

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**L'hypothyroïdie chez l'enfant trisomie 21, entité clinique méconnue ?
Etude rétrospective régionale entre 2005 et 2020**

Présentée et soutenue publiquement le 19 avril 2024 à 18h
au Pôle Formation
par **Morgane Le Néel**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jamal GHOU MID

Madame le Docteur Iva GUEORGUIEVA

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Thameur RAKZA

Table des matières

Table des matières	1
Sommaire des figures	3
Abréviations	5
Introduction	7
1. La Trisomie 21	7
1.1 Définition.....	7
1.2 Données épidémiologiques.....	8
1.3 Dépistage anténatal.....	9
1.7 Prise en charge multidisciplinaire.....	10
2. L'hypothyroïdie	11
2.1 Rappels physiologiques.....	11
2.2 Marqueurs de la fonction thyroïdienne.....	14
2.3 Dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale en population générale.	15
2.4 Conséquences cliniques de l'hypothyroïdie.....	15
2.5 Différents types d'hypothyroïdies dans la trisomie 21.....	16
2.1.1 Hypothyroïdie congénitale.....	16
2.1.2 Hypothyroïdie auto-immune.....	18
2.1.3 Hypothyroïdie fruste.....	19
3. Recommandations de surveillance biologique et de prise en charge thérapeutique	21
Matériels et méthode	23
1. Population étudiée	23
2. Données recueillies	24
3. Définitions	25
4. Objectifs	26
5. Statistiques	26
Résultats	28
1. Population de l'étude	28
2. Analyses descriptives de l'ensemble de la population d'enfants PT21	29
3. Analyses descriptives des 6 enfants PT21 avec hypothyroïdie congénitale	35
4. Analyses descriptives des 16 enfants PT21 avec hypothyroïdie acquise	39
5. Etude analytique	45
5.1 Objectif principal.....	45
5.2 Objectifs secondaires.....	45

Discussion	47
1. Lien entre TSH néonatale et hypothyroïdie acquise	47
2. Facteurs de risque foetaux et néonataux d'hypothyroïdie	47
3. Evolution de la croissance staturo-pondérale et du PC avec ou sans hypothyroïdie	49
4. Le suivi et la prise en charge de l'hypothyroïdie dans le NPDC	51
4.1 Hypothyroïdie congénitale.....	51
4.2 Hypothyroïdie acquise.....	54
5. Points forts et limites de l'étude	56
Conclusion	58
Références bibliographiques	59
Annexes	65
Remerciements	76

Sommaire des figures

Figure 1 : Diagramme de flux de la sélection des patients de l'étude.....	29
Figure 2 : Répartition des malformations congénitales et de la surdité chez l'ensemble du groupe PT21.....	31
Tableau 1 : Caractéristiques de l'ensemble des patients sélectionnés selon leur sexe.....	32
Figure 3 : Répartition des hypothyroïdies chez l'ensemble des patients sélectionnés.....	33
Tableau 2 : Croissance staturo-pondérale à 1 an, 3 ans et 5 ans et âge d'acquisition de la marche selon le sexe chez les enfants sans hypothyroïdie, avec hypothyroïdie acquise et avec hypothyroïdie congénitale.....	35
Tableau 3 : Caractéristiques des 6 patients avec HC et des 16 patients avec hypothyroïdie acquise.....	38
Tableau 4 : Bilans biologique et étiologique, traitement et malformations associées chez les 6 patients avec HC.....	39
Figure 4 : Répartition des malformations congénitales et de la surdité chez le groupe PT21 avec hypothyroïdie acquise.....	40
Tableau 5 : Bilans diagnostique et étiologique réalisé chez les 8 patients avec hypothyroïdie acquise.....	44
Annexe 1 : Caryotype standard d'une personne porteuse de trisomie 21 libre et homogène.....	65
Annexe 2 : Repères de développement normaux chez les PT21 comparés à la population générale.....	65

Annexe 3 : Prévalence en Europe de nouveaux-nés (vivants ou morts-nés après 20 semaines de grossesse) porteurs de T21 pour 10 000 naissances de 2005 à 2015.....	66
Annexe 4 : Arbre décisionnel du dépistage de la trisomie 21 entre 2009 et 2011....	66
Annexe 5 : Arbre décisionnel du dépistage de la trisomie depuis 2018.....	67
Annexe 6 : Étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	68
Annexe 7 : Les hormones thyroïdiennes T4 et T3 et leur métabolisation.....	68
Annexe 8 : Normes des hormones thyroïdiennes selon l'âge.....	69
Annexe 9 : Arbre décisionnel du dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale.....	69

Abréviations

AAP	American Academy of Pediatrics
ADN	Acide désoxyribonucléique
β HCG	Beta-gonadotrophine chorionique humaine
CAMSP	Centre d'Action Médico-Social Précoce
CAP	Canal artériel persistant
CAV	Canal atrioventriculaire
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIA	Communication interatriale
CIV	Communication interventriculaire
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CRDN	Centre Régional de Dépistage Néonatal
DAN	Diagnostic anténatal
DPNI	Diagnostic prénatal non-invasif
EUROCAT	European surveillance of congenital anomalies
ESE	European Society of Endocrinology
HC	Hypothyroïdie congénitale
HF	Hypothyroïdie fruste
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de masse corporel
IMG	Interruption médicale de grossesse
INSEE	Institut National de la Statistique et Études Economiques
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

Mb	Mégabase
NIS	Symporteur de l'iode et du sodium
NPDC	Nord-Pas-de-Calais
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAPPA	Protéine plasmatique placentaire de type A
PC	Périmètre crânien
PMI	Protection Maternelle et Infantile
PT21	Porteur de trisomie 21
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
SA	Semaine d'aménorrhée
SESSAD	Service d'Education Spéciale et de Soins À Domicile
T21	Trisomie 21
T3L	Triiodothyronine libre
T4L	Tétraiodothyronine libre
TBG	Thyroid binding globulin
Tg	Thyroglobuline
TPO	Thyroperoxydase
TRH	Thyrotropin releasing hormone
TSH	Thyroid stimulating hormone
VPP	Valeur prédictive positive

Introduction

1. La Trisomie 21

1.1 Définition

La trisomie 21 (T21) est une anomalie chromosomique se caractérisant par la présence d'une troisième copie totale ou partielle du chromosome 21. Dans 94 % des cas, le chromosome supplémentaire est indépendant et présent dans toutes les cellules de l'organisme (trisomie 21 libre et homogène), dû à une non-disjonction méiotique. Dans 4 % des cas, celui-ci est transloqué sur un autre chromosome par translocation robertsonienne (95 % des cas de translocation), les deux parents ayant un caryotype normal, ou par translocation réciproque (5 % des cas de translocation), héritée d'un des deux parents. Dans 2 % des cas la trisomie est en mosaïque et causée par une non-disjonction mitotique, avec coexistence de cellules à 46 chromosomes et de cellules à 47 chromosomes.⁽¹⁾ (*Annexe 1*)

Les 225 gènes environ, codant pour des protéines, portés par le bras long de cet autosome de 33,6 Mb, sont présents en excès et entraînent un déséquilibre de l'ensemble du fonctionnement de l'organisme. Certains gènes sont d'expression variable et sont responsables des différences phénotypiques. 1,26 % du génome porté par le chromosome 21 est constitué de séquences répétées polymorphiques, également responsables en partie de la variabilité d'expression phénotypique.⁽²⁾ La désignation "trisomie 21" a été proposée dans les années 1960 et nomme l'ensemble des manifestations physiques et biologiques qui en découle.⁽³⁾⁽⁴⁾

Le phénotype, d'expression très variable entre les individus, regroupe une dysmorphie caractéristique, des malformations congénitales non systématiques (cardiaques, digestives, ophtalmologiques...), des anomalies endocriniennes fréquentes (comme l'hypothyroïdie), une petite taille, une surdité de transmission ou

de perception, une prédisposition aux hémopathies et un retard global du neurodéveloppement avec déficience intellectuelle variable. (*Annexe 2*)

1.2 Données épidémiologiques

Le nombre de naissances vivantes en France en 2014 est de 781 167 selon l'INSEE. Dans la région du Nord-Pas-de-Calais, ancienne région qui forme aujourd'hui avec la Picardie la région Hauts-de-France, ce chiffre s'élève à 54 732 (35 923 dans le Nord et 18 809 dans le Pas-de-Calais).⁽⁵⁾ L'hôpital Jeanne de Flandre du CHU de Lille, la plus grande maternité de France, accueille près de 5 600 nouveau-nés par an.

Le nombre de nouveau-nés, vivants ou mort-nés PT21 n'est pas connu pour la France entière. Cependant, des estimations nationales de la prévalence peuvent être obtenues par projection à partir des données des registres français de malformations congénitales qui couvrent 22 % des naissances en France et intègrent les maternités de 19 départements (le NPDC n'en fait pas partie). Les données produites par ces recueils sont intégrées dans EUROCAT, réseau de registres réparti dans 21 pays qui a pour but la surveillance épidémiologique de maladies congénitales, dont la trisomie 21, au sein de l'Europe.

