

partie 1 – 1000 jours



Nouveau-nés à terme affectés de T21 = NN-T21

T21 et thyroïde - introduction

Il existe deux périodes distinctes avec des problématiques spécifiques.

0- 2 ans :

dysfonction thyroïdienne :

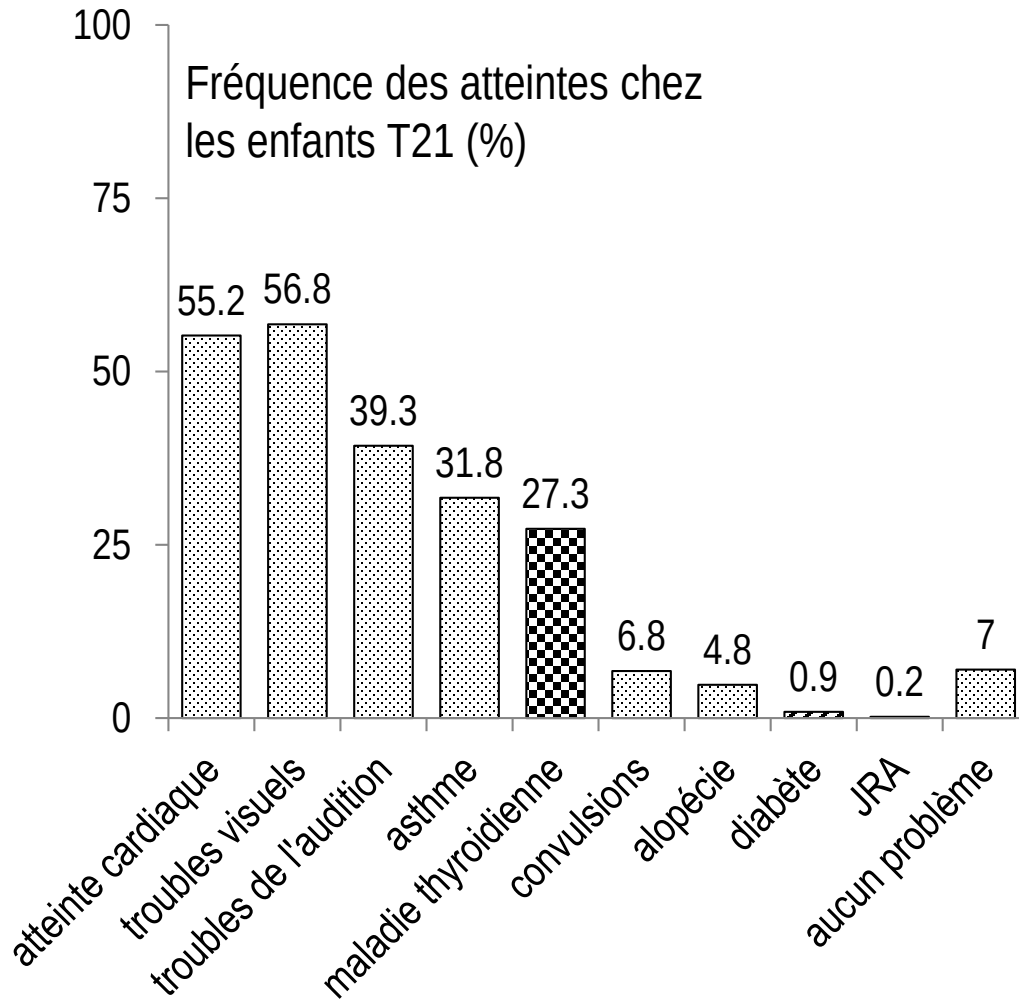
- définition et signification
- dépistage précoce
- traitement précoce

> 3 ans :

prise en charge spécifique des atteintes thyroïdiennes

T21 et thyroïde - introduction

Fréquence des atteintes chez les enfants T21 (%)



Les problèmes thyroïdiens touchent environ 1/3 des enfants T21.

Ils correspondent à des :

- anomalies périnatales
- hypothyroïdies subcliniques
- thyroïdites auto-immunes

développement de la thyroïde fœtale

- origine de la 4ème poche branchiale
- *7 sem. post-conception*
glande en position définitive, TSH détectable
- *12 sem. post-conception*
La thyroïde est efficace. TSH basse
- *20 (16-20)sem. post-conception*
Axe thyroïdarien efficace
- *20-30 sem. post-conception*
Stimulation de la glande, TSH ↗

période foétale

la fonction thyroïdienne de 13 fœtus T21, âgés de 20 à 32 semaines, a été étudiée par :

des dosages hormonaux

- TSH, T4libre

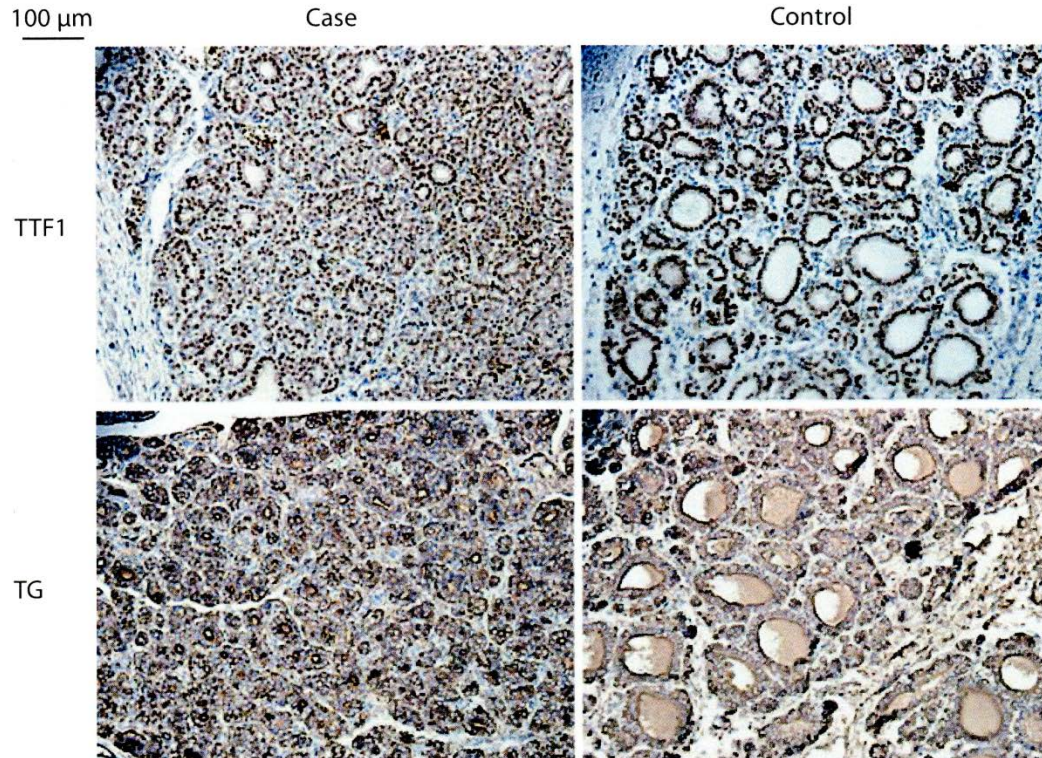
un US thyroïdien

- mesure du volume de la glande

des analyses immuno-histochimiques de la glande

- anticorps anti-thyroglobuline, anti-TG (taille et aspect des follicules)
- anticorps anti-thyroid transcription factor 1, anti-TTF1 (développement des thyrocytes)
- anticorps anti-T4 (quantité d'hormones)
- anticorps anti-Nkx2-1 (tissu interstitiel)

