

ETUDE DE LA PREVALENCE DES PERTURBATIONS THYROÏDIENNES NEONATALES AU BENIN

Title: Study of the prevalence of neonatal thyroid disturbances in Benin

YESSOUFOU G. : Laboratoire de Biomembranes et Signalisation Cellulaire, Département de Physiologie Animale, FAST, Université d'Abomey Calavi, B.P. 526, Cotonou République du Bénin

AGOSSOU A.E. : Laboratoire de Biomembranes et Signalisation Cellulaire, Département de Physiologie Animale, FAST, Université d'Abomey Calavi, B.P. 526, Cotonou République du Bénin

BABA- MOUSSA F. : Laboratoire de Microbiologie et de Technologie Alimentaire, FAST, Université d'Abomey Calavi, B.P. 526, Cotonou République du Bénin

BABA-MOUSSA L. : Laboratoire de Biologie et de Typage Moléculaire en Microbiologie, Département de Biochimie et de Biologie Cellulaire, FAST, Université d'Abomey Calavi, 05 B.P. 1604 Cotonou République du Bénin

SEZAN A. * : Laboratoire de Biomembranes et Signalisation Cellulaire, Département de Physiologie Animale, FAST, Université d'Abomey Calavi, 06 B.P. 3041, Cotonou République du Bénin

*Adresser toute correspondance à : Prof. SEZAN Alphonse 06 B.P.3041 Cotonou BENIN Tel: 00 229 96 81 79 14 ou 00 229 94 14 31 60 Email: alphonse.sezan@fast.uac.bj

Mots clés : Bénin, Thyroïde, Hypothyroïdie, congénitale, néonatales

Keywords: Benin, Thyroid, Hypothyroidism, congenital, neonatal

RESUME

But : La détermination des concentrations de thyroxine libre (T4 libre) et de thyrotropine (TSH), chez 177 nouveaux nés âgés de 0 à 7 jours à Cotonou au Bénin a permis d'établir le profil de perturbations thyroïdiennes néonatales.

Matériels et Méthode : L'état thyroïdien immunitaire a été mis en évidence par le dosage des anticorps anti thyroglobuline (Ac Anti Tg) et Anticorps anti Thyroperoxydase (Ac Anti TPO).

Résultats : La prévalence du dysfonctionnement de la glande thyroïde chez les nouveaux nés a été de 28% d'hypothyroïdie et 2,25 % d'hyperthyroïdie. Parmi les hypothyroïdiens, on note une hypothyroïdie franche de 53%, une hypothyroïdie primaire de 25%, une hypothyroïdie secondaire de 20% et une hypothyroïdie indéterminée de 2%. Aussi 73,33% des hypothyroïdiens présentent-ils un taux d'anticorps anti thyroglobulines supérieur au seuil de la normalité et 41,18% des euthyroïdiens, un taux élevé d'anticorps anti thyroglobulines. Ceci a permis de suggérer une thyroïdite lymphocytaire.

Conclusion : Les résultats des travaux ont montré l'apparition des affections thyroïdiennes néonatales par une l'hypothyroïdie très prononcée. Celle-ci est probablement due à un transfert de l'anticorps anti thyroglobuline d'origine maternelle vers le fœtus pendant la gestation.

Mots clés : Bénin, Thyroïde Hypothyroïdie, congénitale, néonatales

ABSTRACT

Study of the prevalence of neonatal thyroid disturbances in Benin

OBJECTIVE: The determination of concentrations of free thyroxine (FT4) and thyrotropin (TSH), in infants born in Cotonou, Benin has established the profile of neonatal thyroid disturbance.

DESIGN AND SUBJECTS: The detection of thyroid immune status by measuring antibodies to thyroglobulin (Tg Ab Anti) Antibody and Anti Thyroperoxidase (Anti TPO Ab) was performed. As venous blood was collected from 177 neonates aged 0 to 7 days.

RESULTS: We measured free thyroxine, thyrotropin, and antibodies to thyroglobulin, Anti Thyroperoxidase and detected a prevalence of dysfunction of the thyroid gland in neonates is from 28% for hypothyroidism, 2.25% of hyperthyroidism. Among hypothyroid, there was a frank hypothyroidism of 53%, hypothyroidism in 25% Primary, secondary hypothyroidism of 20% and hypothyroidism unspecified 2%. Also 73.33% of hypothyroid shows an antibody against thyroglobulin above the threshold of normality and 41.18% of euthyroid have a high Anti thyroglobulin Antibody This allows us to suggest lymphocytic thyroiditis.

