

# Augmentation des Hypothyroïdies Congénitales: Est-ce une réalité ?

Analyse préliminaire du dépistage néonatal de  
1984 à 2010

Journée de l'Institut de Veille Sanitaire  
11 avril 2013

Yaya Barry, Juliane Léger, David Cheillan, Régis Coutant,  
Véronique Goulet, Michel Roussey

L'analyse des données a été réalisée par l'InVS sur des fonds publics  
Le recueil d'information provient du dépistage néonatal organisé par l'AFDPHE et financé par l'Assurance Maladie





# Plan

- Caractéristiques de l'Hypothyroïdie congénitale (HC)
- Epidémiologie de l'HC
- Système de dépistage néonatal de l'HC en France
- Evolution temporelle de l'incidence de l'HC (1984-2010) en France
- Discussion et Perspectives



# Caractéristiques de l'hypothyroïdie congénitale (1/2)

- Production insuffisante d'hormones thyroïdiennes
- Principale cause de retard mental évitable
  - ➔ Retard mental sévère irréversible et retard de croissance en absence de traitement
- Trouble endocrinien congénital (permanent ou transitoire)
- Trouble endocrinien congénital le plus fréquent: 1 cas / 3 500 à 4 000 naissances vivantes
- Programme de dépistage
  - Détecter l'Hypothyroïdie congénitale à la maternité
  - Traitement substitutif à instituer avant l'âge de 2 semaines (lévothyroxine)
  - Prévention d'un retard mental (perte de QI) et d'un retard de l'âge osseux



# Caractéristiques de l'hypothyroïdie congénitale (2/2)

- **Plusieurs origines :**

- Anomalie du développement de la glande thyroïdienne
- Trouble de l'hormonosynthèse
- Dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire (cas très rare)

- **Principales formes d'Hypothyroïdie congénitale**

- Les Dysgénésies (Hypothyroïdie malformative) : Anomalie de mise en place de la glande thyroïdienne (athyréose ou ectopie) ➔ Plus fréquentes (75% à 85% des cas d'HC)
- Les Glandes en place : Troubles de la synthèse des hormones thyroïdiennes
  - 15% des cas d'hypothyroïdie congénitale
  - Glande présente, se trouve en position normale, visible à la scintigraphie
    - Morphologie normale, Goitre, Hypoplasie



# Epidémiologie de l'hypothyroïdie congénitale

## Incidence en augmentation

- **USA**
  - 3% annuelle entre 1991 et 2000 (de 2,9 à 4,0 pour 10 000 naissances)
    - Hinton CF et al, 2010
- **Québec**
  - 1/22 222 (1990-2000) à 1/9 836 (2001-2009) (Glandes en Place)
    - Deladoëy J et al. 2008
- **Nouvelle-Zélande**
  - 2,6 pour 10 000 (1993-2001) à 3,6 pour 10 000 (2002-2010)
    - Benjamin B et al. 2012
- **Angleterre (Nord)**
  - 3,7 pour 10 000 en (1994) à 9,28 pour 10 000 en 2003
    - Mark S. Pearce et al. 2009

L'étude Néo-Zélandaise explique l'augmentation par un changement de structure de la population (apport de population asiatique), les autres études l'attribuent à la diminution du seuil de dépistage



# Systeme de dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale en France (1/4)

- Mis en place en 1978 et généralisé sur l'ensemble du territoire en 1980
- Mis en œuvre par l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE)
  - Fédération d'associations régionales, Secrétariat central du dépistage à Paris
- Dépistage régionalisé (Associations régionales n=21):
  - Réseaux de professionnels
    - Services accouchements publics et privés
    - Laboratoires régionaux
    - Médecins spécialistes
  - Secrétariat (Gestion du fichier).