Selon l'Institut de Veille Sanitaire, coordonnateur de ce projet européen, on estime à 2 370 le nombre de cas de trisomie 21 (nés vivants + morts nés) diagnostiqués en France en 2014.⁽⁶⁾ Sur la période 2011-2012, l'incidence de trisomie 21 était de 27,3 grossesses sur 10 000 et de 6,6 naissances vivantes sur 10 000, c'est à dire d'environ 25 % de nés vivants pour 75 % de morts nés.⁽¹⁾ (*Annexe 3*)

1.3 Dépistage anténatal

Depuis 1997, lors de chaque grossesse, les couples se voient proposer le dépistage foetal de trisomie 21. L'arrêté du 23 juin 2009 fixe les règles de bonnes pratiques de ce dépistage. On estime un risque par le calcul du risque combiné qui associe âge maternel, mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre (entre 11 SA et 13 SA+6 jours) et marqueurs sériques maternels (β HCG et PAPP A au 1^{er} trimestre). En cas de grossesse de diagnostic tardif, ce risque se calcule avec l'âge maternel et les marqueurs sériques du 2^{ème} trimestre (entre 14 SA et 17 SA+6 jours). En effet, la prévalence à la naissance augmente avec l'âge maternel : 1/1500 à 20 ans, 1/900 à 30 ans, 1/250 à 38 ans et 1/100 à 40 ans.⁽¹⁾

A partir de 2009, si ce risque combiné était supérieur à 1/250, un prélèvement invasif était proposé, soit par biopsie de trophoblastes dès 11 semaines de grossesse, soit par amniocentèse à partir de 15 semaines de grossesse, avec réalisation du caryotype foetal. Le taux de faux positifs était de 5 % et la sensibilité de 90 %.⁽⁷⁾ L'introduction du risque combiné permit alors une diminution de la fréquence de positivité des tests de dépistage de 8,8 % à 4,1 %, avec moins de prélèvements invasifs, ainsi qu'une augmentation de la fréquence de diagnostics prénatals après dépistage positif (VPP) entre 2009 et 2012 de 1,3 % à 4 %.⁽⁸⁾ (*Annexe 4*)

Enfin, l'arrêté du 14 décembre 2018 introduit dans la pratique courante la réalisation d'un diagnostic prénatal non invasif (DPNI) par test "ADN libre circulant" (ADNlcT21) si le risque combiné est compris entre 1/1000 et 1/51. Ce test recherche une surreprésentation statistique du nombre de copies du chromosome 21 au sein de l'ADN libre circulant foetal dans le sang maternel. Si ce test revient en faveur d'une trisomie 21, un caryotype foetal par méthode invasive est alors suggéré. Le DPNI a une sensibilité de 99 %. Il peut permettre d'éviter une perte foetale estimée entre 0,5

et 1 % en cas de diagnostic invasif. Si le risque combiné revient supérieur ou égal à 1/50 un caryotype foetal est d'emblée proposé. En cas de confirmation diagnostique, le couple a le choix de poursuivre ou d'interrompre la grossesse par l'intermédiaire du CPDPN régional. (Annexe 5)

En cas d'anomalie échographique lors du suivi de la grossesse comme une clarté nucale augmentée au premier trimestre ou une cardiopathie au deuxième trimestre, un caryotype foetal est directement conseillé.

Cette stratégie de dépistage aurait fait diminuer le nombre de naissances vivantes d'enfants PT21. Une augmentation de 46 % du taux de dépistage est observée entre 2009 et 2013, tout en sachant que l'âge moyen à la maternité a également augmenté sur la même période.⁽¹⁾ Au cours de la période 2011-2015, une diminution de 54% du nombre d'enfants nés vivants PT21 serait observée en Europe. Ce chiffre s'élèverait à 68% en France. L'incidence annuelle en Europe entre 2011 et 2015 de ce syndrome est estimée à 10,1/10 000 naissances vivantes avec le dépistage combiné, sans ce dernier elle serait de 21,7/10 000.⁽⁹⁾

1.7 Prise en charge multidisciplinaire

L'accompagnement des PT21 est global et repose sur une coopération pluridisciplinaire entre les parents et les différents professionnels médicaux, paramédicaux et sociaux spécialisés dans l'accompagnement du handicap et si possible de la trisomie 21. Un médecin référent de l'enfant qui coordonne et oriente le parcours de soins est indispensable. Il peut s'agir du médecin traitant, d'un médecin spécialiste du centre hospitalier de proximité de la famille ou du CHU ou du médecin référent du centre d'action médico-social précoce (CAMSP). Le suivi du développement de l'enfant est nécessaire dès ses premiers mois de vie afin d'orienter les prises en charge et rééducations. Le CAMSP du secteur de l'enfant

joue ce rôle dès la première année en rassemblant au sein de la même structure le suivi médical général et les soins paramédicaux. Un SESSAD prend le relais après l'âge de 6 ans. Sur le plan médical, le suivi spécialisé dépend des atteintes de l'enfant. Il est fréquemment organisé en partie au sein d'un CHU dans le cadre notamment de la prise en charge de malformations congénitales.

Les soins paramédicaux font partie du quotidien de ces enfants pour soutenir leur développement. La kinésithérapie et la psychomotricité devraient être débutées précocement, dès 3 mois, afin d'améliorer la force musculaire, l'endurance, la construction du schéma corporel, l'équilibre et la coordination. L'orthophonie est indispensable très tôt dans la prise en charge en apprenant à l'enfant une communication alternative augmentée afin de le stimuler et de favoriser un échange non verbal avec son entourage.

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de la trisomie 21 est un document de référence accessible pour le médecin traitant et les différents spécialistes concernés pour un suivi et une prise en charge optimaux.⁽¹⁰⁾

2. L'hypothyroïdie

2.1 Rappels physiologiques

Le tissu thyroïdien se développe dès la 3^{ème} semaine de grossesse à partir de l'endoderme du plancher du pharynx primitif. Cette ébauche thyroïdienne migre à la 7^{ème} semaine de grossesse en avant de l'intestin primitif au niveau pharyngien sous la forme d'un diverticule médian rapidement bilobé. Elle reste rattachée à l'intestin par le canal thyroglosse. Sa migration jusqu'à la partie basse du cou s'achève vers le 7^{ème} mois de grossesse. L'embryogenèse de la glande thyroïde est concomitante de celle du cœur et des oreilles, ce qui expliquerait l'association fréquente de

cardiopathie et de surdité à une dysgénésie thyroïdienne. Puis, les dimensions des lobes thyroïdiens et le volume de la glande varient en fonction de l'âge du sujet.

Au sein de la glande thyroïde, les follicules, où s'effectuent la synthèse et le stockage des hormones thyroïdiennes, se constituent progressivement à partir du 3^{ème} mois de grossesse. Jusqu'alors, les besoins en hormones thyroïdiennes indispensables au développement du fœtus (notamment des structures fines cérébrales et cochléo-vestibulaires)   taient assurés par leur transfert materno-foetal placentaire. Le rétrocontrôle hypothalamo-hypophysaire commence dès le deuxième trimestre pour n'être mature qu'au terme de la grossesse.

Il existe différents gènes codant des facteurs de transcription : *TITF1*, *TITF2* et *PAX8*, responsables de la migration et de la différenciation de la glande puis de la production hormonale. D'autres gènes interviennent dans le développement du follicule thyroïdien : g  ne du récepteur de TSH (RTSH), du symporteur de l'iodure (NIS), de la thyroglobuline (Tg), de la thyrop  roxydase (TPO), du transporteur d'oxygène (THOX ou DUOX), de la pendrine (PDS).

Histologiquement, la glande thyroïde est constituée de follicules. Une assise unicellulaire de thyrocytes, siège du captage de l'iode et de la synthèse hormonale, entoure la colloïde où sont stockées les hormones thyroïdiennes.

Physiologiquement, les hormones thyroïdiennes sont des iodothyronines. L'iode en est l'élément majeur, constituant 70 % du poids de l'hormone. Il s'associe à la thyronine, un dérivé de la tyrosine. Le captage de l'iode s'effectue contre un gradient de concentration et électrochimique grâce au symporteur de l'iode et du sodium. Au sein de la cellule vésiculaire, l'iode I⁻ est oxydé grâce aux p  roxydases (THOX ou DUOX) et alors immédiatement organifié sous forme de mono- et di-iodotyrosine. Le couplage oxydatif des iodotyrosines permet la formation des iodothyronines :

tétraiodothyronine ou T4 (forme de stockage), et en moindre quantité 3-5-3'-triiodothyronine ou T3, la forme active des hormones thyroïdiennes. La TPO catalyse ces réactions et constitue l'enzyme clé de la biosynthèse hormonale. Celle-ci s'effectue au pôle apical de la cellule au contact de la thyroglobuline qui constitue un lieu de synthèse et de réserve des hormones thyroïdiennes. (*Annexe 6*) Dans le sang circulant, les hormones thyroïdiennes sont fixées à des protéines de transport : TBG (thyroid binding globulin), TBPA (ou transthyréline, qui ne lie que la T4), et albumine. Seuls 0,03 % de la T4 et 0,3 % de la T3 sont libres dans le plasma et responsables de l'activité hormonale. La totalité de la T4 circulante provient d'une sécrétion directe par la thyroïde. En revanche, seuls 20 % de la T3 sont issus de la thyroïde. La majorité de la production de T3 est issue de la désiodation périphérique de T4 par la déiodase de type 2 au niveau du foie, du rein, du muscle et du cerveau. Le zinc est un cofacteur de cette enzyme. Cette métabolisation périphérique constitue un processus d'activation, tandis que la T3 peut s'inactiver en rT3 ou T3 inverse (3-3'-5'-triiodothyronine). (*Annexe 7*)

La production d'hormones thyroïdiennes est sous la dépendance de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus produit de la TRH qui stimule la production de la TSH par l'hypophyse antérieure. Elle possède un effet trophique sur le développement de la thyroïde ainsi qu'un effet stimulant sur la production hormonale. Les hormones thyroïdiennes rétrocontrôlent négativement la production de TRH, de TSH, et aussi directement l'activité thyroïdienne. L'iode constitue aussi un facteur de contrôle de la production hormonale et de la trophicité de la glande thyroïde. Ainsi, l'effet de Wolff-Chaikoff correspond au mécanisme homéostatique du blocage de la synthèse des hormones thyroïdiennes en réponse à une surcharge

systemique aiguë en iode (par injection intraveineuse de produits de contraste iodés ou désinfection cutanée par exemple).⁽¹¹⁾

2.2 Marqueurs de la fonction thyroïdienne

La T4 totale constitue un excellent reflet de la production thyroïdienne. Sa concentration dépend du taux très variable de TBG. On évalue donc plutôt sa forme libre, la T4L. La T3 totale et la T3 libre apparaissent surtout comme des reflets de la production périphérique et constituent un indicateur médiocre de l'activité de la glande elle-même. La sécrétion de TSH est très sensible aux variations du taux de T4L et sa valeur peut augmenter avant même que le chiffre de T4L soit considéré comme anormal. Ainsi, la dysfonction thyroïdienne peut être évaluée par le dosage concomitant de la TSH et de la T4L afin d'évaluer son caractère central ou périphérique. En cas d'hypothyroïdie primaire ou périphérique, le taux de TSH augmente afin de stimuler la production de T4L. L'hypothyroïdie est vraie si l'augmentation de la TSH ne suffit pas à normaliser le taux de T4L. En revanche, l'hypothyroïdie est fruste (ou compensée) si le taux de T4L est corrigé grâce à une augmentation significative de la TSH.