CONCLUSION: The results of our studies show the onset of thyroid disease after neonatal hypothyroidism very pronounced. This is probably due to a transfer of the Anti- thyroglobulin Antibody of maternal origin to the fetus during pregnancy.

Keywords: Benin, Thyroid, Hypothyroidism, congenital, neonatale

INTRODUCTION

La thyroïde est une glande endocrine dont le mécanisme d'action est mieux connu de nos jours [1]. Dans le cas particulier du nouveau-né,

les hormones thyroïdiennes interviennent dans la croissance staturale et le développement du cerveau [2].

Classiquement le placenta est considéré comme une barrière au transport de T3 et T4 libres, cependant les études récentes ont évoqué la possibilité d'un passage transplacentaire d'hormones thyroïdiennes de la mère vers le fœtus dès le début de la grossesse [3]. La glande thyroïde du fœtus commence à fonctionner entre la dixième et la douzième semaine de gestation. Les hormones thyroïdiennes sont importantes pour le développement du système nerveux du fœtus et proviennent probablement de la sécrétion de sa propre glande thyroïde aussi bien que de petites quantités d'hormones thyroïdiennes de la mère qui traversent le placenta. L'iode et la TRH maternels traversent facilement le placenta, tandis que la TSH n'arrive pas à la franchir. La TRH peut être détectée dans l'hypothalamus fœtal à la fin du premier trimestre ; dans la même période la thyroïde fœtale commence à concentrer l'iode qu'elle utilise pour produire ses propres hormones thyroïdiennes [3].

Chez les nouveau-nés atteints d'hypothyroïdie congénitale, la glande thyroïde, pour des raisons inconnues, ne se développe pas (athyréose) ou est beaucoup plus petite que la normale (atrophie). Environ 10 % des nouveau-nés atteints d'hypothyroïdie congénitale seront incapables de sécréter les hormones thyroïdiennes, même si la glande thyroïde est présente (goitre congénital). La mutation des gènes codant pour la synthèse du symport NIS, de la TPO et de la Tg peut aussi en être la cause [4].

L'hypothyroïdie chez le nouveau-né est réellement une situation d'urgence. Comme le développement normal du cerveau et des tissus neutres au début de la vie exige un niveau adéquat d'hormones thyroïdiennes, une déficience en hormones thyroïdiennes provoque des handicaps mentaux et physiques graves, irréversibles, état connu sous le nom de crétinisme. Il est connu que la majeure partie du développement du cerveau, soit 90 %, survient durant les deux premières années de la vie [5]. Au cours de la grossesse les Ac antithyroïdiens de type Ig G de la mère traversent le placenta. L'Ac anti Tg se fixe sur la Tg par ses récepteurs et l'empêche d'exercer sa fonction. L'Ac anti TPO se fixe sur ses récepteurs membranaires et par un mécanisme de transduction désactive la TPO. La conséquence est une hypothyroïdie [6].

Les résultats d'un travail préliminaire au Bénin a montré que l'hypothyroïdie touche 19% de la population étudiée dont 13 % de femmes [7]. L'objectif de ce travail est d'identifier les perturbations thyroïdiennes néonatales au Bénin.

MATERIEL ET METHODES

Le travail a été mené à la Maternité Lagune dans le service de Néonatalogie et à l'Institut des Sciences Biomédicales Appliquées (ISBA) de Cotonou au Bénin.

L'enquête a concerné 177 nouveau-nés dont 103 de sexe masculin et 74 de sexe féminin, âgés de 0 à 7 jours dans le service de néonatalogie. Ils ont été tirés de façon aléatoire par ordre d'arrivée avec un taux de sondage de 24,30 %. La répartition de cette population est représentée par la figure 1.

Dosage de T4 libre ou Free T4 : La technique ELISA pour la détermination quantitative de T4 libre a été utilisée.

