemerrer M, Briard ML *et al.* Hypothyroidism in children with filter paper TSH of 30 to 50 μ UI/mL at initial screening. Implication of the TSH cut-off point for recalling of infants at risk. *Acta Paediatr Scand.* 1987 ;76 :599-602
- (17) Corbetta C, Webert G, Cortinovist F *et al.* A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clinical Endocrinology.*2009 ;71 :739-745
- (18) Saleh D, Lawrence S, Geraghty MT *et al.* Prediction of congenital hypothyroidism based on initial screening thyroid-stimulating-hormone.*BMC Pediatrics.* 2016 ;16(24)
- (19) Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P *et al.* Screening for Congenital Hypothyroidism : the significance of threshold limit in false-negative results. *J Clin Endocrinol Metab.*2010 ;95(9) :4283-4290
- (20) Korada SM, Pearce M,Ward Platt MP *et al.* Difficulties in selecting an appropriate neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) screening threshold.*Arch Dis Child.*2010 ;95 :169-173
- (21) Jones JH, Smith S, Dorrian D *et al.* Permanent congenital hypothyroidism with blood spot thyroid stimulating hormone <10mUI/L.*Arch Dis Child.*2016 ;0 :1-3
- (22) Olivieri A, Corbetta C, Weber G *et al.* Congenital Hypothyroidism due to defect of thyroid development and mild increase of TSH at screening : data from the Italian National Registry of Infants with congenital hypothyroidism.*J Clin Endocrinol Metab.* 2013 ;98(4) :1403-1408
- (23) Léger J, Olivieri A, Donaldson M *et al.*European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism.*J Clin Endocrinol Metab.*2014 ;99(2) :363-384

- (24) Deladoëy J, Ruel J, Giguère Y *et al.* Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing ? A 20-year retrospective population-based study in Québec. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 ;96(8) :2422-2429
- (25) Pryce RA, Gregory JW, Warner JT *et al.* Is the current threshold level for congenital hypothyroidism too High ? An audit of the clinical évaluation, confirmatory diagnostic tests and treatment of infants with increased blood spot thyroid-stimulating hormone concentrations identified on newborn blood spot screening in Wales. *Arch Dis Child.* 2007 ;92(11) :1048
- (26) Franj JE, Faix JE, Hermos RJ *et al.* Thyroid function in very low birth weight infants : effects on néonatal hypothyroidism screening. *J Pediatr.* 1996 ; 128(4) :548-54
- (27) Loeber JG. Neonatal screening in Europe ; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis.* 2007 ;30 :430-438
- (28) Sakka SD, Malamitsi-Puchner A, Loutradis D *et al.* Euthyroid hyperthyrotropinemia in children born after *in vitro* fertilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 ;94(4) :1338-1341
- (29) Olivieri A, Medda E, De Angelis S *et al.* High risk of congenital hypothyroidism in multiple pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 ;92(8) :3141-3147
- (30) Nagayama J, Kohno H, Kunisue T *et al.* Concentrations of organochlorine pollutants in mothers who gave birth to neonates with congenital hypothyroidism. *Chemosphere.* 2007 ;68(5) : 972-976
- (31) Pouessel G, Bouarfa K, Soudan B *et al.* Iodine nutritional status and risk factors for iodine deficiency in infants and children of the French North department. *Arch Pediatr.* 2003 ;10(2) :96-101
- (32) Delange F, Camus M, Winkler M *et al.* Serum thyrotrophin détermination on day 5 of life screening procedure for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child.* 1977 ;52 :89-96.)
- (33) Pérez Lobato R, Ramos R, Arrebola JP *et al.* Thyroid status ans its association with cognitive functioning in healthy boys at 10 years of age. *Eur J Endocrinol.* 2005 ; 172 :129-139
- (34) Ergür AT, Taner Y, Ata E *et al.* Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012 ;4 :21-24
- (35) Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D *et al.* Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2011 ;164 :591-597