La valeur de la thyroglobuline circulante est proportionnelle au volume thyroïdien et au taux de TSH. Une valeur indétectable est en faveur d'une athyréose tandis qu'une valeur normale ou accrue signerait une ectopie ou une dyshormonogénèse.⁽¹¹⁾

Les normes de taux en hormones thyroïdiennes dépendent de l'âge de l'enfant. (*Annexe 8*)

2.3 Dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale en population générale

Le dépistage néonatal de maladies rares mais à forte morbi-mortalité pour lesquelles il existe un traitement précoce et efficace, dont l'hypothyroïdie congénitale (HC), s'est mis en place dans les pays développés à partir des années 1970. Cette méthode a permis une forte diminution de la prévalence du déficit sévère en hormones thyroïdiennes.⁽¹²⁾

En France, le test de "Guthrie" a été instauré en 1972. Il comprend le dépistage de l'HC depuis 1978. Pour chaque région, le centre régional de dépistage néonatal (CRDN) rattaché à un CHU, Lille pour les Hauts-de-France, récupère les résultats des examens biologiques de l'échantillon sanguin prélevé sur papier buvard. Ce prélèvement s'effectue à partir de 48 heures de vie, car physiologiquement le taux de TSH (en mUI/L) augmente les premiers jours, et jusqu'à 72 heures de vie.

La plupart des pays dans le monde utilisent la même stratégie avec en première intention le dosage de la TSH. Doser cette hormone permet de dépister les cas d'HC périphérique. En revanche, cette méthode ne permet théoriquement pas de dépister une HC centrale avec une concentration sanguine de TSH pouvant être normale ou basse. (*Annexe 9*)

2.4 Conséquences cliniques de l'hypothyroïdie

Les hormones thyroïdiennes ont pour effet d'augmenter le métabolisme de base, en excès elles entraînent un catabolisme. Le développement de nombreux tissus foetaux puis néonataux, en particulier cérébraux (maturation neurologique, myélinisation) et osseux, en dépendent. En cas de carence, le fœtus peut ainsi présenter un retard de croissance intra-utérin avec un défaut de développement des points d'ossification. Ensuite chez l'enfant, il en résulte un retard de croissance

staturale et des acquisitions psychomotrices. L'HC est la première cause de déficience intellectuelle évitable. Les formes sévères d'HC avec hypothyroïdie anténatale et retard de maturation squelettique engendreraient des anomalies morphologiques corticales et hippocampiques responsables d'une atteinte de la mémoire, du langage, des fonctions visuo spatiales et sensorimotrices. Même en cas de supplémentation optimale, un suivi du développement psychomoteur, des apprentissages et du comportement, est indispensable.⁽¹³⁾

Ainsi, il est primordial de reconnaître les symptômes et signes cliniques en faveur d'une hypothyroïdie. Cependant, le repérage de ces signes est difficile car ils sont aspécifiques et caractéristiques pour certains du spectre de la trisomie 21 elle-même. Il pourrait s'agir d'une constipation chronique, d'une peau sèche, d'une fatigabilité, d'un retard de croissance statural, d'une prise de poids, d'un retard de développement global pour ne citer que quelques exemples. Il serait donc indiqué un dépistage biologique régulier systématique.

Un bilan audiométrique régulier doit être réalisé car les hormones thyroïdiennes ont un rôle dans le développement cochléaire. 10 % des enfants, soit 3 fois plus que la population générale, présenteraient une surdité neurosensorielle légère à modérée malgré une bonne supplémentation, en particulier si l'HC est sévère.⁽¹⁴⁾

2.5 Différents types d'hypothyroïdies dans la trisomie 21

2.1.1 Hypothyroïdie congénitale

Dans la population générale, l'HC touche 1 nouveau-né sur 2000 à 4000 en Europe.⁽¹²⁾ La prévalence chez les filles serait 2 fois plus élevée que les garçons.⁽¹⁵⁾ Cette fréquence serait multipliée par 28 à 35 chez les PT21, soit 1 à 12 % des PT21 selon les études.⁽¹⁶⁾ L'incidence aurait augmenté grâce à la détection par le dépistage néonatal des formes légères, transitoires, avec glande en place.⁽¹⁷⁾

En population générale, une HC permanente peut être primaire soit par dysgénésie thyroïdienne dans 80 % des cas d'HC primaire (ectopie le plus souvent par défaut de migration embryonnaire, notamment en topographie sublinguale, ou par agénésie ou hypoplasie par défaut de différenciation embryonnaire) soit par dyshormogénèse avec ou sans trouble de l'organification des iodures. La dyshormogénèse est le plus souvent sporadique mais dans certains cas peut se révéler familiale avec altération de gènes codant pour la thyroglobuline ou la thyroperoxydase. Dans de plus rares cas, l'HC peut être centrale ou secondaire par atteinte de l'axe hypothalamo-pituitaire.⁽¹⁸⁾

Différentes hypothèses ont été avancées afin d'expliquer la majoration de l'incidence de l'HC chez les PT21. Il existerait un défaut de migration et de différenciation des cellules thyroïdiennes lors de l'embryogénèse et un défaut de croissance de la glande thyroïdienne, aboutissant à une hypoplasie ou agénésie thyroïdienne.⁽¹⁹⁾ Une cause probable de dysgénésie thyroïdienne chez les PT21 serait la surexpression du gène *DYRK1A* par la présence de trois copies du chromosome 21.⁽²⁰⁾ La glande est le plus souvent en place avec hypoplasie relative.⁽²¹⁾

Une carence maternelle en iode ou un excès d'iode par utilisation de produits iodés (antiseptique, produit de contraste) chez le nouveau-né par effet de Wolff-Chaikoff, des auto-anticorps antithyroïdiens maternels ou la prise d'un traitement thyrostatique pour hyperthyroïdie pendant la grossesse peuvent être la cause d'une forme transitoire légère.

10% des HC présenteraient d'autres anomalies congénitales contre 3% dans la population générale.⁽²²⁾ Les malformations les plus communes sont cardiaques (sténose de l'artère pulmonaire, CIV, CIA), rénales, urogénitales, des anomalies du tube neural et des dysplasies de hanche.^{(23) (24)} Enfin, les PT21 avec HC seraient

aussi plus à risque d'être porteur d'autres malformations congénitales en particulier cardiaques ou digestives.⁽²⁵⁾

Selon la cause, le déficit en hormones thyroïdiennes peut varier de léger (T4L supérieure à 10 pmol/L), modéré (T4L comprise entre 5 et 10 pmol/L) à sévère (T4L inférieure à 5 pmol/L). Chez les PT21, l'HC est le plus souvent modérée voire fruste avec une TSH ne dépassant pas 10 mUI/L et une T4L le plus souvent dans les normes pour l'âge. Le taux de TSH néonatal serait plus élevé que dans la population générale, mesuré à 7 +/- 7,45 mUI/L chez les PT21 contre seulement de 3,9 +/- 2,43 mUI/L chez les enfants sains.⁽²⁶⁾

La prématurité, un petit poids pour l'âge gestationnel, une grossesse multiple et un âge maternel supérieur à 30 ans augmenteraient le risque d'hypothyroïdie congénitale chez l'enfant à naître.⁽¹²⁾ Il existerait un taux significativement plus faible d'HC chez les mères âgées de 20 à 24 ans.⁽²²⁾

Les signes cliniques néonataux sont insidieux et seraient présents chez 5 % des nouveau-nés dans les jours ou semaines suivant la naissance. Avant l'ère du dépistage néonatal le diagnostic n'était posé qu'après 3 mois de vie dans 50 % des cas.⁽¹²⁾ Les anomalies rapportées regroupent des fontanelles antérieure et postérieure larges, une hypotonie, une hypothermie, une macroglossie, une hernie ombilicale, un ictère prolongé, une constipation et des difficultés à la prise alimentaire par léthargie.