période foetale - histologie



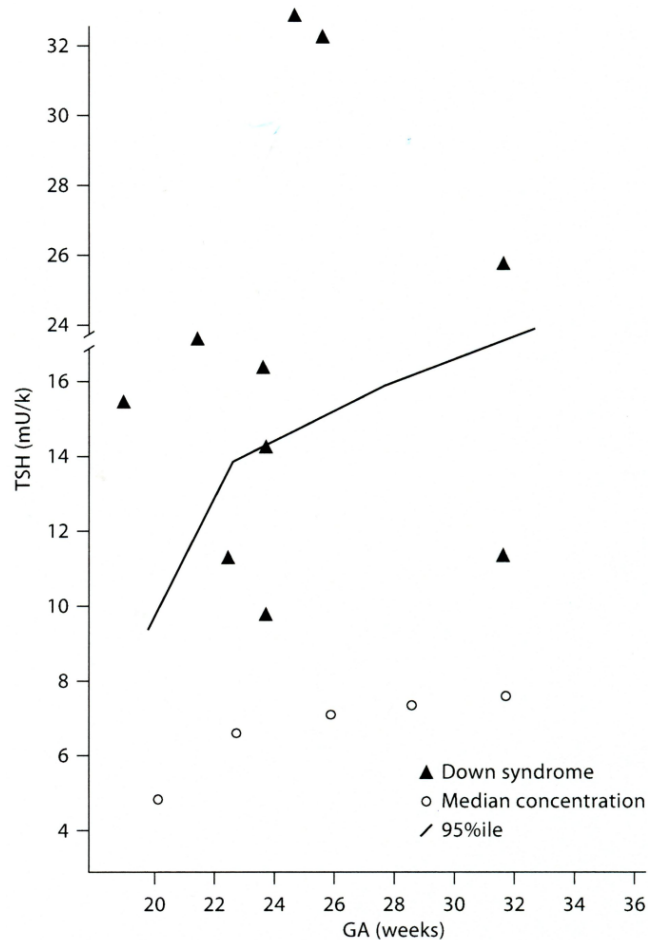
les follicules sont :

- plus petits (anti-TG)
- hétérogènes, les grands sont en périphérie (anti-TTF1)
- plus faiblement colorés par anti-T4 et Pax8

histologiquement Il s'agit d'une dysgénésie thyroïdienne qui se traduit par:

- un retard de maturation des thyrocytes (retard d'expression de TTF1)
- des follicules plus petits et de taille hétérogène

période foétale - hormones



La TSH est :

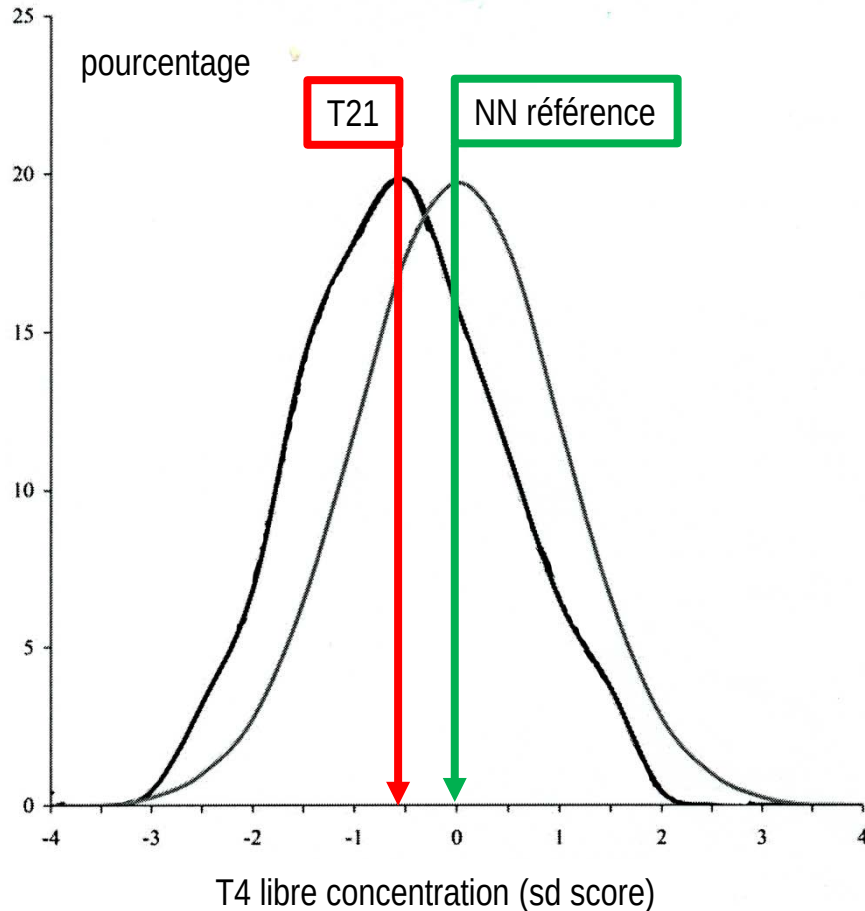
- élevée
- au-dessus de la médiane (Q3), dans tous les cas

La T4 libre est :

- en dessous de la médiane dans 11 / 13cas

les anomalies hormonales pourraient être expliquées par un retard de développement de la glande thyroïde.

période néonatale



	T4 libre sds	TSH mUI/l
NN-T21	- 0.5 (- 0.7 / - 0.4)	6.2 ± 6.9
NN CTRL	0	3.0 ± 3.5
	P<0.05	P< 0.05