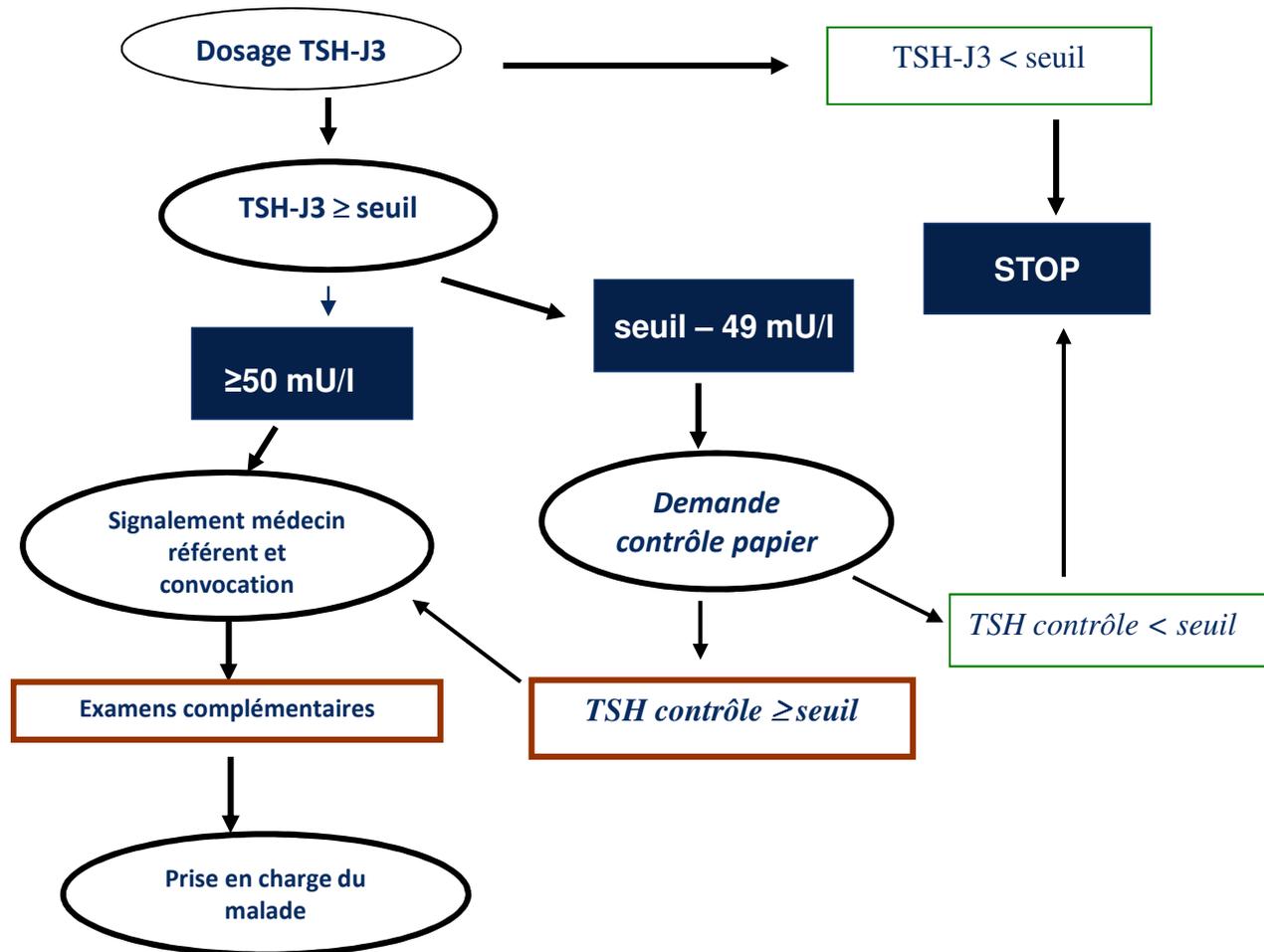
# Système de dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale en France (2/4)

- Prélèvement sang sur papier buvard: J3 (4<sup>ème</sup> jour de vie) chez tous les nouveau-nés à la maternité
  - ➔ Centralisation des papiers buvards **au laboratoire régional**
- Dosage d'un marqueur: Thyroïd Stimulating Hormone (TSH)
  - TSH élevée en présence d'Hypothyroïdie congénitale
- Saisie informatique des résultats au niveau régional et transmission de données anonymisées au secrétariat national