2.1.2 Hypothyroïdie auto-immune

Les maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez les PT21, notamment sur le plan endocrinologique. La glande la plus touchée par cette auto-immunité est la thyroïde. La thyroïdite d'Hashimoto serait la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie dans cette population. La prévalence d'une hypothyroïdie auto-immune chez les

PT21 est située entre 13 et 34 %. Les auto-anticorps anti-TPO et anti-Tg seraient souvent présents de manière isolée dans la petite enfance, leur prévalence augmentant avec l'âge, sans prédominance selon le sexe.⁽²⁷⁾ L'hypothyroïdie serait souvent fruste initialement, basculant avec l'âge vers la décompensation, rarement associée à un goitre mais plutôt à une thyroïdite atrophique. La rémission serait rare.⁽²⁸⁾ Un lien avec le complexe majeur d'histocompatibilité de type 2 et le polymorphisme de l'allèle DQA 0301, porté par le chromosome 6, codant des antigènes portés par les lymphocytes B, a été mis en évidence. La variante de ce locus pourrait potentiellement déséquilibrer l'expression de gènes impliqués dans l'immunité portés par le chromosome 21.⁽²⁹⁾ Une surexpression du gène AIRE-1 exprimé par le chromosome 21 par la présence de trois copies a été soulignée. Ce facteur de transcription régule l'immunité et pourrait avoir un rôle dans l'auto-immunité reconnue chez les PT21.^{(30) (31)}

2.1.3 Hypothyroïdie fruste

L'hypothyroïdie fruste (HF) peut être congénitale (dépistée par le test néonatal de Guthrie) ou apparaître secondairement. 25 à 32 % des PT21 développerait ce type d'hypothyroïdie⁽¹⁶⁾ contre 2,9 % des enfants et adolescents dans la population générale.^{(32) (33)} Elle peut être transitoire ou décompenser vers une hypothyroïdie vraie avec baisse des hormones thyroïdiennes.

Indépendamment de la trisomie 21, une hypothyroïdie fruste transitoire périnatale est décrite, probablement en lien avec un stress néonatal causé par une prématurité, un petit poids pour l'âge gestationnel, une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine, une infection périnatale, une perte de poids importante, une insuffisance cardiaque, une chirurgie digestive⁽³⁴⁾, un accouchement par voie basse⁽³⁵⁾ et l'existence d'une malformation congénitale.⁽³⁶⁾

La prévalence importante de cette entité chez les PT21 s'expliquerait par un retard de maturation de l'axe hypothalamique-pituitaire-thyroïdien avec une réponse de la TSH à la TRH exagérée durant les trois premières années de vie et un rétrocontrôle par les hormones thyroïdiennes non optimal avec une certaine résistance centrale.⁽³⁷⁾ Une deuxième explication est avancée selon laquelle il existerait un défaut de sensibilité de la glande thyroïde à la TSH, avec pour conséquence un rétrocontrôle central positif. Cette hypothèse est renforcée par le fait que le taux de TSH est rapidement corrigé après supplémentation en T4L. La glande thyroïdienne serait donc hypofonctionnelle avec un rétrocontrôle quant à lui fonctionnel.⁽³⁸⁾ Cette supposition apparaît cohérente avec des analyses histologiques retrouvant une anomalie de l'embryogenèse au niveau de la structure folliculaire de la glande, ayant pour conséquence un dysfonctionnement hormonal.⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾ Une autre possibilité étudiée serait une production de TSH avec une activité biologique diminuée et donc par conséquence une concentration augmentée.⁽³⁷⁾ Une dernière hypothèse impliquerait le rôle du zinc et de sa carence chez les enfants développant une HF. Il existe des études contradictoires sur ce sujet. Licastro et al ⁽⁴¹⁾ ont constaté une normalisation du taux de TSH après 4 mois de supplémentation en zinc, chez des PT21 avec HF et une concentration en zinc sanguine abaissée initialement. Au contraire, Marreiro et al ⁽⁴²⁾ ne montraient pas d'amélioration du bilan thyroïdien après supplémentation en zinc pendant un mois.

On retrouve fréquemment une hypoplasie de la glande, plus rarement un goitre.⁽²¹⁾⁽⁴³⁾

3. Recommandations de surveillance biologique et de prise en charge thérapeutique

Des recommandations sur le dépistage puis le traitement et la prise en charge de l'HC ont été publiées en 2020 par la Société Européenne d'Endocrinologie Pédiatrique.⁽⁴⁴⁾ L'Académie Américaine de Pédiatrie a, quant à elle, actualisé ses recommandations en 2022 et rejoint les décisions d'experts européens.⁽⁴⁵⁾ Le dépistage et le traitement précoce de l'HC auraient un réel intérêt pour le développement psychomoteur de l'enfant. La conduite à tenir vis-à-vis de l'HC est donc plutôt bien codifiée.

Au CHU de Lille, tout nouveau-né avec une TSH au Guthrie supérieure à 30 mUI/L est convoqué immédiatement pour contrôle. L'enfant est convoqué à 3 semaines de vie si la TSH est entre 17 et 30 mUI/L afin de renouveler le dosage, associé cette fois à celui des hormones thyroïdiennes T4L et T3L. Un taux de TSH inférieur à 17 mUI/L au Guthrie est considéré comme normal. Lors du contrôle sur sang veineux à 21 jours de vie, si la TSH est supérieure à 5 mUI/L et la T4L basse ou normale, le diagnostic d'HC périphérique est confirmé et une supplémentation en L-thyroxine est introduite. Des analyses biologiques complémentaires sont également réalisées comprenant le dosage de la thyroglobuline, des anticorps anti-TPO et anti-thyroglobuline, de la iodémie et de la iodurie. La normalité du bilan thyroïdien maternel est aussi vérifié. Enfin, l'enfant bénéficie d'une échographie de la thyroïde, d'une scintigraphie thyroïdienne à l'Iode-123 (I^{123}) et d'une radiographie des genoux. En présence d'arguments pour la mise en route d'une supplémentation, l'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux de T4L dans le tiers supérieur de la normale pour l'âge et un taux de TSH dans le tiers inférieur de la normale pour l'âge.⁽⁴⁶⁾

L'indication d'une supplémentation par L-thyroxine en cas d'HC fruste ne fait pas l'objet de consensus.

Dans les cas d'HC avec glande en place, une évaluation systématique de la fonction thyroïdienne est faite aux 2 ans de l'enfant, après un mois d'arrêt de traitement afin de ne pas méconnaître les formes transitoires d'HC. Les PT21 pourraient bénéficier de la même réévaluation.

En revanche, la prise en charge d'une hypothyroïdie acquise fruste chez un PT21 n'est pas aussi précise. Les bénéfices d'un dépistage régulier n'ont pas été établis. Il est utile lorsque la pathologie est fréquente et entraîne un risque sanitaire important, lorsque le test est fiable et accepté et quand un traitement est possible. Dans le cas des enfants PT21, le traitement en cas de diagnostic d'HF et l'intérêt d'une ponction veineuse régulière sont discutables.

Matériels et méthode

1. Population étudiée

Ce travail propose une étude rétrospective régionale observationnelle descriptive et analytique. Elle s'intéresse aux enfants nés vivants porteurs de trisomie 21, de diagnostic anténatal ou postnatal, dans le NPDC, entre 2005 et 2015 inclus. Nous avons suivi leur évolution jusqu'à leur 5 ans révolus.

Les patients ont été inclus grâce à plusieurs ressources :

- L'application BaMaRa, issue de la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR), registre complété à l'initiative des spécialistes du CHU de Lille intervenant dans le parcours d'un patient porteur de trisomie 21 une fois le diagnostic posé.
- Le Département de l'Information Médicale (DIM) a sélectionné les patients nés au CHU entre 2005 et 2015 dans la source CORA et INCLUDE avec le code diagnostic Q90 ou Syndrome de Down.
- La consultation de suivi des enfants porteurs de trisomie 21, instaurée par le Dr Rakza dès 2005 au sein du service de la maternité Jeanne de Flandre du CHU de Lille. Initialement, ce suivi était proposé à la naissance de l'enfant né à Jeanne de Flandre et accepté ou non par la famille. Ensuite, l'existence de ce suivi spécifique s'est diffusée à travers la région. D'autres patients nés ailleurs que dans la métropole lilloise ont ainsi pu l'intégrer dès leur naissance ou au cours de leur enfance.

Les morts-nés, les patients décédés avant leur 5 ans révolus et les patients pour lesquels aucune donnée de naissance ou de suivi n'était disponible ont été exclus.

2. Données recueillies

Pour chaque patient, ont été recueillis :

- Les paramètres de naissance dont les données anthropométriques (poids, taille, périmètre crânien, avec la présence d'un RCIU ou non), le score d'Apgar, la voie d'accouchement (par voie basse, césarienne programmée ou en urgence), le terme (prématurité avant 37 SA ou non), son sexe, l'âge maternel à la naissance,
- La réalisation d'un diagnostic anténatal en précisant s'il était invasif (amniocentèse) ou non,
- Le type de trisomie 21 (libre et homogène, par translocation ou en mosaïque),
- La présence de malformations congénitales (cardiaques opérées ou non, digestives, neurologiques, ophtalmologiques) et d'une surdité.
- Les données anthropométriques (poids, taille, périmètre crânien) à 1 an, 3 ans et 5 ans
- L'âge d'acquisition de la marche
- L'existence ou non d'un suivi par un CAMSP.

Ces données ont été obtenues grâce aux dossiers informatiques SILLAGE ou dossiers papier des patients suivis au CHU. Elles ont été complétées pour certains patients nés ou suivis dans un centre hospitalier périphérique en consultant directement leur dossier informatisé ou papier conservé au sein de leur hôpital de proximité.

Le CRDN de la région Hauts-de-France se situe au sein de l'hôpital Jeanne de Flandre. Il a fourni le résultat du dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale des patients inclus.

Les patients pour lesquels nous n'avions pas la TSH néonatale ont été exclus secondairement.

En cas de diagnostic positif d'hypothyroïdie congénitale, les résultats des examens complémentaires ont été récupérés grâce à SILLAGE.

Le suivi biologique de la fonction thyroïdienne des patients était recueilli jusqu'à l'âge de 5 ans révolus. Les patients réalisaient leurs analyses dans leur laboratoire de ville respectif et transmettaient leurs résultats à leur médecin référent.

En cas d'apparition d'une hypothyroïdie, on précisait si un bilan complémentaire était réalisé (imagerie, recherche d'auto-anticorps), si un traitement était débuté et à quelle posologie et si l'enfant bénéficiait d'un suivi endocrinologique spécifique.