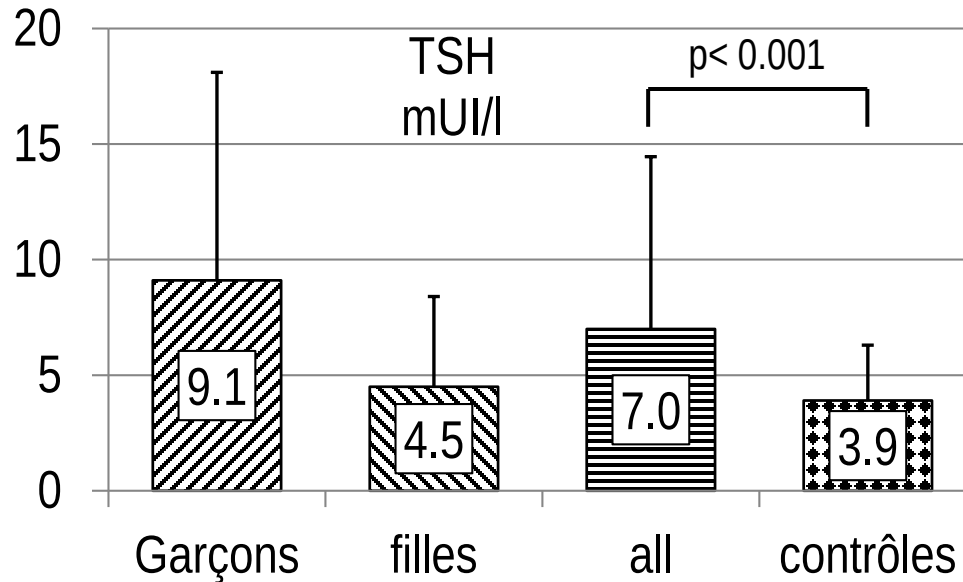
à la naissance les NN-T21 ont :

- une élévation significative de la TSH
- une T4 libre diminuée mais encore normale.
- une distribution de la T4 libre décalée vers la gauche.

dosage de T4 libre et TSH à 5 jours de vie (4-7) chez 217 NN-T21 et population contrôle

période néonatale

étude rétrospective de 68 NN-T21. TSH dosée sur le test de Guthrie (papier buvard)



la valeur moyenne de TSH des NN-T21 :

- est supérieure à celle des NN contrôles
- est plus élevée chez les garçons
- n'est pas prédictive d'une atteinte thyroïdienne dans l'enfance

hypothyroïdie congénitale «classique»

la fréquence des hypothyroïdies congénitales diagnostiquées représente :

1-3% dans les études rétrospectives

- pas de description

2.9% (4/137) dans l'étude rétrospective de Gruneiro, 2002

- 4 cas d'hypothyroïdie, glande en place (évalués par scintigraphie)

7.0% (10/145) dans l'étude prospective de Lughetti, 2014

- 6 cas d'agénésie thyroïdienne
- 2 cas d'ectopie thyroïdienne
- 2 cas d'hypoplasie thyroïdienne, glande en place

2.0 % (10/508) dans l'étude rétrospective de Pierce, 2017

- screening néonatal

3.5 % (10 / 287) dans l'étude prospective de Van Trotsenburg A, 2003

- 2 cas ont été diagnostiqués comme hypothyroïdie congénitale uniquement sur une base hormonale (scintigraphie ?)

lorsque elle est recherchée, la fréquence de l'hypothyroïdie congénitale est probablement supérieure à celle de la population normale (1:50 vs 1:2000*)

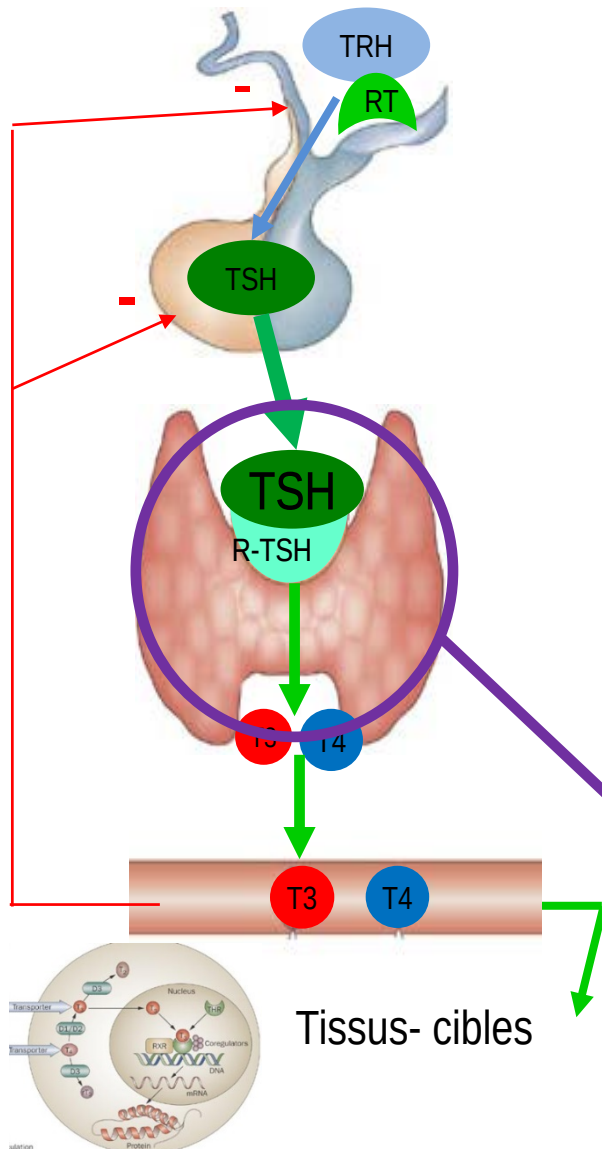
période néonatale

en période foetale:

- la glande thyroïde présente des anomalies des follicules (retard de maturation ou dysgénésie ?)
- la TSH est élevée
- les hormones thyroïdiennes sont variables

en période néonatale l'axe thyroïdote associée

- une TSH élevée
- des hormones thyroïdiennes (T4 I) normales mais significativement inférieures aux contrôles.



Une atteinte de la glande thyroïde est probable

données génétiques

Récepteur à TSH et protéine G α

TSHr polymorphism	Pro52Thr	Asp36His
DS children	16%	8%
General population	12%	5%

Analyse génétique de 12 enfants T21 avec une TSH élevée

- le polymorphisme du récepteur TSH n'est pas différent de la population normale.
- une mutation du gène TSH ou de la protéine G n'est pas impliquée dans l'anomalie de l'axe thyroïde.

la dysfonction de l'axe thyroïdien est probablement liée à une atteinte des gènes responsables de la croissance et du développement de la glande :

- PAX8 (Hermanns and al, 2014)
- Foxe1 (Kariyawasam and al, 2015)
- Surexpression du gène DYRK1A

0-6 mois

80 NN-T21 avec un Guthrie normal, ont été rappelés pour un dosage de TSH / T4 libre entre 3 et 120 jours de vie

		euthyroidie N =54	hypothyroïdie subclinique N = 14	hypothyroïdie à traiter N= 12
TSH (mUI/l)	médiane	5.6	14.0	22.2
	différence interquartile	6.9	7.3	10.7
	Min / Max	0.4 / 42.9	7.1 /41.4	3.3 / 216.5
T4 libre (pmol/l)	médiane	19.3	20.5	19.3
	différence interquartile	12.9	6.4	10
	Min / Max	10.3 / 29.6	12.8 / 24.4	16.7 / 23.2