- (36) Cuestas E, Gaido MI, Capra RH *et al.* Transient néonatal hyperthyrotropinemia is a risk factor for developing persistent hyperthyrotropinemia in childhood with repercussion on developmental status. *Eur J Endocrinol* .2015 ; 172 :483-490
- (37) Moreno JC, Klootwijk W, Van den Toor H *et al.* Mutations in the iodotyrosine deiodinase gene and hypothyroidism. *N Engl J Med*.2008 ; 358 :1811-8
- (38) Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction.*Endocrine Reviewws*.2008 ;29(1) :76-131
- (39) Rapaport R. Congenital hypothyroidism : expanding the spectrum. *J Pediatr*.2000 ;136 :10-2
- (40) Lafranchi SH. Increasing incidence of congenital hypothyroidism : some answers, more questions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 ;96(8) :2395-2397
- (41) Krude H, Blankenstein O. Treating patients not numbers : the benefit and burden of lowering TSH newborn screening cut-offs. *Arch Dis Child*. 2011 ;96(2) :121-122
- (42) Hewlett J, Waisbren SE A review of the psychosocial effects of false-positive results on parents and current communication practices in newborn screening.*J Inherit Metab Dis*.2006;29(5):677-682
- (43) Fyrö K, Bodegard G. Four-year follow-up of psychological réactions to false positive screening tests for congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr Scand*. 1987 ;76 :107-114
- (44) Rose SR, Brown RS *et al.* Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*.2006 ;117 :2290-2303
- (45) Daliva AL, M.D, Linder B. Three-year follow-up of borderline congenital hypothyroidism. *Journal of Pediatrics*. 2000 ;136(1) :53-56
- (46) Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F *et al.* Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland : analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 ;98(4) :1395-1402
- (47) Gaudino R, Garel C, Czernichow P *et al.* Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland : a régional cohort study. *Clinical Endocrinology*.2005 ;62(4) :444-448

ARTICLE

EN COURS D'ELABORATION

Epidemiological consequences of lowering the thyreotropin (TSH) cutoff at the neonatal screening of primary congenital hypothyroidism (PCHT).

L-thyroxine replacement therapy of PCHT, allowed by the neonatal screening on a blotting paper, considerably prevents the detrimental neurodevelopmental impact of the disease, at the condition that it is started early and at sufficient doses (1,2). In France, like in most European countries, the screening is realized, generally at the 3rd day of life, through the assay of TSH on a blotting paper (Guthrie's test in the wide sense of the word) (3). French preliminary studies of the screening procedure have shown that a threshold of TSH of 30 mU/L was relatively secure for the detection of PCHT (4). According to recent studies, the incidence of the illness in France, an iodine sufficient country, is globally 1/3571 living newborns, with a constant increase during 20 years, due to the detection of cases with a gland *in situ*, contrarily to those with thyroid dysgenesis (5). As in previous works (6-13), this raised the question of the role of the responsibility of the reduction of the TSH thresholds used for the detection of PCHT, although the simultaneous increase of severe cases of eutopic thyroid glands equally advocates the involvement of thyroid intrinsic factors rather than technical ones (5).

The aim of the present prospective study consists in scrutinizing the effects on incidence of lowering the TSH threshold at screening of PCHT on the incidence of positive results of PCHT screening, with intermediate elevations of TSH levels (IHT), the etiologic composition of IHT cases, different factors influencing TSH value at screening and the evolution of plasma TSH levels at check up investigations of IHT.

METHODS AND POPULATION**Methods:**

TSH at screening was assayed by Autodelphia and then GSP, both automated ELISA methods from PerkinElmer, but with different responses curves for all the newborns of the North Pas de Calais Region (about 4,100 millions inhabitants, that is 6.1% of the French population) (14). When TSH was comprised between 20 mU/L according to Autodelphia or 17 mU/L according to GSP and 39 mU/L included (IHT), child's parents were contacted to rapidly fix an appointment in the hospital ward, where clinical examination by a pediatric endocrinologist and plasma samples were drawn out for the assay of TSH and of free thyroxine (fT4) and 3-3'-5' triiodothyronine (fT3). When the plasma level of TSH was inferior to 5 mU/L and of fT4 and fT3 were normal at the first control the patient was considered as having born a transient IHT and no follow up was conducted. When at this first control plasma TSH level was equal or superior to 5mU/L, the child was recalled for a second control with hormonal assays, anti-thyroid antibodies and urine sample iodine concentration assay in himself and his mother, thyroglobulin assay,