Les microcupules recouvertes d'un extrait d'un Ac polyclonal sont incubés avec les étalons ou les échantillons de patients et une solution d'Ac anti T4 monoclonal spécifique. Durant l'incubation la fraction libre de T4 présente dans le sérum se lie à l'Ac anti T4 monoclonal qui se lie à son tour à l'Ac polyclonal. Après avoir rejeté toutes les molécules non liées par des lavages, on ajoute T4-HRP (horse Raddish peroxydase conjugated to T4). On rejette à nouveau toutes les molécules non fixées, les microcupules sont incubées avec un substrat contenant du peroxyde d'hydrogène et une solution tampon de tétraméthylbenzidine.

Une coloration bleue proportionnelle à la concentration de T4 se développe dans les microcupules.

La réaction est arrêtée en ajoutant le $2\text{NH}_2\text{SO}_4$.

Les DO (densités optiques) sont lues à la longueur d'onde de 450nm

La concentration de T4 libre est déterminée en projetant les DO des échantillons sur la courbe tracer à partir des valeurs obtenues pour les étalons.

Les valeurs normales : 0,59 – 1,33 ng / dl. Les coffrets de réactifs proviennent de chez la société Randox Laboratories. Les courbes de calibration sur représentées sur la figure 1

Dosage de TSHus

Nous avons utilisé les réactifs de dosage ultra sensible de TSH (TSH_{us}) en coffret provenant de la société Randox Laboratories.

Il s'agit d'une méthode de dosage immunoenzymatique en phase solide (ELISA ou enzyme linked immunosorbent assay) basée sur le principe du sandwich. Les microcupules de la plaque du kit sont recouvertes d'un anticorps monoclonal dirigé contre un site antigénique unique d'une molécule de TSH humaine. Une aliquote d'échantillon contenant de la TSH endogène est incubée avec le conjugué enzymatique, qui est un anticorps polyclonal dirigé spécifiquement contre la molécule de TSH

et conjuguée à une peroxydase de raifort. Le conjugué non lié est éliminé. La quantité de peroxydase liée est proportionnelle à la concentration de TSH dans l'échantillon. Lorsque l'on ajoute un substrat et un chromogène, l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de TSH dans le sérum.

La lecture se fait à 450 nm et les densités optiques sont rapportées à la courbe tracée à partir des valeurs obtenues par rapport aux étalons. Lorsque les valeurs normales sont entre:

- 0,54 et 4,62 μ UI / ml on parle d'euthyroïdie

- < 0,13 μ UI / ml il y a hyperthyroïdie

Les courbes de calibration sont représentées sur la figure 2

Dosage des Ac anti Tg : C'est une méthode enzymatique quantitative en phase solide (EUSA) basée sur le principe du sandwich pour la mesure des Ac dans sérum et le plasma humain. Les puits sont recouverts de l'antigène (Ag). Une prise de sérum est incubée dans le puits recouvert. L'auto Ac lié à l'Ag est détectée en utilisant un enzyme conjugué (E-Ab) dirigé contre les Ac humains.

Après incubation les E-AB non liés sont rejetés par lavage. La quantité de l'E-Ab lié est proportionnelle à la concentration de l'Ag dans l'échantillon.

Après addition de la solution de substrat TMB l'intensité de la couleur obtenue est proportionnelle à la concentration de l'Ag. La mesure des DO des étalons est utilisée pour construire la courbe de calibration. Figure 3

Ac anti TPO : L'Ac anti TPO ELISA est basée sur le principe de dosage immuno-enzymatique. On recouvre les parois des microplaques par le recombinant (E. Coli) de l'Ag TPO (110 kD).

On prélève les sérums, étalons ou les contrôles dans les puits.

L'Ac se lie à l'Ag fixé à la paroi. Après une heure d'incubation à la température ambiante, la plaque est rincée avec une solution de lavage diluée pour rejeter les éléments non liés.

On ajoute un conjugué d'Ac anti peroxydase humain et incube pour 30 minutes. On lave et on ajoute le substrat (TMB) qu'on incube pendant 20 minutes. La couleur bleue développée est arrêtée par l'addition d'une solution de stoppage. On obtient une couleur jaune lue à 450 nm. La concentration des Ac est proportionnelle à l'intensité de la couleur. On trace une courbe de calibration à partir des D.O des étalons. Figure 4