# Système de dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale en France (3/4)

## Organigramme du dépistage





# Système de dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale en France (4/4)

- Deux techniques de dosage de TSH:
  - Fluorométrique (technique froide): réactif Delfia
  - Radioisotopique (technique chaude): réactif Cis Bio (RIA)
- Variations des techniques et des seuils au cours du temps:
  - **Seuils** : De 30 à 20  $\mu\text{U/ml}$  (Delfia), (15  $\mu\text{U/ml}$  en Ile-de-France)  
De 30 à 25  $\mu\text{U/ml}$  ( RIA Cis Bio)
  - **Techniques** selon les régions
    - Régions ayant utilisé **Delfia de 1984 à 2010**: n=7 139 110 testés (34,6%)
    - Régions ayant utilisé **RIA de 1984 à 2010** : n=5 974 371 testés (29,0%)
    - Régions ayant pratiqué **les deux techniques**: n=7 507 422 testés (36,4%)

Variation hétérogène des seuils et des techniques dans les régions et pas au même moment.



# Evolution temporelle de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale en France 1984-2010

- Etude rétrospective à partir de la base de données de AFDPHE

## Objectifs

Etudier l'évolution temporelle de l'incidence de l'HC en France 1984-2010



Evolution temporelle de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale en France 1984-2010

## Matériels et méthodes

- Sélection des cas
  - TSH  $>30$   $\mu\text{U/ml}$  et diagnostic du clinicien (Dysgénésie, Glandes en Place, Non typées)
- Analyses statistiques: Régression de Poisson
  - Estimation des pourcentages de **variation annuelle** moyenne des taux d'incidence sur **l'ensemble de la période (1984-2010)**
  - Estimation des pourcentages de variation **d'une période à une autre** sur 3 périodes de 9 ans (1984-1992; 1993-2001; 2002-2010)
  - Estimation des pourcentages de **variation annuelle** au sein de chaque période



## Résultats (1/6)

- **Effectifs**

- N=20 620 903 nouveau-nés testés
- **N=5 840 cas d'HC**
  - n=4 134 (Dysgénésies)
  - n=1 436 (Glande en Place)
  - n=270 (Non typées)

- **Incidence** (cas pour 100 000 naissances):1984-2010

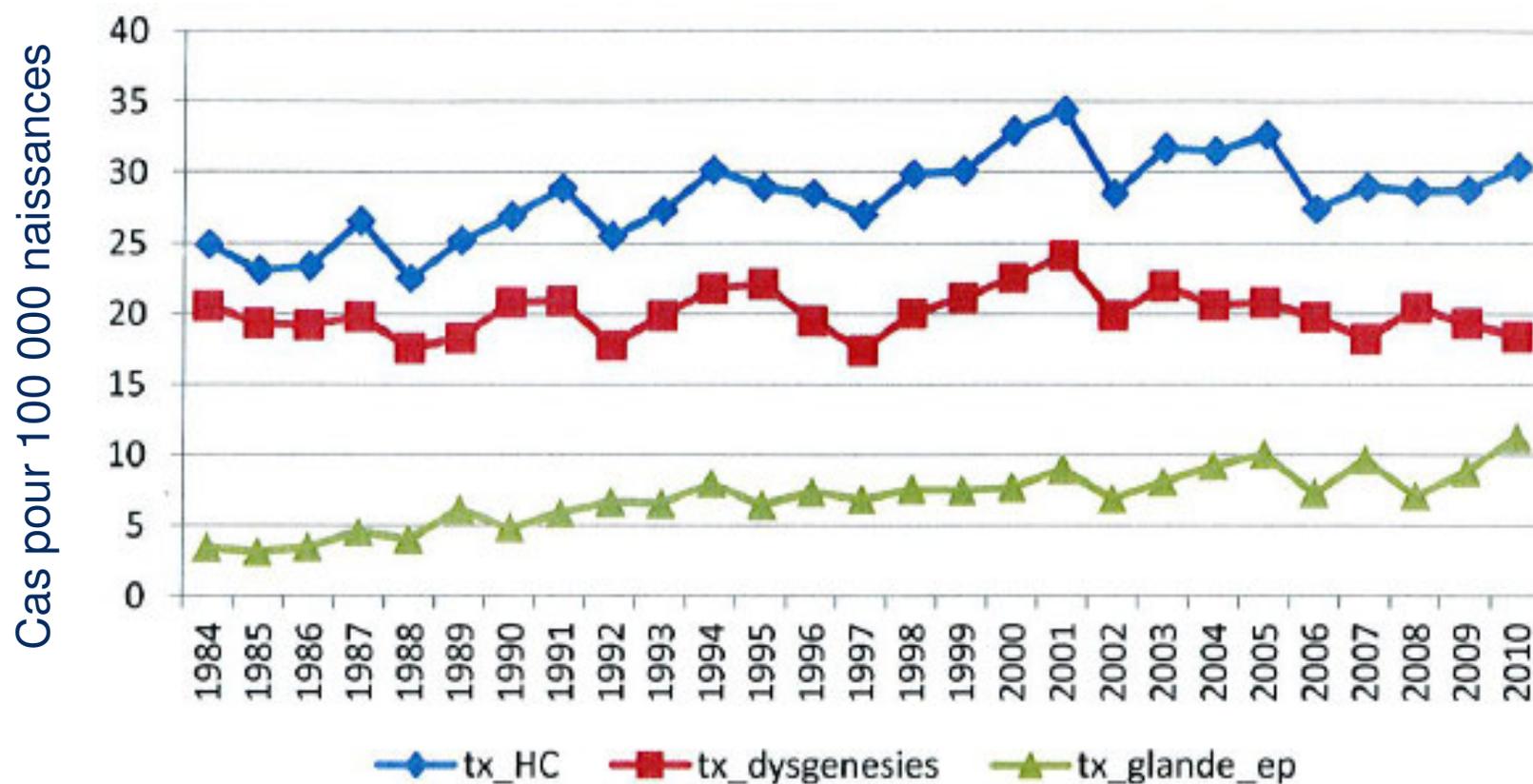
- **28,3** (1 cas/3 531 nouveau-nés testés) : **HC globale**
- **20,0** (1 cas/4 988 nouveau-nés testés): **Dysgénésie**
- **7,0** (1 cas/14 360 nouveau-nés testés): **Glande en Place**