Elise THERY

thyroid ultrasound examination and I_{123} scan in the patient. If the thyroid was in a normal place, this latter was completed by a perchlorate iodine chase test, to reveal a disorder in iodine organification when the of the fixation of radioactive iodine dropped more than 50%. When at the second check plasma TSH was 5 mU/L or more, a replacement l-thyroxine treatment was started. When plasma TSH levels were equal and more than 40 mU/L at the first control, l-thyroxine treatment was initiated immediately. The period of the study extended from 1st January 2014 to 31st December 2016, 3 years.

Population:

Exclusion criteria were prematurity (term less than 37 weeks of amenorrhea, intrauterine growth retardation (birth weight less than 2500 g, macrosomia (birth weight more than 4000 g).

Statistical analyses:

Comparisons were realized according to non-parametric Wilcoxon test, regression to Spearman test. Factors influencing TSH levels at neonatal screening were explored by linear multivariate model, log TSH normality at screening by Kolmogorov Smirnov test on its log transformed value.

RESULTS:

TSH at screening:

In 3 years, from 143 405 live births, 85964 (28654/year on average) remained after exclusion of prematurity, IUGR, macrosomia, newborns from other regions. Post-natal hour of screening was: median 77h (Q1=72h, Q3=85h, extremes = 59h-120h(*missing data* =4). Out of these screened newborns, 90 (30 per year on average, 1/955/y) were characterized as bearing an IHT. TSH was 40 mU/L or more in 36 subjects (12/y on average, 1/2387/y); then, lowering the TSH cutoff value at screening multiplies by 3.5 times of detected cases (Figure 1).

Selected factors related to TSH at screening explain only 0.9% of the variance, a weak influence of sex, higher for male babies, a negative one for birth weight and a stronger one for birth term, for the benefit of higher terms, born in fall or winter, in the limited frame of the retained subjects; the post-natal hour of the sampling exerted no influence.

First control:

The post-natal day of the first control is: median: 21d (Q1 =15d; Q3: 21d ; extremes: 5d -37d). Plasma TSH levels are: median: 4,34 mUI/L (Q1 = 3,14 ; Q3: 8,99 ; extremes: 1,1-146mU/L). There is significant correlation between TSH values at screening and in the plasma at the first control ($p < 0,0001$) but the model wasn't really predictive. 53/90 = (59%) of the subjects with IHT were eliminated because of a venous TSH inferior to 5 mU/L. (figure 1).

Second control

At the second control, 9 subjects among the 37 ones (24%) remaining from the first control were further eliminated because of a plasma TSH level ≥ 5 mU/L. Finally, out of 85964 screened subjects and of those 90 screened with

Elise THERY

IHT, 29 remained after the 3 year period of observation, that is 0, 0003% (figure 1). The incidence of IHT is 1/3070/y and the global incidence of CPHT is 1/1323/y. The etiologic composition of finally retained cases whether TSH at screening is comprised between 20-17 mU/L and 39 mU/L or equal or superior to 40 mU/L is shown in figure 2; roughly, thyroid gland *in situ* prevails in the first category and thyroid dysgenesis, principally ectopy, in the second one. The positive predictive value of IHT for being a true CPHT according to the detection threshold is shown on the table. The higher is the TSH value at screening, the more potent is its positive predictive value. Predictive value of IHT was also approached by a ROC curve: the area under the curve for TSH level at screening being predictive of a final TSH plasma level ≥ 5 mU/L is 0,5, which is notably insufficient, so that it is impossible to deduce true CPHT from TSH values at screening. As an illustration, the evolution of plasma TSH in some conspicuous cases, with an intermediate TSH level at screening and plasma notably high TSH levels at checks is shown in figure 3.