RESULTATS

Dosage de T4 libre et de TSHus : Les figure 5a et figure 5b montrent la répartition des dysfonctionnements de la glande thyroïde chez

les nouveaux nés : on note un taux de 28% d'hypothyroïdie néonatale et 2,25% d'hyperthyroïdie et de 69,75% d'euthyroïdie (Figure 6a). La répartition de différentes formes d'hypothyroïdies est représentée sur la figure 6b. Dosage des anticorps anti thyroglobulines (Ac-Anti Tg) et Anticorps anti thyroperoxydases (Ac-Anti TPO) : Les Ac anti Tg sont présents dans 18 cas sur les 30 échantillons testés avec un taux élevé. Dans 7 cas, le taux est resté bas. Le reste conserve un taux moyen. Par contre, les Ac anti TPO sont non significatifs dans tous les cas. Les anomalies des Ac antithyroïdiens concernent 10 nouveau-nés hypothyroïdiens. Ces anomalies n'ont pas été testées chez les sujets suspects d'hyperthyroïdie.

Les décès

On observe 57% de décès parmi les euthyroïdiens et 43% parmi les hypothyroïdiens (Figure 6)

DISCUSSION

Hyperthyroïdie : La faible fréquence d'hyperthyroïdie constatée (2,25 %), témoigne d'une perturbation thyroïdienne pouvant être liée à un passage non important des hormones maternelles à travers le placenta vers le fœtus. Classiquement les hormones thyroïdiennes ne traversent pas le placenta. Mais ces dernières années, certains auteurs ont montré une diffusion possible des hormones thyroïdiennes à travers le placenta [8]. Nos résultats concordent bien avec ceux de BERNARD et al [9] qui ont montré que chez l'homme, les hormones thyroïdiennes T3 et T4 sont détectables pendant le premier trimestre de vie dans le cerveau fœtal, avant que la glande thyroïde du fœtus ne soit active. Ce résultat suggère bien un transfert de T4 libre maternel vers le fœtus. Le résultat de 2,25% d'hyperthyroïdie obtenu dans notre étude serait dû à un transfert d'hormones thyroïdiennes maternelles vers le fœtus qu'une hyperthyroïdie réelle. Une hyperthyroïdie dans ce cas mériterait d'être confirmée 2 mois après la naissance ce que nous n'avons pas vérifié.

Hypothyroïdie

Chez les nouveau-nés testés nous avons obtenu 28 % hypothyroïdie. Cette hypothyroïdie peut avoir plusieurs origines :

- *Hypothyroïdie congénitale* : Dans la littérature, l'hypothyroïdie congénitale est bien décrite et les raisons ne sont pas tout à fait connues. Certains auteurs ont montré que cela peut être causé par la mutation du gène de la sous unité β de la TSH. [10].

- *Hypothyroïdie néonatale* : Parmi les 28 %, une part doit être accordée à l'hypothyroïdie néonatale qui peut avoir plusieurs origines :

1) Déficience en iode alimentaire de la mère pendant la grossesse : Des auteurs ont montré que l'iode alimentaire traverse librement le placenta. La conséquence est que lorsque la mère manque d'iode, le fœtus en manque aussi. Cette situation peut être à l'origine d'une hypothyroïdie néonatale [11].

2) L'auto-immunité : Deux anticorps qui perturbent les étapes clés de la synthèse des hormones thyroïdiennes ont été découverts. Il s'agit de l'Anticorps antithyroglobuline qui est dirigé contre la thyroglobuline (Tg), protéine principale impliquée dans la synthèse des hormones thyroïdiennes et l'Anticorps antithyropéroxydase dirigé contre la thyropéroxydase qui favorise l'organification de l'iode minérale.

Pour rechercher d'autres origines possibles de cette hypothyroïdie néonatale nous avons émis l'hypothèse d'une présence possible d'anticorps dans le sang du nouveau-né. Notre étude a mis en évidence des taux d'anomalies des anticorps antithyroglobuline sur 30 échantillons hypothyroïdiens. Les 73,33% des hypothyroïdiens présentent un taux d'anticorps antithyroglobuline supérieur au seuil de normalité. La présence de l'Ac nous a amené à suggérer que l'hypothyroïdie pourrait être due à l'Ac, que l'Ac pourrait être d'origine maternelle et que l'Ac aurait traversé le placenta. Ces résultats concordent bien avec les données de la littérature qui signalent que les Ac anti Tg, de type IgG traversent librement le placenta [12]. Le dosage des Ac anti Tg effectué sur les échantillons euthyroïdiens montre une présence de l'anticorps avoisinant le taux de 41,18 %. La présence de cet Ac peut être sans conséquence sur le fonctionnement de la thyroïde ou au contraire induire une thyroïdite avec une hypothyroïdie.