3. Définitions

Dans ce travail, l'hypothyroïdie était définie comme congénitale quand la TSH néonatale du test de Guthrie était supérieure à 17 mUI/L puis supérieure à 5 mUI/L après un deuxième dosage sanguin réalisé dans les premières semaines de vie de l'enfant. L'HC était légère si à la confirmation diagnostique la T4L était supérieure à 10 pmol/L, modérée si la T4L était comprise entre 5 et 10 pmol/L et sévère si la T4L était inférieure à 5 pmol/L.

L'hypothyroïdie était définie comme acquise et certaine quand le dosage biologique était disponible et la TSH supérieure à 5 mUI/L au cours du suivi.

L'hypothyroïdie était définie comme acquise et présumée en l'absence de résultat biologique précis, le médecin référent posant le diagnostic.

L'hypothyroïdie était définie comme fruste si en regard d'une TSH augmentée, la T4L était normale selon les normes en fonction de l'âge, tandis que l'hypothyroïdie était vraie si la T4L était basse. L'hypothyroïdie était autoimmune si le dosage des anticorps anti-TPO ou anti-Tg revenait positif.

La fonction thyroïdienne était considérée comme normale en présence d'un dosage biologique de TSH inférieur à 5 mUI/L à l'âge de 5 ans ou quand le médecin prenant en charge l'enfant affirmait la normalité de ce bilan.

4. Objectifs

L'objectif principal de l'étude était de démontrer l'existence ou non d'une différence significative du taux TSH néonatal entre les enfants PT21 développant une hypothyroïdie au cours de la petite enfance et ceux n'en développant pas.

Les objectifs secondaires étaient de répondre aux questions suivantes :

- Existe-il des facteurs de risques foetaux et néonataux d'hypothyroïdie acquise chez l'enfant PT21 ?
- Existe-il une différence de croissance staturo-pondérale et du périmètre crânien entre les enfants PT21 développant une hypothyroïdie et ceux indemnes ? Existe-il une différence d'âge d'acquisition de la marche entre les enfants PT21 développant une hypothyroïdie et ceux indemnes ?
- Quel est le taux d'enfants PT21 avec une hypothyroïdie à l'âge de 5 ans ?
- Quel est le taux de TSH au Guthrie et en cours de suivi qui a fait introduire un traitement ?
- Quel est le suivi médical de la fonction thyroïdienne des PT21 dans le NPDC ? Quels examens complémentaires sont réalisés au cours de leur suivi et au diagnostic d'hypothyroïdie ?

5. Statistiques

Pour répondre à l'objectif principal, un test de Student unilatéral était utilisé.

Afin de mettre en évidence des potentiels facteurs de risque d'hypothyroïdie acquise, un test de χ^2 (ou un test exact de Fisher quand le nombre de variables était insuffisant) a été utilisé.

L'évolution de la croissance staturo-pondérale et du PC étaient comparées entre le groupe d'enfants indemnes d'hypothyroïdie et le groupe d'enfants avec hypothyroïdie acquise et avec le groupe d'enfants avec hypothyroïdie congénitale, grâce à un test de Student bilatéral.

L'âge d'acquisition de la marche était aussi comparé entre le groupe d'enfants indemnes d'hypothyroïdie et le groupe d'enfants avec hypothyroïdie acquise grâce à un test de student bilatéral.

La valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

Résultats

1. Population de l'étude

Grâce aux chiffres transmis par l'INSEE, nous savons que le nombre de naissances dans le NPDC de 2005 à 2015 inclus est de 611 789 (399 262 dans le Nord et 212 527 dans le Pas-de-Calais).

L'identité de 165 patients PT21 nous a été transmise soit 0,3/10 000 naissances par an dans le NPDC : 93 par le bureau du DIM, 38 par la plateforme BaMaRa et 34 par la file active de la consultation trisomie 21 au sein de la maternité du CHU de Lille. Les patients apparaissant à la fois dans la liste du DIM et de BaMaRa ou de la file-active de la consultation dédiée étaient comptabilisés uniquement pour le DIM. Ceux apparaissant à la fois dans la liste de la file active de la consultation dédiée et de BaMaRa étaient comptabilisés uniquement pour la consultation.

39 de ces patients étaient morts-nés ou décédés avant leur 5ème année révolue et pour 58 patients aucune donnée de suivi n'était disponible. Grâce à la coopération de la maternité du CH de Valenciennes (maternité de niveau 3) et de Douai (maternité de niveau 2A) et à l'hôpital de Saint Vincent de Paul (maternité de niveau 2B), les données de 8 patients ont pu être complétées.

2 patients étaient exclus car leur taux de TSH néonatal n'était pas connu.

Ainsi, 66 patients, soit 40 % des enfants PT21 nés entre 2005 et 2015 dans le NPDC dont l'identité était connue, étaient inclus dans l'étude.

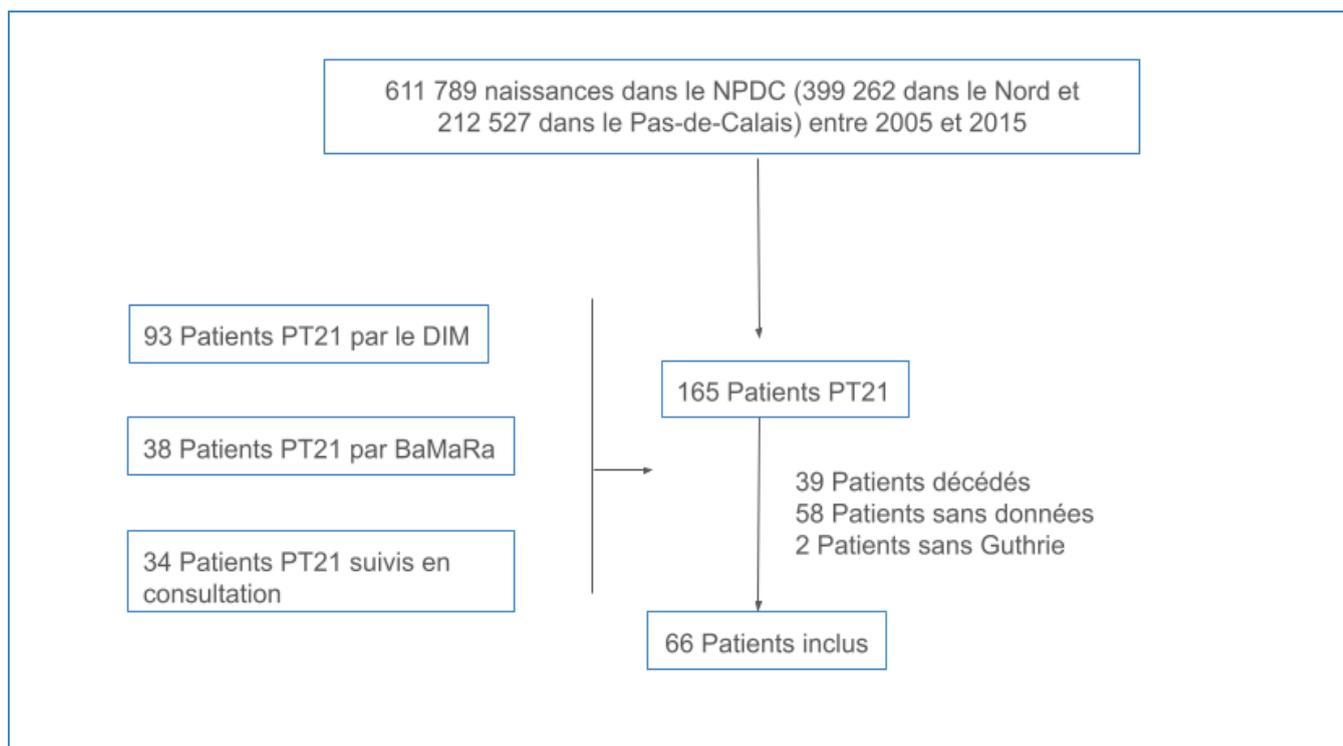


Figure 1 : Diagramme de flux de la sélection des patients de l'étude

2. Analyses descriptives de l'ensemble de la population d'enfants PT21

La cohorte de l'étude est composée d'une majorité de filles, 36 pour 30 garçons soit près de 55 %.

Le diagnostic de T21 était postnatal, sans réalisation d'amniocentèse, pour la majorité de la cohorte (69 %). Les marqueurs du dépistage anténatal de la trisomie 21 étaient revenus positifs pour 37,5 % des cas. La trisomie 21 était libre et homogène pour la quasi-totalité des cas, sauf 2 avec trisomie en mosaïque.

La moyenne d'âge maternel à la naissance de l'enfant était de 34,5 ans.

Près de 34 % des nouveau-nés étaient prématurés (nés avant 37 SA), dont 21 prématurités modérées (32-37 SA), 1 grande prématurité (28-32 SA) et une prématurité extrême (avant 28 SA)

26 nouveau-nés sont nés par voie basse, 14 par césarienne dont 12 en urgence.

L'adaptation à la vie extra-utérine était le plus souvent bonne avec un score d'Apgar inférieur à 7 pour seulement 5 enfants dont un prématuré né à 28 SA par césarienne en urgence, un né à 36 SA eutrophe, un enfant avec RCIU né à terme porteur d'une cardiopathie à type de CAV, un né à 37 SA eutrophe avec CIV large et un né à 37 SA eutrophe.

Le poids de naissance moyen (quel que soit le terme de naissance) était de 2717 g, avec 11 RCIU soit près de 17 %. La taille de naissance moyenne était de 47 cm et le périmètre crânien de naissance moyen de 32,3 cm. Le *tableau 1* résume les caractéristiques de l'ensemble des enfants PT21 inclus dans l'étude.