DISCUSSION

As for previous publications (5-13), the present work demonstrates clearly that the reduction of the cutoff value at screening plays a major role in the increase of the incidence of PCHT. However, environmental factors, such as pollutants, may not be excluded for the responsibility in this increase (15). In the other publications, cutoff of TSH values are lower than in the present work, as low as 5 mU/L (9). A number of factors is related to higher TSH levels at screening, but the ones we could identify explained globally only 0.9% of the variance of TSH level at screening, which has probably a low clinical impact: male gender, low birth weight, higher birth term and birth in fall/winter. In this respect, Pearce et al did not observe an effect of season on TSH level at screening (15). Newborns leave maternity earlier and earlier, but, as Saleh et al (13), we do not record any relation of post-natal day of TSH sampling for detection of CPHT and resulting TSH values.

As shown in the table, positive predictive value of TSH at screening to predict true PCHT depends on its level with a greater potency for high levels and is not distant from that published by Saleh et al for a detection threshold very close to ours (17 mU/L), however with a hazy criterion for defining true CPHT (13). Most of the chosen thresholds are lower than ours, 5 to 10 mU/L (6-12). Despite their lower TSH threshold at screening, the quotient of true CPHT on screened newborns is much lower than for others, 0.0003%, instead of 0.026% (10) to 1.07% (5), which, at least partially, may be ascribable to the inclusion of low birth weight babies (6,9-12), a risk factor for transient elevation of TSH levels (16). As shown in the table, the positive predictive value increases with the TSH screening threshold values, which means that at its low values, many true CPHT are missed. This is in contradiction with one of the WHO's criteria for neonatal screening, the requirement for eviction of false negative cases (17), especially as Cuestas et al have observed that untreated cases of mild persisting elevations of plasma TSH values (not more than 6.4 mU/L) were accompanied by a subtle mental delay at the entry in the elementary school (18). Although we

Elise THERY

agree with Krude and Blankenstein consideration that we must treat patients and not numbers (of TSH threshold) (19), this observation advocates the treatment of subclinical hypothyroidism, a highly discussed topic, in childhood too (20).

The choice of 5 mU/L for the cutoff value of plasma TSH to define true hypothyroidism may seem arbitrary. 5 mU/L is approximately the 97th percentile of the plasma TSH level of 5 days-aged normal babies (21) and is not distant from the previously mentioned of a value of 6.4 mU/L, at risk for a neurodevelopmental delay (18).

As for others (5-7,9-11,13) lowering the cutoff value of TSH at screening modifies the etiological composition of PCHT, with predominance of thyroid dysgenesis for high values and of glands *in situ* or low values. Etiology may help to predict the evolution of hyperthyrotropinemia: neonatal hyperthyrotropinemia due to thyroid dysgenesis may be transient, although less frequently than when the thyroid gland is eutopic (13). We stopped follow-up when plasma TSH levels normalized. However, longitudinal follow up of subjects with a normalizing high level of TSH in the neonatal period may relapse in the long term (22). Conversely hypothyroid patients with a thyroid gland *in situ* recover in their late infancy (23).

Lastly, lowering the threshold value of TSH for screening CPTH increases the incidence of false positive results, as already observed, which may generate eventually persistent anxiety, and troubles in social adaptation in the concerned children and their parents (24).

References:

- 1) Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CL, Dussault JH, Van Vliet G. Outcome of severe congenital hypothyroidism: Closing the developmental gaps with early high dose levo-thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 222–227.
- 2) Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2005; 147: 768–774.
- 3) Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, Polak M, Butler G; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAAE; European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr.* 2014;81(2):80-103.
- 4) Léger J, Lemerrer M, Briard ML, Czernichow P. Hypothyroidism in children with filter paper TSH of 30 to 50 microU/ml at initial screening. Implication of the TSH cut-off point for recalling of infants at risk. *Acta Paediatr Scand.* 1987;76 : 599-602.
- Farriaux JP, Dhondt JL. French screening programs for congenital hypothyroidism. *Am J Dis Child.* 1988 Nov;142(11):1137-8
- 5) Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, Coutant R, Léger J, Paty AC, Delmas D, Cheillan D, Roussey M. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis. *Ann Epidemiol.* 2016; 26 : 100-5.e1-4.
- 6) Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, Calebiro D, Passoni A, Vigone MC, Beck-Peccoz P, Chiumello G, Persani L. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 71: 739-745.
- 7) Jones JH, Smith S, Dorrian C, Mason A, Shaikh MG. Permanent congenital hypothyroidism with blood spot thyroid stimulating hormone <10 mU/L. *Arch Dis Child.* 2016 Mar 25
- 8) Korada M, Pearce MS, Ward Platt MP, Avis E, Turner S, Wastell H, et al. Difficulties in selecting an appropriate neonatal TSH screening threshold. *Arch Dis Child.* 2010; 95: 169–173.