Il a été montré que lorsque les anticorps anti Tg sont présents dans le sang, la thyroïde est remplie de cellules lymphocytaires conduisant à la destruction à terme du tissu thyroïdien [8]. Ces résultats permettent de suggérer une thyroïdite lymphocytaire, mais des études complémentaires sont nécessaires pour le confirmer.

Cas des décès : Dans notre étude nous avons observé 7 décès (4%) globalement. Parmi ces décès 42,85% sont révélés hypothyroïdiens.

Le faible taux de décès observé est explicable par la période d'étude limitée à 7 jours, alors que la période néonatale couvre les 28 premiers jours. Il est difficile de tirer de conclusions.

CONCLUSION

Les perturbations thyroïdiennes néonatales existent dans notre milieu. Ce sont des affections ayant des répercussions graves parfois irréversibles. Les répercussions observées sont à la fois d'ordre général et cérébral (crétinisme). Cette hypothyroïdie est probablement due à un transfert de l'Ac Anti Tg d'origine maternelle pendant la gestation.

REFERENCES

1. ROSS HA, DEN HEIJER M, HERMUS AR, et al. Composite Reference Interval for thyroid. Stimulating Hormone and Free Thyroxine, Comparison with Common Cutoff Values, and Reconsideration of Subclinical Thyroid Disease. *Clin. Chem.* 2009;Nov55 (11):2019-25
2. [Takeda K, Mishiba M, Sugiura H, Nakajima A, Kohama M, Hiramatsu S.](#) Evaluated reference intervals for serum free thyroxine and thyrotropin using the conventional outlier rejection test without regard to presence of thyroid antibodies and prevalence of thyroid dysfunction in Japanese subjects [Endocr J.](#) 2009;56(9):1059-663.
3. MOLETTI M., LO PRESTI VP, MATTINA F. et al. Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160 (4): 611 – 617.
4. CHAN S. and KLILBY M. D. Thyroid Hormon and Central nervous system development. *Journal of Endocrinology* 2000 165: 1-8
5. Montanelli L, Agretti P, Marco G, Bagattini B, Ceccarelli C, Brozzi F et al. Congenital Hypothyroidism and late-onset Goiter: Identification and characterization of a Novel Mutation in the Sodium/Iodide Symporter of the Proband and Family Members. *Thyroid*, 2009, Dec;19(12):1419-25
6. LEVY R. L'hypothyroïdie chez le nourrisson et l'enfant. La Fondation Canadienne de la thyroïde, 2001, 165 :1-8
7. [van den Briel T, West CE, Hautvast JG, Atebo EA.](#) Mild iodine deficiency is associated with elevated hearing thresholds in children in Benin. [Eur J Clin Nutr.](#) 2001 Sep;55(9):763-8
8. DELBERT A. and FISHER M. Fetal Thyroid function: diagnosis and management of fetal Thyroid disorders. *Clinical Obstetric and gynecology*, 1997, 40: 16 - 31.
9. BERNARL J. and PEKONEN F. Ontogenesis of the nuclear 3, 5, 3' triiodothyronine receptor in human foetal brain. *Endocrinology*, 1984; 114: 67 – 7.
10. [Cangul H, Morgan NV, Forman JR, Saglam H, Aycan Z, Yakut T,](#) et al. Novel TSHR mutations in consanguineous families with congenital nongoitrous hypothyroidism [Clin Endocrinol \(Oxf\).](#) 2010 Nov; 73(5):671-7
11. RAYMOND J, LAFRANCHI S.H. Fetal and neonatal thyroid function: review and summary of significant new findings. [Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.](#) 2010 Feb;17(1):1-7
12. [Nor Azlin MI, Bakin YD, Mustafa N, Wahab NA, Johari MJ, Kamarudin NA](#) et al. Thyroid autoantibodies and associated complications during pregnancy. [J Obstet Gynaecol.](#) 2010;30(7):675-8