0-6 mois

80 NN-T21 avec un Guthrie normal, ont été rappelés pour un dosage de TSH / T4 libre entre 3 et 120 jours de vie.

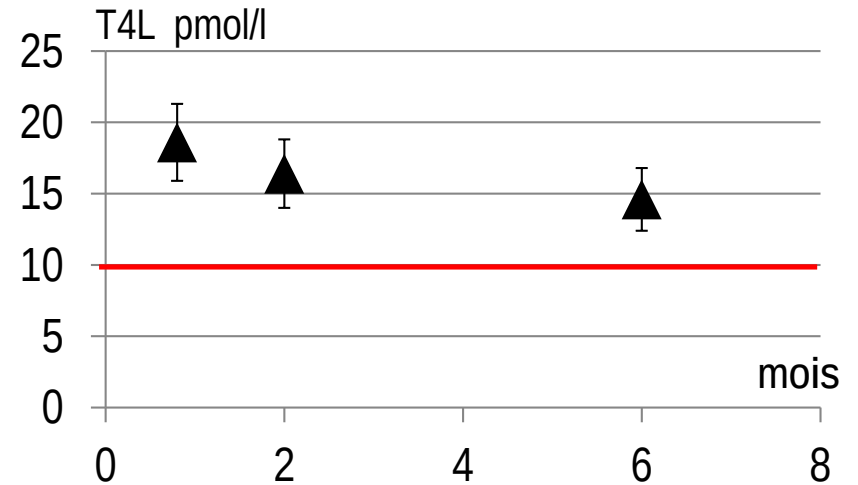
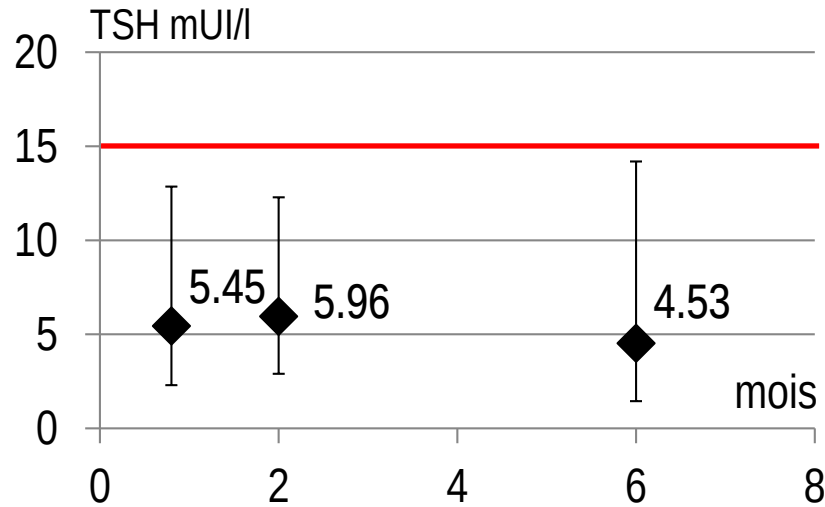
Sur la base de ces résultats 12 enfants ont été traités pour une hypothyroïdie. Il est étonnant de constater que la T4 libre demeure dans le domaine de la normalité. Critères qui ont conduit au traitement ?

Cette étude montre:

- l'absence de lien entre une atteinte thyroïdienne et une malformation cardiaque ou gastro-intestinale.
- une éventuelle apparition avant 6 mois d'une hypothyroïdie nécessitant un traitement.

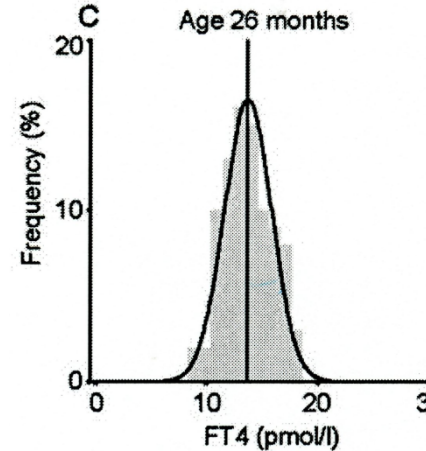
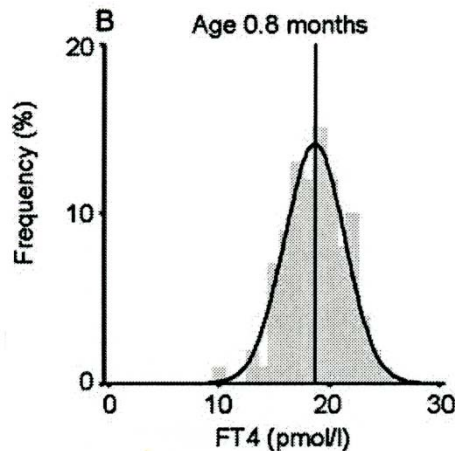
0-6 mois