68 % des enfants PT21 étaient porteurs à la naissance d'une malformation (cardiaque, digestive, neurologique ou oculaire). 58 % de l'ensemble des PT21 était concerné par des malformations cardiaques. La cardiopathie la plus fréquente était la CAV avec 16 enfants atteints (44 % des cardiopathies), suivie de 11 CAP (33 %), 10 CIA (28 %), 7 CIV (19 %), 1 coarctation de l'aorte opérée dès la naissance, 1 tétralogie de Fallot, 1 dysplasie tricuspide et une cardiomyopathie hypertrophique.

Les malformations digestives touchaient 5 enfants (7,6 % de l'ensemble de la cohorte), dont 2 mégacôlons, 1 imperforation anale, 1 atrésie duodénale et 1 fistule artérioveineuse hépatique. Les malformations neurologiques touchaient 2 enfants, avec 1 hypoplasie du corps calleux et 1 hypoplasie du cervelet. 4 enfants présentaient une malformation oculaire, 3 cataractes congénitales et 1 colobome. 5 enfants ont développé une surdité, d'origine non précisée. Ces données sont représentées par la *figure 2*.

La grande majorité, 87 %, des enfants nés prématurés présentait des malformations. 6 patients présentaient plusieurs malformations congénitales.

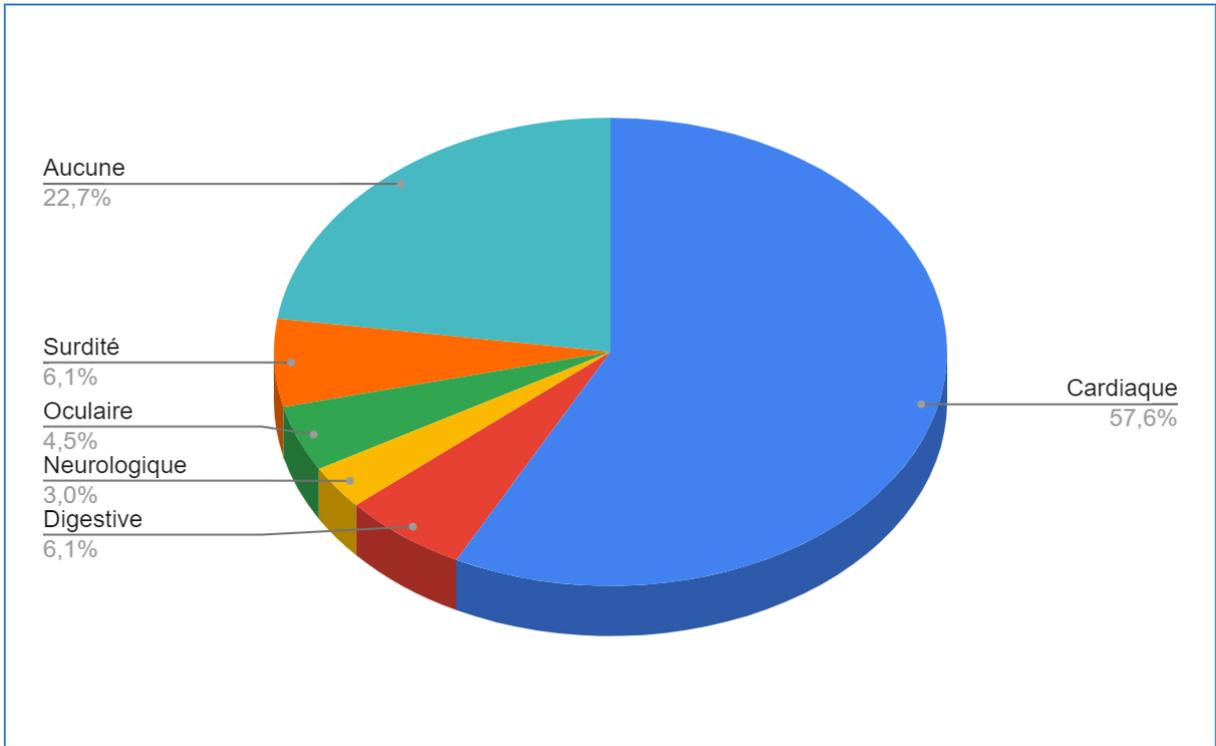


Figure 2 : Répartition des malformations congénitales et de la surdité chez l'ensemble du groupe PT21

	Garçon (n=30)	Fille (n=36)	Total (n=66)
Prématurité (<37SA)	10	12	22
Age mère (moyenne, en années)	33,7	35,3	34,5
Voie accouchement			
VB	10	16	26
Césarienne programmée	0	2	2
Césarienne en urgence	3	10	13
DAN T21			
Marqueurs biologiques à risque	10	15	25
Signes échographiques	2	1	3
Refus/non réalisé	4	6	10
Pas de point d'appel	12	14	26
Amniocentèse			
Réalisée	7	11	18
Non réalisée	19	23	42
Refus	1	2	3
Type de T21			
Libre et homogène	22	29	51
Mosaïque	0	2	2
RCIU	7	4	11
Poids naissance (moyenne, en g)	2672	2752	2712
Taille naissance (moyenne, en cm)	47	47	47
Périmètre crânien naissance (moyenne, en cm)	32,5	32,1	32,3
Apgar			
>7	20	25	45
<7	3	2	5
Malformations	19	26	45
Cardiaque opérée	12	16	28
Cardiaque non opérée	4	6	10
Digestive	2	2	4
Neurologique	0	2	2
Oculaire	2	1	3
Surdité	3	1	4

Tableau 1 : Caractéristiques de l'ensemble des patients sélectionnés selon leur sexe

Sur le plan endocrinologique, sur les 66 patients inclus, 6 développèrent une hypothyroïdie congénitale, soit 9 %, dont 1 de façon présumée car le dosage biologique de confirmation diagnostique n'était pas disponible. 16 développèrent une hypothyroïdie acquise, soit 24 %. Dans ce dernier sous-groupe, 8 hypothyroïdies étaient certaines dont 4 vraies et 4 frustes, une HF était spontanément résolutive, et pour 9 patients l'hypothyroïdie était présumée. 44 patients étaient donc indemnes à l'âge de 5 ans, 7 de façon certaine et 37 de façon présumée. Ces données sont résumées dans la *figure 3*.

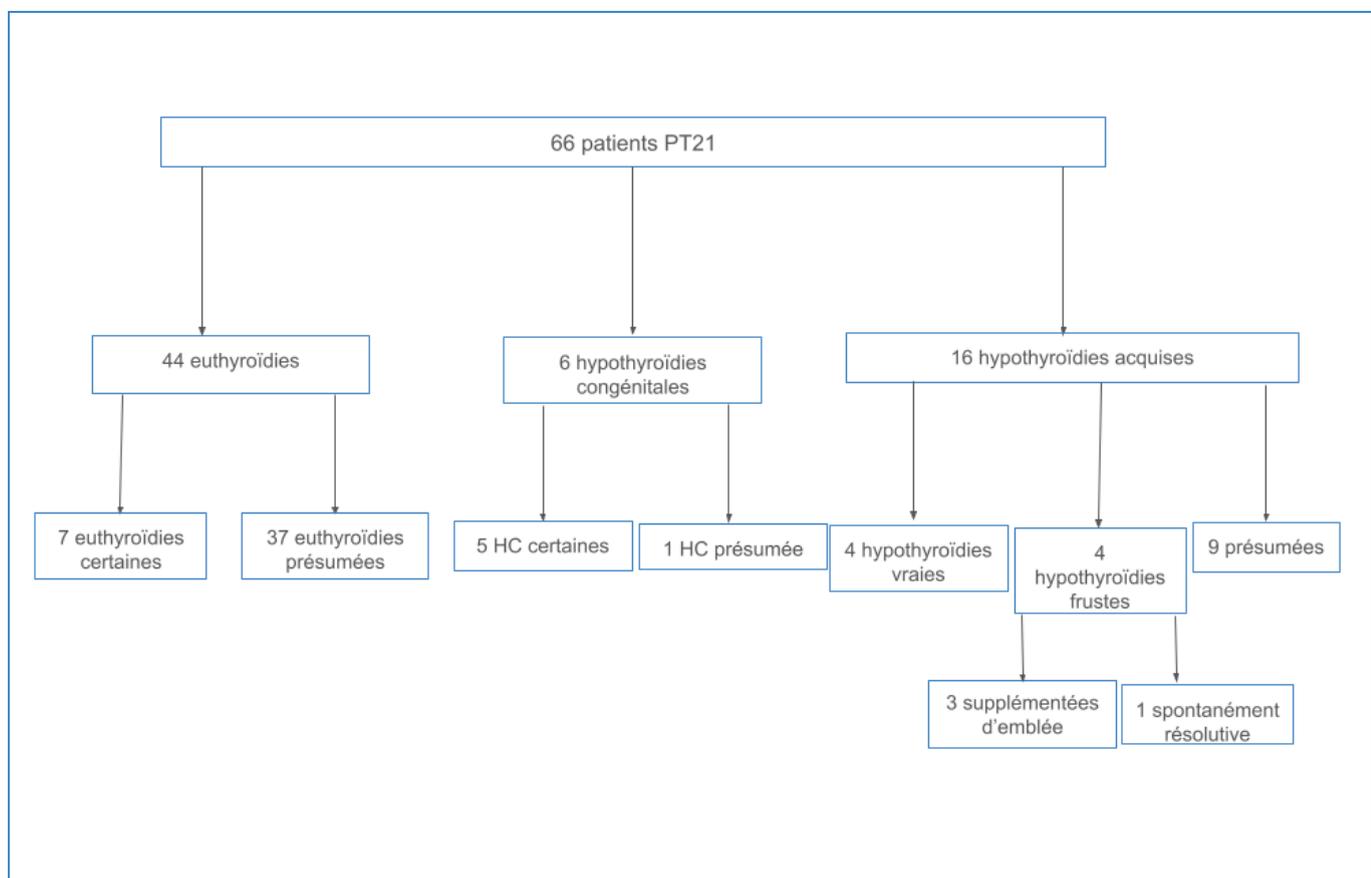


Figure 3 : Répartition des hypothyroïdies chez l'ensemble des patients sélectionnés

La médiane d'âge d'acquisition de la marche était de 34 mois, avec un âge minimum à 13 mois et un âge maximal à 48 mois.