Elise THERY

- 9) Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Magiakou MA, Christakopoulou I, Giannoulia-Karantana A, Chrousos GP, Dacou-Voutetakis C. Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Sep;95(9):4283-90
- 10) Mitrovic K, Vukovic R, Milenkovic T, Todorovic S, Radivojcevic J, Zdravkovic D. Changes in the incidence and etiology of congenital hypothyroidism detected during 30 years of a screening program in central Serbia. *Eur J Pediatr.* 2016;175 :253-259.
- 11) Olivieri A, Corbetta C, Weber G, Vigone MC, Fazzini C, Medda E. Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. Congenital hypothyroidism due to defects of thyroid development and mild increase of TSH at screening: data from the Italian National Registry of infants with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 1403-1408.
- 12) Pryce RA, Gregory JW, Warner JT, John R, Bradley D, Evans C. Is the current threshold level for screening for congenital hypothyroidism too high? An audit of the clinical evaluation, confirmatory diagnostic tests and treatment of infants with increased blood spot thyroid-stimulating hormone concentrations identified on newborn blood spot screening in Wales. *Arch Dis Child.* 2007; 92: 1048.
- 13) Saleh D, Lawrence S , Geraghty MT , Gallego PH , McAssey K , Wherrett DK, Chakraborty P. Prediction of congenital hypothyroidism based on initial screening thyroid stimulating-hormone. *BMC Pediatrics* 2016 ; 16: 24-29.
- 14) Data of the French National Institute for Statistics and Economic Studies (INSEE).
- 15) Pearce MS, Korada M, Day J, Turner S, Allison D, Kibirige M, Cheetham TD. Increasing Incidence, but Lack of Seasonality, of Elevated TSH Levels, on Newborn Screening, in the North of England. *J Thyroid Res.* 2010; 2010:101948
- 16) Frank JE, Faix JE, Hermos RJ, Mullaney DM, Rojan DA, Mitchell ML, Klein RZ. Thyroid function in very low birth weight infants: effects on neonatal hypothyroidism screening. *J Pediatr.* 1996 Apr;128(4):548-54.
- 17) MG, Jungner G. *Principles and Practice of Screening for Disease.* Geneva: WHO, 1968. Available from http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf
- 18) Cuestas E, Gaido MI, Capra RH. Transient neonatal hyperthyrotropinemia is a risk factor for developing persistent hyperthyrotropinemia in childhood with repercussion on developmental status. *Eur J Endocrinol.* 2015;172 : 483-490.
- 19) Krude H, Blankenstein O. Treating patients not numbers: the benefit and burden of lowering TSH newborn screening cut-offs. *Arch Dis Child.* 2011;96:121–2.
- 20) Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, De Luca F. Subclinical hypothyroidism in childhood - current knowledge and open issues. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12: 734-746.
- 21) F Delange, M Camus, M Winkler, J Dodion, and A M Ermans. Serum thyrotrophin determination on day 5 of life as screening procedure for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child.* 1977; 52: 89–96.
- 22) Leonardi D, Polizzotti N, Carta A, Gelsomino R, Sava L, Vigneri R, Calaciura F. Longitudinal study of thyroid function in children with mild hyperthyrotropinemia at neonatal screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 2679-2685.
- 23) Castanet M, Goischke A, Léger J, Thalassinos C, Rodrigue D, Cabrol S, Zenaty D, al-Harbi M, Polak M, Czernichow P; Fédération Parisienne pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (FDPHE). Natural history and management of congenital hypothyroidism with in situ thyroid gland. *Horm Res Paediatr.* 2015; 83: 102-110.
- 24) Fyrö K, Bodegård G. Four-year follow-up of psychological reactions to false positive screening tests for congenital hypothyroidism *Acta Paediatr Scand.* 1987; 76: 107-114.
- .