évolution naturelle de 97 NN-T21 avec un screening néonatal normal



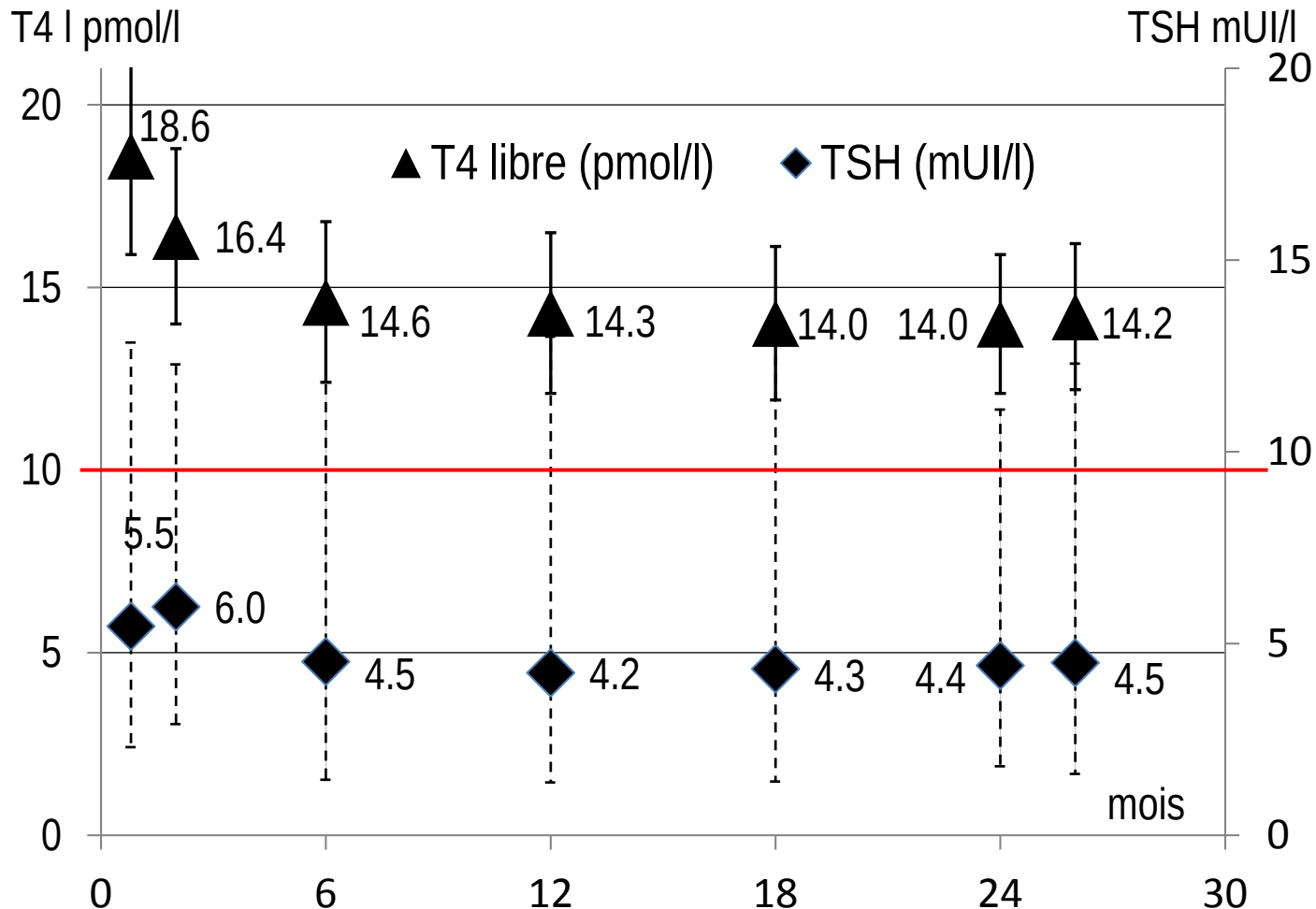
dans les premier 6 mois:

- la TSH reste stable
- la T4 I diminue légèrement mais encore normale



0-2 ans : évolution

Evolution naturelle de 97 NN -T21 avec un screening néonatal normal



van Trotsenburg P and al. Thyroid 16(7): 671- 680, 2006

0-5 ans : évolution

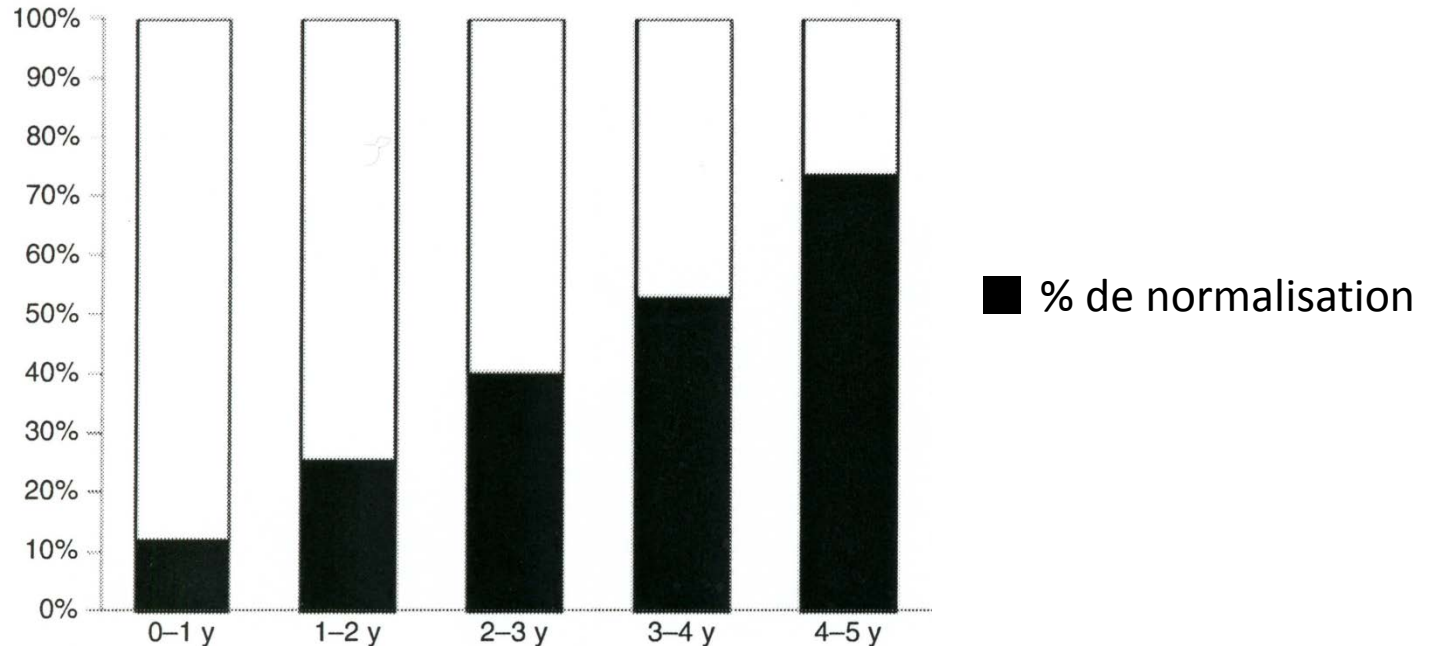
39 nourrissons T21 avec hypothyroïdie subclinique

Traitement : aucun. Anticorps : négatifs

âge : 2.4 ± 1.1 ans (0.3 – 4.9 ans)

TSH : 8.0 ± 2.0 mUI/l (4.2 -23.9 mUI/l)

T4 libre : 15.4 ± 6 pmol/l (11.5 – 21.8 pmol/l)



A l'âge de 5ans, 74% des enfants T21 ont normalisé leur fonction thyroïdienne.