Seuls 2 enfants de la cohorte ne bénéficiaient pas d'un suivi par un CAMSP. Ils acquirent tous les deux la marche à l'âge de 36 mois et ne développèrent pas d'hypothyroïdie.

Concernant l'évolution de la croissance staturo-pondérale de l'ensemble de la cohorte, les données sont résumées par le *tableau 2*. Le poids moyen de la population féminine évoluait autour du 10^{ème} percentile et celui de la population masculine entre le 3^{ème} et le 10^{ème} percentile. La taille moyenne des garçons et des filles a évolué de -1,75 DS à 1 an à - 3 DS à 5 ans. Le PC moyen de l'ensemble du groupe évoluait autour de -2,5 DS.

	Filles PT21	Garçons PT21	Filles sans hypothyroïdie	Garçons sans hypothyroïdie	HC	Hypothyroïdie acquise filles	Hypothyroïdie acquise garçons
Poids (g) à 1 an	8 006	8 296	8 177	8 177	8 335	8 010	8 144
Poids (g) à 3 ans	12 360	12 301	12 627	12 164	12 500	11 978	12 419
Poids (g) à 5 ans	16 047	15 686	16 230	15 800	16 500	15 750	15 080
Taille (cm) à 1 an	68,7	72,7	70,4	72,5	74,5	67,8	72
Taille (cm) à 3 ans	87	86,9	86,2	87,1	88,5	88,6	86,4
Taille (cm) à 5 ans	97,2	97,6	96,8	97,7	100,5	97,8	96,25
PC (cm) à 1 an	43,2	44	43,6	44,8	pas assez de donnée	41,8	43
PC (cm) à 3 ans	45,5	46,9	46,4	46,9	pas assez de donnée	44,5	46,8
PC (cm) à 5 ans	46,7	47,6	48,1	48	pas assez de donnée	45,6	46,7
Marche (mois)	36	30	31,2	30,2	pas assez de donnée	37	30,5

Tableau 2 : Croissance staturo-pondérale et du PC à 1 an, 3 ans et 5 ans et l'âge d'acquisition de la marche selon le sexe chez les enfants sans hypothyroïdie, avec hypothyroïdie acquise et avec hypothyroïdie congénitale
Poids, taille et PC : moyenne calculée pour chaque âge ; Marche : médiane

3. Analyses descriptives des 6 enfants PT21 avec hypothyroïdie congénitale

Aucun des enfants PT21 avec HC n'avait le diagnostic de trisomie 21 posé par amniocentèse durant la grossesse. Il n'existait pas de point d'appel biologique ou échographique pour 3 d'entre eux.

2 patients sont nés prématurés, à 33 SA et 36 SA. 1 enfant est né par césarienne en urgence à 40 SA eutrophe porteur d'une CIV et d'une CIA. Le poids de naissance

moyen était de 2907 g, la taille de naissance moyenne de 48 cm et le périmètre crânien moyen de 31,1 cm. Il n'y avait aucun RCIU.

83 % des patients présentaient une malformation congénitale associée. 4 malformations étaient cardiaques (67 %) dont une tétralogie de Fallot associée à un CAV, 2 CAV et 1 CIV non opérée. 1 enfant avait une malformation oculaire à type de colobome. Aucun patient n'avait plusieurs malformations associées. Aucun patient n'était opéré en période néonatale immédiate. Ces données sont résumées dans le *tableau 3*.

La TSH était supérieure à 40 mUI/L pour 2 enfants. Le test de Guthrie était faussement négatif pour 2 patients, le diagnostic étant alors posé après bilan biologique systématique réalisé dans le cadre de la trisomie 21, l'un à 6 jours et l'autre à 20 jours de vie.

Le dosage des hormones thyroïdiennes affirmait l'existence d'une hypothyroïdie vraie pour 4 patients, dont 1 sévère, 1 modérée et 2 légères. L'hypothyroïdie était fruste avec une TSH supérieure à 10 mUI/L pour 1 patient. Pour 1 patient le bilan biologique complet néonatal n'était pas disponible.

Le bilan étiologique comprenant échographie thyroïdienne, scintigraphie thyroïdienne à l'¹²³I et dosage des anticorps anti-TPO et anti-Tg était réalisé pour 4 patients. Ainsi, 1 patiente présentait une thyroïde hypofonctionnelle, 1 patiente était porteuse d'un goître et 1 patient avait un trouble de l'organification des iodures après scintigraphie complétée d'un test au Perchlorate. La dernière patiente avait une glande en place sans étiologie retenue.

Une fois le diagnostic affirmé, la supplémentation en L-thyroxine était initiée immédiatement à une posologie entre 6 et 8 µg/kg/j quelque soit le taux de TSH avant traitement, sauf pour un patient à une dose proche de 1 µg/kg/j. Le *tableau 4*

résume les bilans diagnostiques, étiologiques et la prise en charge thérapeutique réalisées chez les 6 patients avec HC.

Pour tous, le traitement était poursuivi au moins jusqu'à l'âge de 5 ans. Après plusieurs mois ou années d'évolution, la supplémentation journalière était diminuée de moitié pour 4 enfants. Le patient sous 1 µg/kg/j initialement, recevait à partir de l'âge de 1 an une posologie entre 2 et 3 µg/kg/j afin de normaliser son taux en T4L. Aucun enfant n'arrêtait son traitement pour réévaluation thérapeutique, notamment à l'âge de 2 ans.

4 de ces enfants (patients 1 à 4 du *tableau 4*) étaient suivis régulièrement par un endocrinopédiatre. Le patient 5 du *tableau 4* a bénéficié d'un avis endocrinopédiatrique à 6 semaines de vie. Le spécialiste a posé le diagnostic d'HC et a indiqué l'introduction de la supplémentation en L-thyroxine en précisant sa posologie. Aucune trace de consultation d'endocrinopédiatrie n'a été trouvée dans ses dossiers médicaux ultérieurs.

En outre, l'analyse de l'évolution de la croissance staturo-pondérale était possible pour 3 de ces enfants de sexe féminin. Elle est résumée dans le *tableau 2*. Le poids évoluait autour du 20^{ème} percentile, la taille entre 0 DS à 1 an et -2 DS à 5 ans. 1 enfant a infléchi sa courbe de +1 à -2 DS entre 1 an et 3 ans, la fonction thyroïdienne restant normale sous supplémentation entre 2,3 et 2,6 µg/kg/j pendant cette intervalle.

	Hypothyroïdie congénitale	Hypothyroïdie acquise
Sexe féminin	4	7
Sexe masculin	2	9
DAN T21		
Marqueurs biologiques	1	6
Echographie	0	2
Refus/non réalisé	1	2
Pas de point d'appel	3	5
Amniocentèse		
Réalisée	0	4
Non réalisée	4	10
Refus	1	1
Type de T21		
Libre et homogène	4	15
Mosaïque	0	1
Prématurité	2	8
RCIU	0	4
Poids naissance (moyenne, en g)	2 907	2 279
Taille naissance (moyenne, en cm)	48	44,4
Périmètre crânien naissance (moyenne, en cm)	31,1	31,2
Apgar		
>7	5	11
<7	0	1
Malformations	5	10
Cardiaque opérée	3	7
Cardiaque non opérée	1	2
Digestive	0	1
Neurologique	0	0
Oculaire	1	0
Surdité	0	2

Tableau 3 : Caractéristiques des 6 patients avec HC et des 16 patients avec hypothyroïdie acquise

HC	Sexe	Echographie	Scintigraphie	Anticorps	TSH Guthrie (mUI/L)	TSH/T4L au diagnostic (mUI/L;pmol/L)	Posologie initiale (µg/kg/j)	Malformation congénitale associée
Patient 1	Fille	Normale	Hypofonctionnelle	Négatifs	45	300/4,8 (J10)	6,6	Aucune
Patient 2	Fille	Goitre	Normale	Négatifs	9	53,6/11,2 (J6)	7,2	Fallot, CAV opérés
Patient 3	Fille	Normale	Normale	Négatifs	28,8	14,7/19,8 (J21)	7,4	CIV non opéré
Patient 4	Fille	Normale	Trouble organification	Négatifs	10,9	74/8,1 (J20)	8,1	CAV opéré
Patient 5	Garçon	Non réalisée	Non réalisée	Non réalisés	28,6	6,27/10,2 (6 semaines)	1,4	CAV partiel opéré
Patient 6	Garçon	Pas de donnée	Pas de donnée	Pas de donnée	57,2	Pas de donnée	Pas de donnée	Colobome

Tableau 4 : Bilans biologique et étiologique, traitement et malformations associées chez les 6 patients avec HC

4. Analyses descriptives des 16 enfants PT21 avec hypothyroïdie acquise

Sur les 66 patients de la cohorte, 9 garçons et 7 filles ont développé durant leur 5 premières années une hypothyroïdie. Le diagnostic était toujours posé après un bilan biologique systématique de dépistage.

7 patients étaient suivis par la consultation dédiée trisomie 21, 4 à partir de l'âge de 1 an, 2 à partir de 2 ans et 1 à partir de 4 ans.

Le diagnostic de PT21 était postnatal pour 11 d'entre eux. La trisomie 21 était libre et homogène pour 15 enfants et en mosaïque pour 1 seul enfant.

8 présentaient une prématurité, soit la moitié, dont 6 prématurités modérées, 1 grande prématurité à 28 SA et 1 extrême à 27 SA.

L'âge maternel moyen était de 35,2 ans.