Figure 1

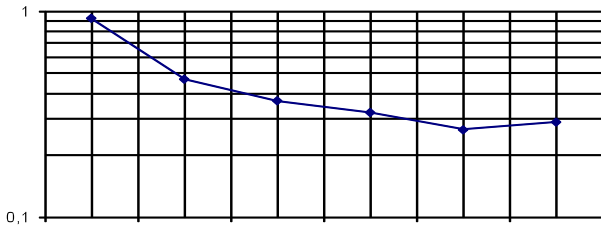


Figure 2

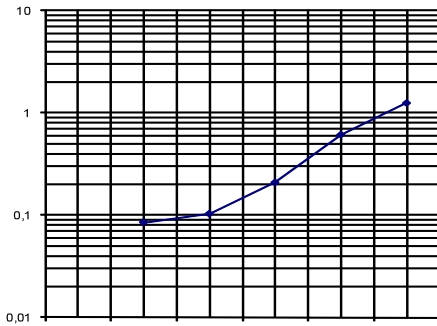


Figure 3

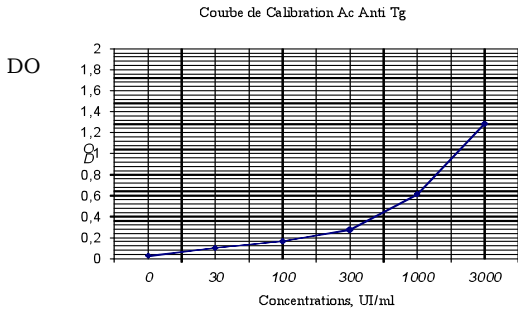


Fig 4

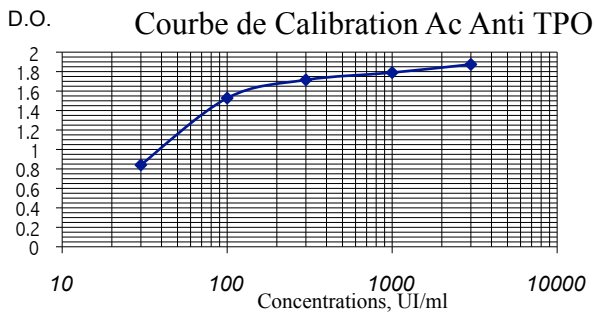
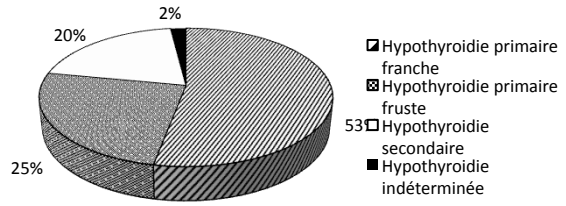


Figure 5 : Répartition de la population par âge de 0 à 7



jours.

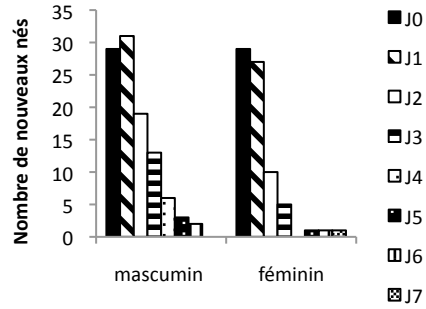


Figure 6a : Répartition des dysfonctionnements de la glande thyroïde chez les nouveaux nés

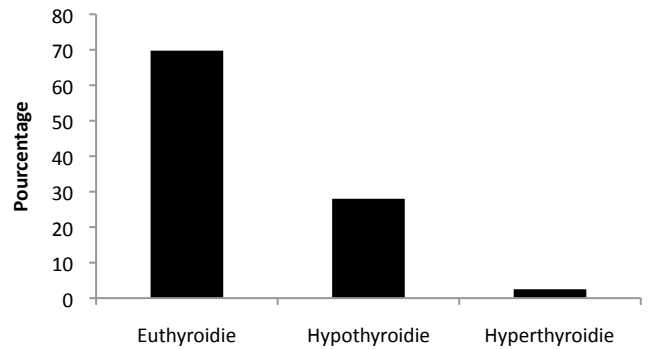


Figure 6b : Répartition des différentes formes d'hypothyroïdies chez les nouveaux-nés

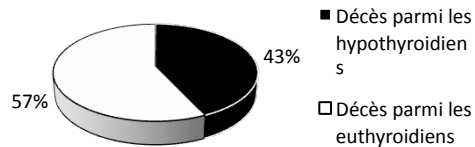


Figure 7 : Répartitions des décès