6 mois - 5 ans : résumé

La littérature tend à démontrer que:

- les anomalies de l'axe thyroïdien évoluent généralement vers:
une normalisation
une persistance de hypothyroïdie subclinique
- hypothyroïdie vraie est inhabituelle au-delà de 6 mois
- l'apparition d'anticorps antithyroïdiens n'a pas d'impact sur l'évolution précoce de l'axe thyroïdien.

traitement précoce (< 2 ans)

Étude randomisée chez des NN – T21 avec screening néonatal normal :

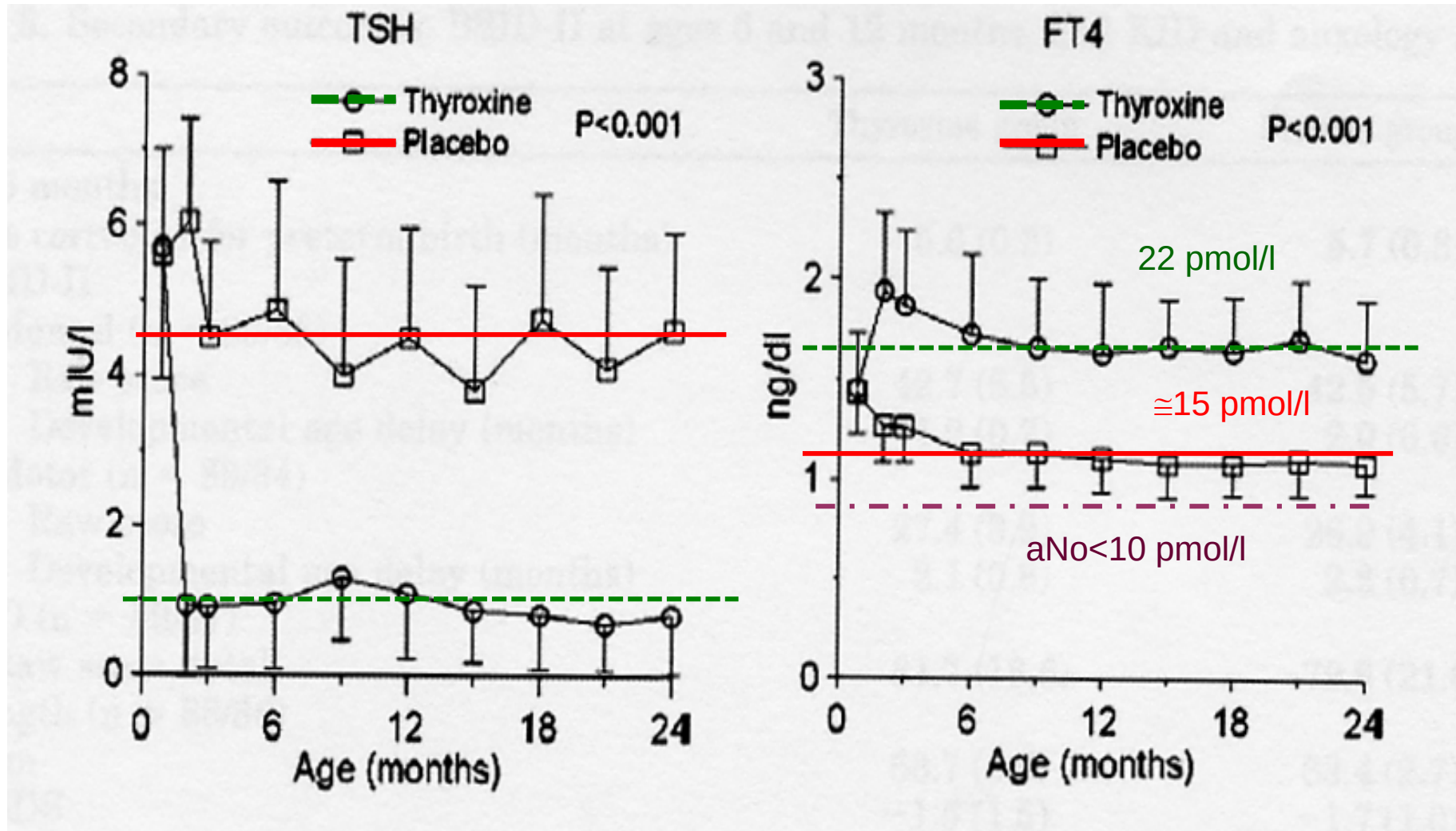
- 2 groupes :
 - groupe traité par L-Thyroxine 8 $\mu\text{g/kg.j}$ (n= 90)
 - groupe placebo (n= 91).
- les enfants sont suivis chaque 3 mois, jusqu'à 2 ans

évaluation du développement mental et développement moteur selon :

- Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II)
- Kent Infant Development Scale (KID)

traitement précoce (< 2 ans)

Evolution des valeurs biologiques.



traitement précoce (< 2 ans)

Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II)

A 24 mois après exclusion des enfants avec affections du SNC

	Groupe traité	Groupe placebo	Différence (g. placebo - g. traité)	
Retard à 24 mois	Δ mois	Δ mois	Moyenne (mois)	Intervalle de confiance (mois)
développement mental	$9.1 \pm 2.1^*$	$9.6 \pm 2.6^*$	- 0.8	-1.5 à - 0.1
développement moteur	$12.1 \pm 2.0^{**}$	$12.9 \pm 2.3^{**}$	- 0.8	-1.5 à - 0.2

*P< 0.03 , **P< 0.015

la différence moyenne de 25 jours (0.8 mois) est significative mais se trouve dans la marge d'erreur de la méthode d'évaluation

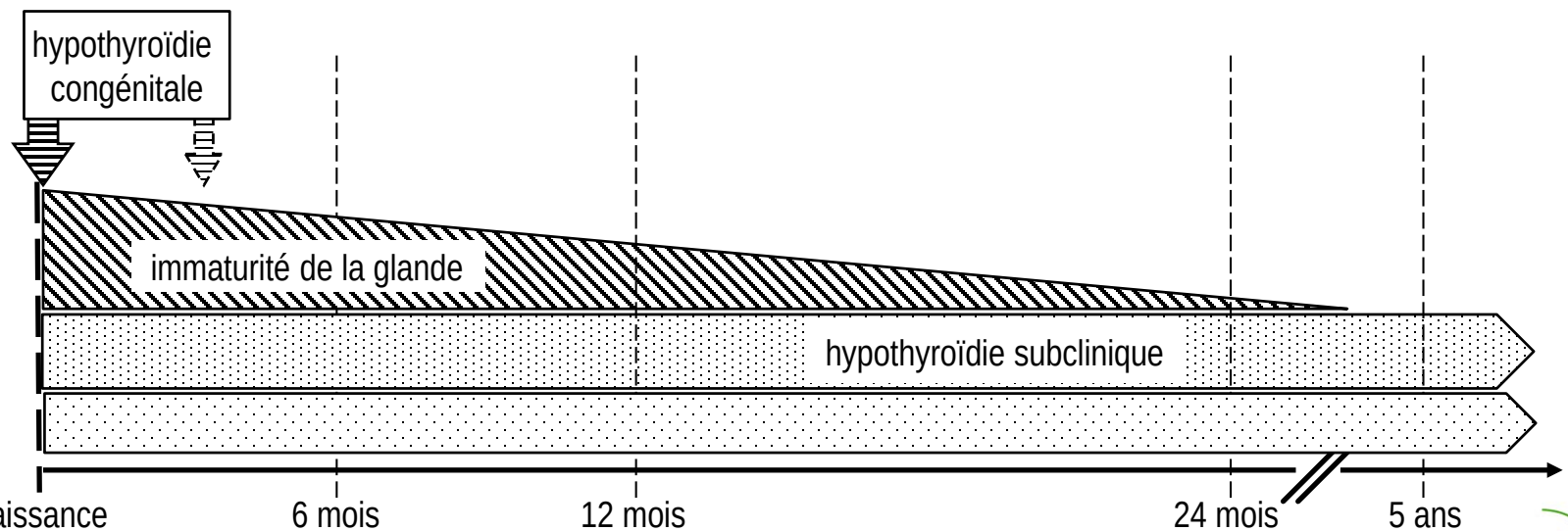
cette différence n'a vraisemblablement que peu de signification clinique

1000 jours - hypothèse

une dysgénésie de la glande thyroïdienne se traduit par une TSH anormale.