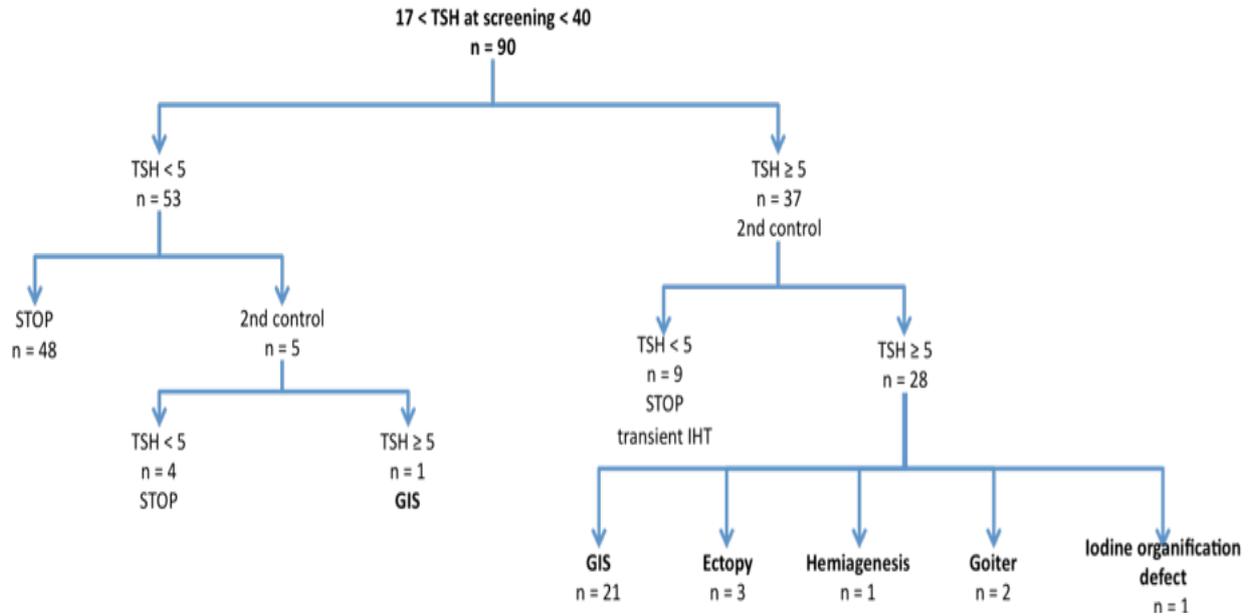
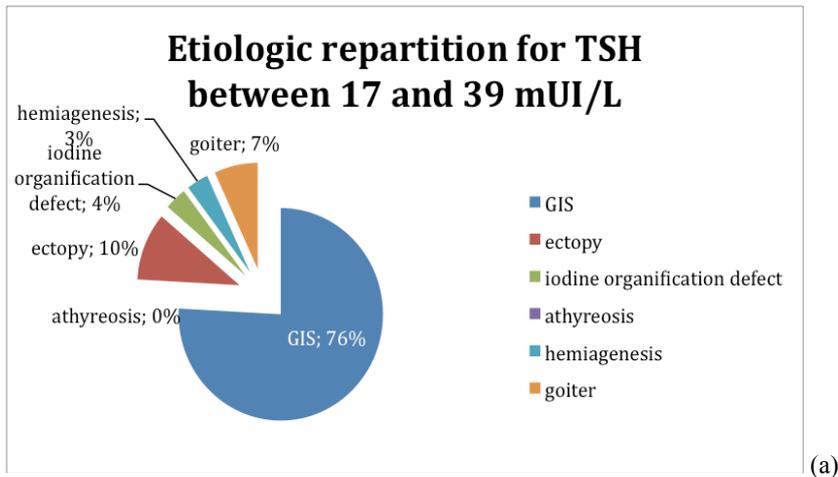
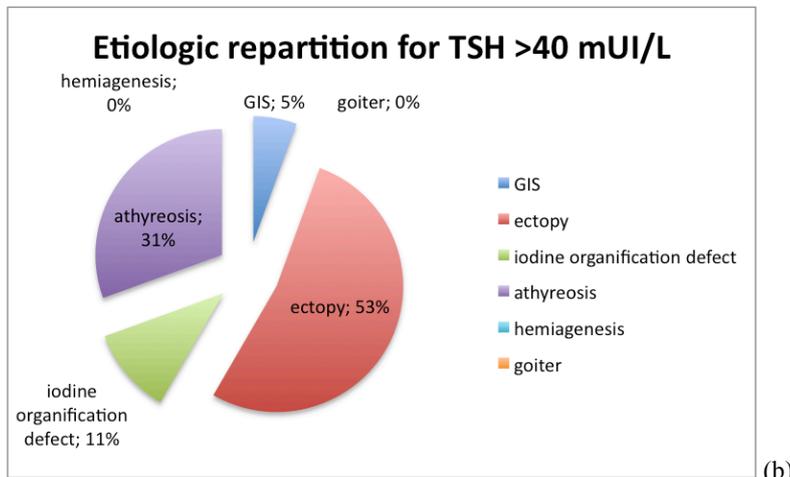