Evolution temporelle de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale en France 1984-2010

## Résultats (2/6)

### Evolution annuelle incidence de 1984 à 2010



Global : +0,9% [ 0,5% ; 1,3% ];  $p = 0.0001$

Dysgénésie : +0,1% [-0,3% ; 0,5%];  $p = 0.5345$

Glande en Place : +3,4% [2,6% ; 4,2% ];  $p = 0.0001$



Evolution temporelle de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale en France 1984-2010

## Résultats (3/6)

### Evolution de l'incidence par période

Incidence pour 100 000

	Total	Dysgénésie	G en place
1984-1992	25.2	19.3	4.7
1993-2001	30.0	20.9	7.5
2002-2010	30.0	20.0	8.7

+8,5% NS

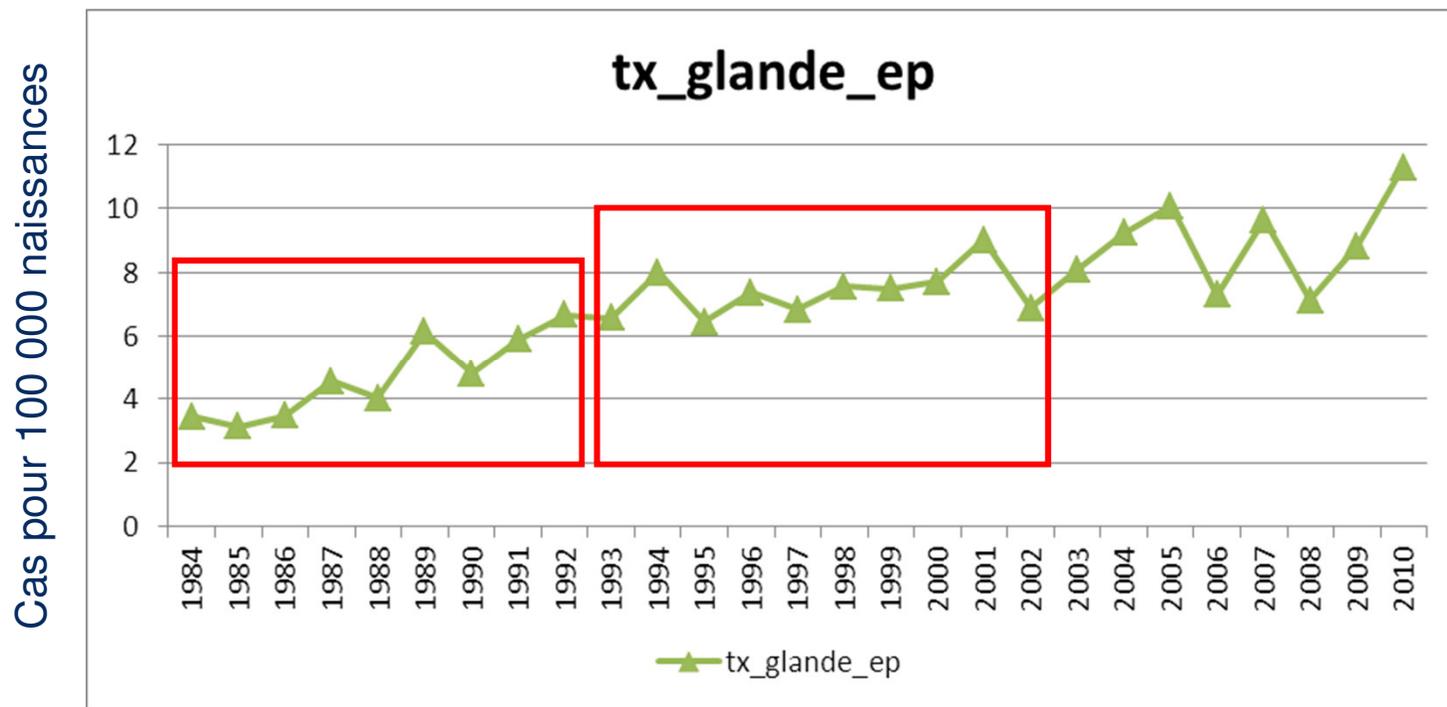
+34,4% [12,5% ; 60,4%];  
p = 0.0011



Evolution temporelle de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale en France 1984-2010

## Résultats (4/6)

### Augmentation incidence des Glandes en Place (ep)



Evolution annuelle 1984-1992

**+9,6%** [ 6,1% ; 13,3% ] ;  
**p < 0.0001**

Evolution annuelle 1993-2002

**+2,6%** [ 0,4% ; 4,8% ] ;  
**p = 0.0208**

Evolution annuelle 2002-2010

NS

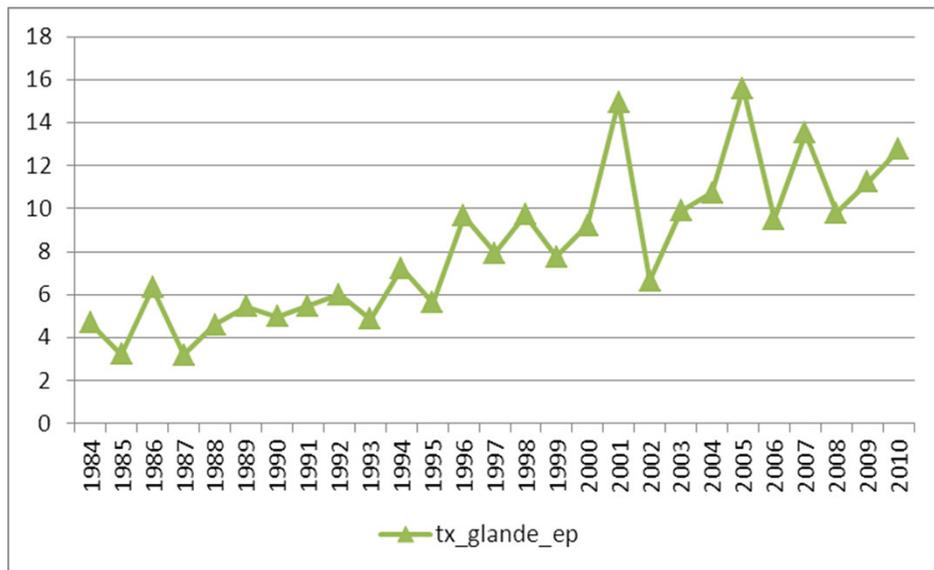


Evolution temporelle de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale en France 1984-2010