Elle peut expliquer les évolutions suivantes :

- naissance hypothyroïdie congénitale classique
- 3 mois hypothyroïdie congénitale d'apparition tardive
- 6 mois immaturité de la glande
- 5 ans normalisation de la glande immature
- > 5 ans hypothyroïdie subclinique



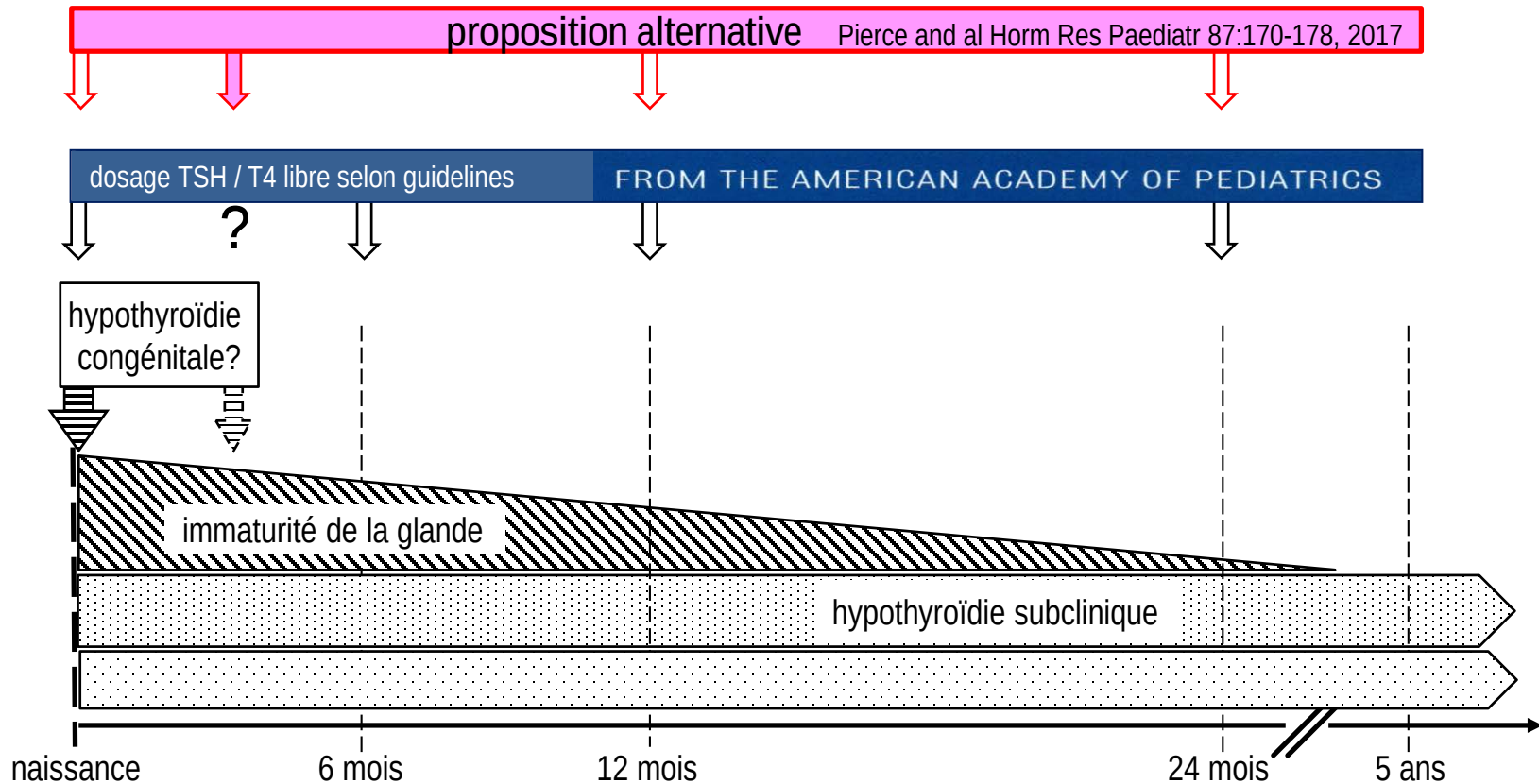
1000 jours - synthèse

- la glande thyroïde est dysgénésique, de taille variable plutôt petite (hypoplasie ?)
- le screening néonatal :
 - montre une TSH plus élevée
 - n'est pas prédictif de l'évolution de la TSH
- la possibilité (différée) d'une hypothyroïdie congénitale existe (> normal ?)
- l'évolution de la TSH se fait vers la normalisation ou la persistance d'une hypothyroïdie subclinique.
- le traitement précoce d'une hypothyroïdie subclinique n'a aucun impact clinique sur le développement psychomoteur et sur la croissance
- la présence d'anticorps (anti-TPO, anti-TG) peu se retrouver sans traduction avant l'âge de 5 ans.

T21 – suivi thyroïdien

Clinical Report—Health Supervision for Children With Down Syndrome

Marilyn J. Bull, MD, and the COMMITTEE ON GENETICS



1000 jours – suivi thyroïdien

Les guidelines:

- sont anciennes, 2001 et ne tiennent pas des récentes avancées
dysgénésie de la glande thyroïde
- posent la question de la fréquence des dosages
elle pourrait induire un retard diagnostic de quelques rares formes d'hypothyroïdie congénitale «tardive» avec un possible effet sur le développement psychomoteur
utilité de dosages récurrents dans une situation stable de dysgénésie de la glande ou évoluant vers la normalisation
- posent la question du type de dosages (TSH et/ou T4 libre)
la TSH seule ne permet pas de discriminer l'anomalie de base et une éventuelle hypothyroïdie. La T4 libre doit lui être associé