Figure 1: Flow chart of the study

GIS = gland in situ



(a)



(b)

Figure 2: Final etiologic composition of true CPHT cases with TSH at screening comprised between 20-17 and 39

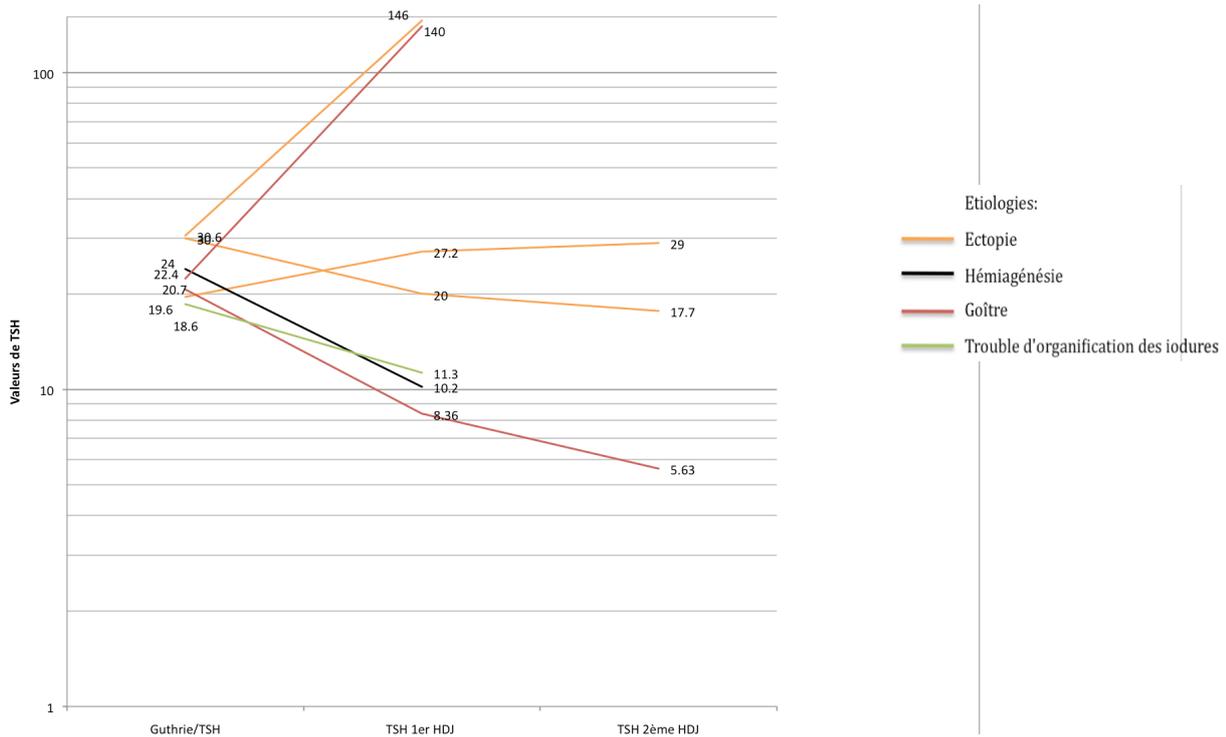


Figure 3: Cases with evolution of plasma TSH in conspicuous cases, with an intermediate TSH level at screening and plasma notably high TSH

TSH au dépistage (μUI/mL)	Positifs au dépistage	Vrais positifs	Faux positifs	Valeur prédictive positive
17-19,9	49	13	36	26%
20-24,9	32	10	22	31%
25-29,9	3	2	1	67%
30-34,9	5	4	1	80%
35-39,9	1	0	1	/
Total	90	29	61	32%

Table: Positive Predictive Value (PPV) according to TSH value at screening for TSH being ≥ 5 mU/L at the second control. Subjects with TSH at screening between 20 and 39.9 mU/L are too scarce to deduce PPV.

AUTEUR : Nom : THERY

Prénom : Elise

Date de Soutenance : 5 juillet 2017

Titre de la Thèse : Hypothyroïdie congénitale : impact de l'abaissement du seuil de thyroïdostimuline (TSH) au dépistage néonatal (suivi sur 3 années)

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Endocrinologie pédiatrique

DES + spécialité : Pédiatrie

Mots-clés : Dépistage néonatal, hypothyroïdie congénitale modérée, seuil de dépistage, épidémiologie, Nord-Pas-de-Calais, TSH thyroïdostimuline

Résumé :

Introduction : Dans plusieurs pays européens, le seuil de dépistage de l'hypothyroïdie congénitale (HC) a été abaissé, entraînant une augmentation non négligeable de l'incidence de l'HC.

Objectif : Evaluer l'impact épidémiologique de l'abaissement du seuil de dépistage de l'HC et la modification de la répartition étiologique. Déterminer le seuil optimal du taux de TSH au dépistage