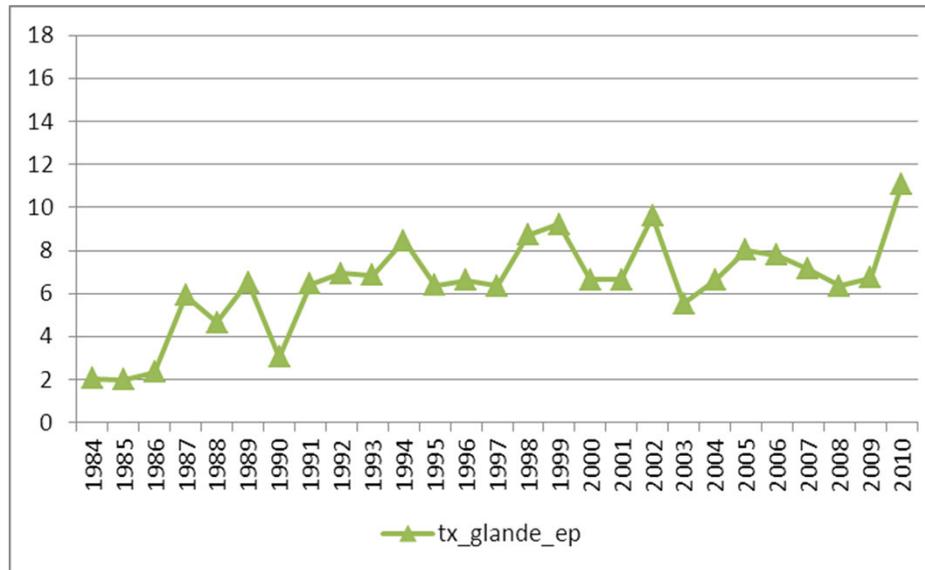
## Résultats (5/6)

Evolution annuelle et inter-périodes des Glandes en Place par technique

Technique RIA (n= 5 974 371 nouveau-nés testés)



Technique Delfia (n=7 139 110 nouveau-nés testés)