références

- 1.- Myrelid A, Jonsson B, Gutenberg C, von Döbeln, Annerèn G, Gustafsson J. Increased neonatal Thyrotropin in Down syndrome. *Acta Paediatr.* 98: 1010-1013, 2009.
- 2.- Roizen N, Magyar C, Kuschner E, Sulkes S, Druschel Ch, van Wijngaarden E, Rodgers L, Diehl A, Lowry R, Hyman S. A Community Cross-Sectional Survey of Medical Problems in 440 Children with Down syndrome in New York State. *J Pediatr.* 164: 871-5, 2014.
- 3.- Van Trotsenburg A, Vulsma H, van Santen H, Cheung W, de Wijlder J. Lower neonatal screening thyroxine concentrations in Down syndrome newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1512-1515, 2003.
- 4.- Erlichman I, Mimouni F, Relichman M, Schimmel M. Thyroxine-based screening for congenital hypothyroidism in neonates with Down syndrome. *J Pediatr.* 173: 165-168, 2016.
- 5.- Lavigne J, Sharr C, Elsharkawi I, Ozonoff A, Baumer N, Brasington C, Cannon S, Crissman B, Davidson E, Florez JC, Kishnani P, Lombardo A, Lyrly J, McDonough ME, Schwartz A, Berrier K, Sparks S, Stock-Guild K, Toler TL, Vellody K, Voelz L, Skotko BG. Thyroid dysfunction in patients with Down syndrome: Results from a multi-institutional registry study. *Am J Med Genet A.* 173(6): 1539-1545, 2017.
- 6.- Pudry IB, Singh N, Brown W, Vangala S, Devaskar U. Revisiting early hypothyroidism screening in infants with Down syndrome. *J Perinatol.* 34: 936-940, 2014.
- 7.- Van Trotsenburg P, Kempers M, Endert E, Tijssen J, de Vijlder J, Vulsma Th. Trisomy 21 Causes persistent congenital hypothyroidism presumably of thyroidal origin. *Thyroid* 16(7): 671- 680, 2006
- 8.- Toscano E, Pacileo G, Limongelli G, Verrengia M, Di Mita O, Di Maio S, Salerno M, Del Gudice E, Caniello B, Calabro R, Andria G. subclinical hypothyroidism and Down's syndrome ; studies on myocardial structure and function. *Arch Dis Child.* 88: 105-108, 2003.
- 9.- Wasniewska M, Aversa T, Salerno M, Corrias A, Messina F, Mussa A, Capalbo D, de Luca F, Valenzise M. Five-years prospective evaluation of thyroid function in girls with subclinical mild hypothyroidism of different etiology. *Eur J Endocrinol.* 173: 801-808, 2015
- 10.- Lughetti L, Predieri B, Bruzzi P, Predieri F, Vellani G, Madeo S, Garavelli L, Biagioni O, Bedogni G, Bozzola M. Ten year longitudinal study of thyroid function in children with Down's syndrome. *Horm Res Paediatr.* 82: 113-121, 2014.
- 11.- Van Trotsenburg A, Vulsma H, van Santen H, Cheung W, de Wijlder J. Lower neonatal screening thyroxine concentrations in Down syndrome newborns. *J Clin Endocrinol Metab.* 88: 1512-1515, 2003.
- 12.- Gruneiro de Papendieck L, Chiesa A, Bastida M, Alonso G, Finkielstain G, Heinrich J. Thyroid dysfunction and high thyroid stimulating hormone levels in children with Down's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 15: 1543-1548, 2002.

références

- 14.- Tonacchera M, A. Perri A, G. De Marco G, Agretti P, Montanelli L, Banco M, Corrias A, Bellone J, Tosi M, Vitti P, Martino E, Pinchera A, Chiovato L. TSH receptor and Gs α genetic analysis in children with Down's syndrome and subclinical hypothyroidism. *J. Endocrinol. Invest.* 26: 997-1000, 2003.
- 15.- Hermanns P, Shepered S, Mansor M, Schugla J, Jones J, Donaldson M, Pohlenz. A new mutation in the promoter region of PAX8 gene causes true congenital hypothyroidism with thyroid hypoplasia in girl with Down's syndrome. *Thyroid* 24(6): 939-944, 2014.
- 16.- Claret C, Goday a, Benaiges D, Chaillron J, Flores J, Hernandez E, Corretger J, Cano J. Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome. *Ped Res* 73(5): 674-678, 2013.
- 17.- Fernandez-Garcia J, Lopez-Medina, Berchid-Debdi J, Tinahones F. Resistance to thyroid hormone and Down syndrome: coincidental association or genetic linkage? *Thyroid* 22(9): 973-974, 2012
- 18.- Luton D, Azira E, Polak M, Carré A, Vuillard E, Delezoide A, Guibourdenché J. Thyroid function in fetuses with Down syndrome. *Horm Res Paediatr* 78: 88-93, 2012
- 19.- van Trotsenburg P, Vulsma Th, van Rozenburg-Marres S, van Baar A, Ridder J, Heymans H, Tijssen J, de Vijlder J. The Effect of Thyroxine Treatment Started in the Neonatal Period on Development and Growth of Two-Year-Old Down's syndrome Children: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 90:3304–3311, 2005.
- 20.- Bull M and the committee on Genetics. Clinical Report—Health Supervision for Children With Down Syndrome. *Pediatrics.* 128 (2): 393-406, 2011
- 21.- Meyerovitch J, Antebi F, Greenberg-Dotan S, Bar-Tal O, Hchberg Z. Hyperthyrotropinemia in untreated subjects with Down's syndrome aged 6 month to 64 years: a comparative analysis. *Arch Dis Child.* 97: 595-598, 2012
- 22.- Pierce M, LaFranchi S, Pinter J. Characterization of thyroid abnormalities in a large cohort of children with Down syndrome. *Horm Res Paediatr.* 87: 170-178, 2007
- 23.- Gibson and al. Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decade. *Arch Dis Child.* 90: 574-578, 2005.
- 24.- Tenenbaum A, Lebel E, Malkiel S, Abulibeh A, Zangen D. Euthyroid submedian free T4 and subclinical hypothyroidism may have a detrimental clinical effect in Down syndrome. *Horm Res Paediatr.* 78: 113-118, 2012.
- 25.- Zwaveling-Soonawala N, Witteveen E, Marchal J, Klouwer F, van Trotsenburg P. Early thyroxine treatment in Down syndrome and thyroid function later in life. *Eur J Endocrinol.* 176: 505-513, 2017.
- 26.- Martinez-Quintana E, Rodriguez-Gonzalez F. Follow-up of congenital heart disease patients with subclinical hypothyroidism. *Cardiol Young.* 25: 1111-1118, 2015.
- 27.- Aversa T, Salerno M, Radetti G, Faienza MF, Lughetti L, Corrias A, Predieri B, Mussa A, Mirabelli S, De Luca F, Waniewska. Peculiarities of presentation and evolution over time of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents with Down's syndrome *Hormones.* 14(3): 410-416, 2015.
- 28.- Zirilli G, Salzano G, Corcis D, Ventrici C, Candela G, Porcaro F. The association with Down's syndrome can affect phenotypic expression of Hashimoto's thyroiditis in childhood. *Acta Biomed.* 87(2): 132-135, 2016