Méthode : Etude descriptive non interventionnelle prospective incluant les enfants nés entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2016 dans le Nord-Pas-de-Calais, eutrophes, nés à terme, suite à l'abaissement du seuil de TSH du dépistage néonatal (de 40 à 17 μ UI/mL).

Résultats : Sur 85 964 naissances, 90 patients avaient un taux de TSH au dépistage néonatal compris entre 17 et 40 μ UI/mL. L'abaissement du seuil de TSH a permis la détection de 29 cas supplémentaires d'HC, avec multiplication par 1,8 de l'incidence (1/1323 naissances contre 1/2388). Le taux de rappel était multiplié par 3,5 (1/682 naissances). 76% des patients ainsi détectés avaient une HC avec glande en place (GEP), 10% des patients une HC avec ectopie. Il existait une corrélation positive entre le taux de TSH au dépistage et le taux de TSH au 1^{er} contrôle ($p < 0,0001$) mais le modèle n'était pas prédictif. On notait une augmentation de la valeur prédictive positive (VPP) au fur et à mesure de l'élévation de la valeur de TSH au dépistage, avec une VPP atteignant 80% lorsque le taux de TSH était compris entre 30 et 34,9 μ UI/mL.

Conclusion : L'abaissement du seuil de dépistage de l'HC a permis de doubler le nombre de cas en engendrant une majoration des rappels et donc des explorations. Les cas dépistés étaient principalement des HC avec GEP. D'autres études sont nécessaires pour déterminer le caractère transitoire ou permanent de ces HC, et les répercussions notamment psychologique de ce taux de rappel élevé.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Dominique Turck

Asseseurs : Monsieur le Professeur Jean-Louis Wémeau

Monsieur le Professeur Patrick Truffert

Monsieur le Docteur Iva Gueorguieva

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jacques Weill