Evolution annuelle

+4,6% [3,3% ; 5,8%] ;  $p < 0.0001$

Evolution annuelle

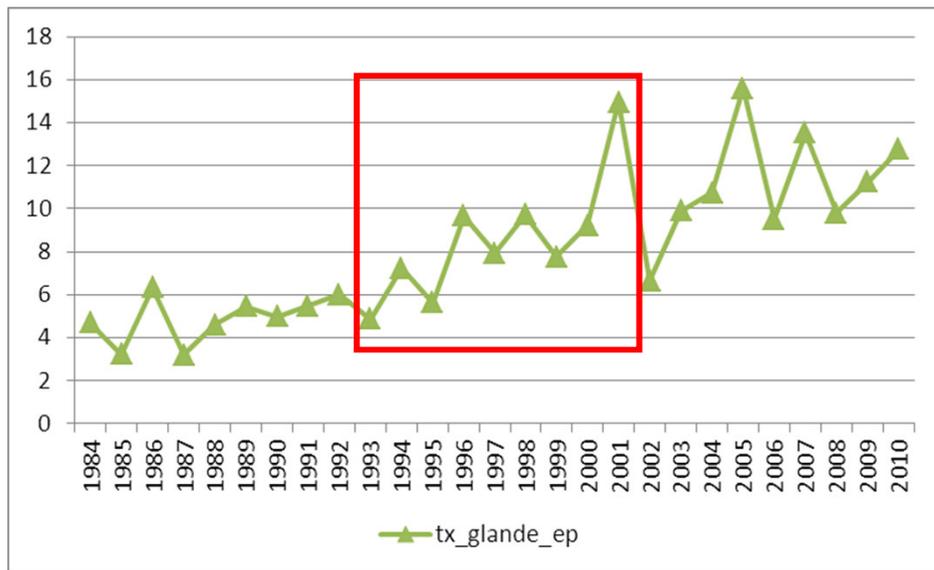
+2,9% [1,5% ; 4,3%] ;  $p < 0.0001$



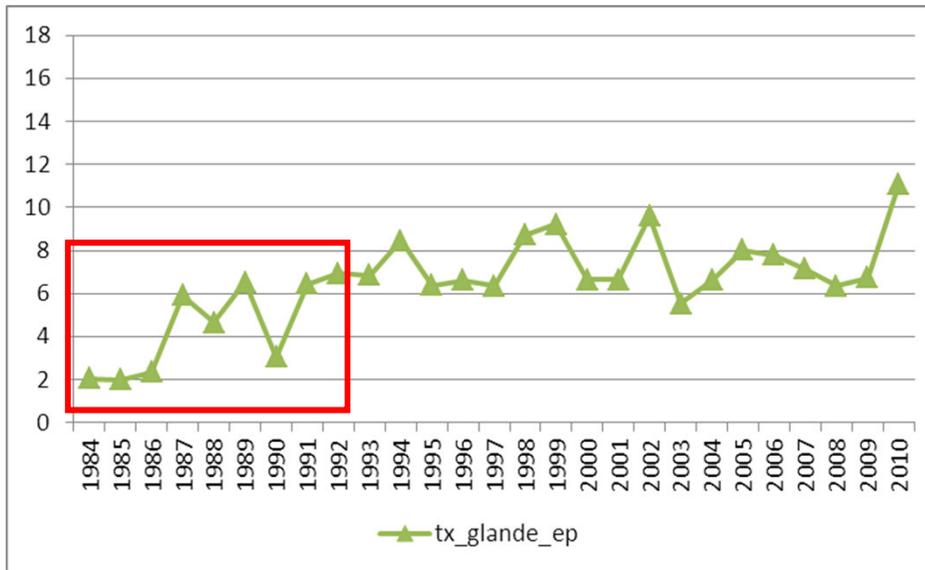
## Résultats (6/6)

### Evolution Incidence au sein de chaque période (Glandes en Place) par technique

Technique RIA (n= 5 974 371 nouveau-nés testés)



Technique Delfia (n=7 139 110 nouveau-nés testés)



Evolution annuelle 1984-1992  
+4,0% [-1,6% ; 10,0%] ; NS

Evolution annuelle 1993-2001  
+10,6% [4,7% ; 16,8%] ; p= 0.0003

Evolution annuelle 2002-2010  
+3,7% [-2,2% ; 10,1%] ; NS

Evolution annuelle 1984-1992  
+14,3% [4,3% ; 25,2%] ; p= 0.0041

Evolution annuelle 1993-2001  
+0,3%; NS

Evolution annuelle 2002-2010  
+1,9%; NS



Evolution temporelle de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale en France 1984-2010

## Synthèse de cette étude préliminaire

- augmentation de l'incidence de l'HC dépistée à la naissance
- cette augmentation porte uniquement sur les formes avec glande en place
- elle est observée principalement entre 1984 et 2002
- cette augmentation n'est pas similaire selon la technique utilisée
  - augmentation au cours de la **1<sup>ère</sup> période (1984-1992)** pour la technique **Delfia**
  - augmentation au cours de la **2<sup>ème</sup> période (1993-2001)** pour la technique **RIA**



# Evolution temporelle de l'incidence de l'HC en France 1984-2010

## Discussion

- Est-ce une véritable augmentation de l'incidence des HC?
  - Artefact du à **diminution du seuil de dépistage** ? (à priori non car l'étude porte sur le seuil TSH  $\geq 30$  qui est utilisé depuis 1982)
  - Biais inhérents aux **différences de techniques** et leur évolution au cours du temps? (évolution non parallèle dans les régions utilisant des techniques différentes)
  - Est-ce que c'est une **augmentation des HC transitoires**? (cf étude Italienne où 163/1676 des cas ont été requalifiés en HC transitoire)



Evolution temporelle de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale en France 1984-2010

## Perspectives

- Approfondir l'analyse :
  - **Analyse multivariée** ajustée sur les techniques de dépistage et les régions
  - Estimer la **proportion d'hypothyroïdie persistante** après l'âge de 2 ans :
    - ✓ Étude de cohorte ?
    - ✓ Analyse des bases de données de l'assurance maladie afin d'évaluer la proportion d'arrêt de traitement après l'âge de 2 ans?



Evolution temporelle de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale en France 1984-2010

**Merci de votre attention**