4 enfants présentaient un RCIU à la naissance, avec un poids de naissance moyen de 2279 g, une taille moyenne de 44,4 cm et un périmètre crânien moyen de 31,2 cm. Le *tableau 3* résume ces données.

10 patients présentaient une malformation congénitale dont 9 anomalies cardiaques, dont 7 ont été opérées et un mégacôlon. 2 patients étaient sourds. Aucun patient ne présentait plusieurs malformations associées. La *figure 4* représente la répartition des malformations et de la surdité dans ce groupe.

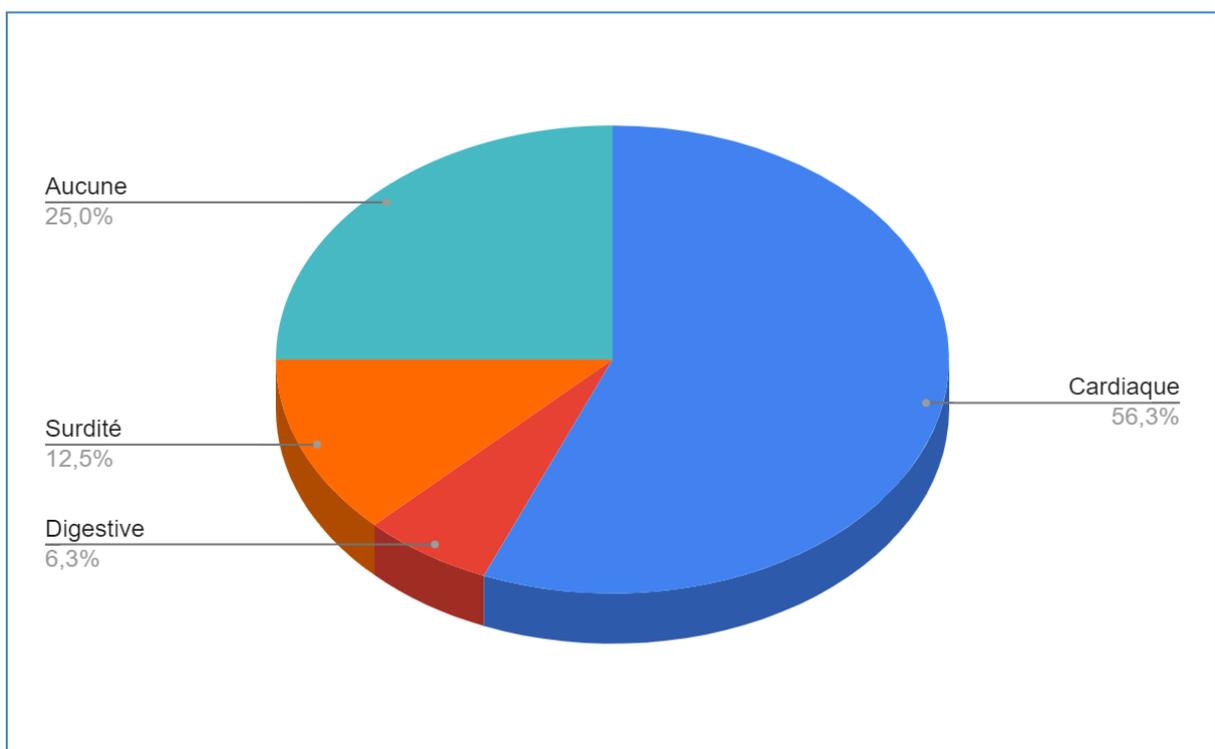


Figure 4 : Répartition des malformations congénitales et de la surdité chez le groupe PT21 avec hypothyroïdie acquise

Sur le plan de la croissance staturo-pondérale des 16 patients avec hypothyroïdie acquise, les données sont résumées dans le *tableau 2*. Le poids moyen des filles évoluait au 10^{ème} percentile et celui des garçons au 3^{ème} percentile. La taille moyenne des filles évoluait entre -2 et -3 DS et celle des garçons entre -1,5 et -3 DS. Le PC des filles et des garçons croissait à -3 DS.

La médiane d'âge d'acquisition de la marche était de 34 mois pour l'ensemble de ce groupe.

Sur le plan endocrinologique, la moyenne d'âge d'apparition de l'hypothyroïdie était de 25 mois. Pour les 8 patients pour lesquels le bilan biologique au diagnostic d'hypothyroïdie était disponible, 4 étaient concernés par une hypothyroïdie fruste et 4 par une hypothyroïdie vraie. La moyenne de la TSH au diagnostic pour les 8 patients était de 8,7 mUI/L, pour les frustes de 8,4 mUI/L et pour les vraies de 9 mUI/L.

10 patients de l'ensemble du groupe étaient suivis régulièrement par un endocrinopédiatre, 4 sur les 8 enfants pour lesquels nous disposions du bilan biologique au diagnostic. Les 7 patients suivis régulièrement par la consultation trisomie 21 du CHU bénéficiaient d'une surveillance biologique de la fonction thyroïdienne semestrielle ou annuelle selon le praticien.

Le bilan étiologique n'était pas systématique. En effet, 10 patients ne bénéficiaient d'aucun examen complémentaire avant introduction d'une supplémentation. 3 patients bénéficiaient d'une échographie thyroïdienne et d'un dosage d'anticorps anti-thyroïdiens (anti-TPO et anti-Tg), prescrits par l'endocrinopédiatre, au diagnostic ou secondairement. Pour 2 patients, le bilan étiologique se résumait au dosage des anticorps. Aucun patient n'a développé de thyroïdite. 1 patient avait en échographie une glande hypotrophe.

Une fois le diagnostic d'hypothyroïdie fruste posé, pour 2 patients le traitement n'était pas introduit immédiatement, mais un an plus tard après surveillance biologique tous les 6 mois et apparition secondairement d'une hypothyroïdie vraie.

1 patient avec hypothyroïdie fruste présentait au diagnostic une TSH supérieure à 10 mUI/L avec introduction immédiate d'une supplémentation. Un patient était supplémenté à une posologie inconnue pour une TSH comprise entre 5 et 10 mUI/L. Le troisième patient avec une HF n'était pas supplémenté mais uniquement surveillé biologiquement tous les 6 mois par un endocrinopédiatre. La TSH restait stable entre 5 et 6 mUI/L. La surveillance de sa croissance en parallèle montrait un poids progressivement croissant passant du 10^{ème} percentile à 1 an au 67,5^{ème} percentile à 5 ans avec en regard une taille régulière entre -2 DS à 1 an et -1 DS à 5 ans. La croissance du PC était elle-aussi régulière entre -2,5 DS à 1 an et -2,25 DS à 5 ans. Sur le plan de son développement moteur, la marche était acquise à 24 mois. Le quatrième patient avec une HF présentait à 33 mois une TSH à 5,41 mUI/L, contrôlée 3 mois plus tard et spontanément corrigée, il n'a donc pas reçu de supplémentation.

8 patients étaient supplémentés pour une valeur inconnue du taux de TSH au diagnostic présumé d'hypothyroïdie. Sous supplémentation, le bilan biologique était normalisé pour 4 patients. Aucun contrôle biologique n'était disponible pour les 4 autres patients.

La posologie médiane de supplémentation en L-thyroxine au diagnostic pour les 14 patients présentant une hypothyroïdie acquise traitée était de 2,3 µg/kg/j (données disponibles pour 9 patients sur 14). A 1 an d'évolution, la posologie médiane était stable à 2,3 µg/kg/j (données disponibles pour 5 patients sur 14). La posologie médiane après 2 à 3 ans d'évolution était de 2,45 µg/kg/j (données disponibles pour 6 patients sur 14).

La posologie de L-thyroxine au diagnostic était comprise entre 1 et 3,9 µg/kg/j pour les hypothyroïdies vraies. La posologie de ce traitement n'était connue que pour un

des 3 patients avec hypothyroïdie fruste, elle était de 5,2 µg/kg/j. Malgré la majoration régulière de cette supplémentation, la TSH restait au-dessus de la norme entre 6 et 7 mUI/L avec une T4L toujours normale. La décision d'arrêter le traitement a été prise à l'âge de 5 ans, la TSH et la T4L restaient stables sans supplémentation. Afin de comprendre cette dysthyroïdie, un test au TRH a été réalisé à 5 ans. Les résultats confirmaient une origine périphérique avec un pic de TSH à 42,6 mUI/L et prolongé jusqu'au T120 avec une TSH à 16,8 mUI/L. Une scintigraphie thyroïdienne avec test au perchlorate éliminait un trouble de l'organification des iodures.

Hypothyroïdie vraie	Age au diagnostic (mois)	TSH au diagnostic (mUI/L)	T4L au diagnostic (pmol/L)	Posologie au diagnostic ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$)	Bilan étiologique	Suivi endocrinologique	Malformation associée
Patient 1 (F)	44	9,7	11,7	3,9	Ac négatifs	Non	CAV opérée
Patient 2 (F)	60	10,13	9,7	1,5	Echographie normale, Ac négatifs	Oui	CAV opérée
Patient 3 (G)	3	6,21	12	2,3	Thyroïde de petite taille, Ac négatifs	Oui	CIV, CIA opérées
Patient 4 (G)	24	9,9	11,7	1	Non réalisé	Non	Aucune
Hypothyroïdie fruste	Age au diagnostic (mois)	TSH au diagnostic (mUI/L)	T4L au diagnostic (pmol/L)	Posologie au diagnostic ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$)	Bilan étiologique	Suivi endocrinologique	Malformation associée
Patient 1 (G)	13	12,3	12,6	5,2	bilan complet (dont scintigraphie et test au TRH) normal	Oui après 3 ans d'évolution	CAV opérée
Patient 2 (G)	34	8,87	Normale	Non précisée	Non réalisé	Non	Mégacôlon
Patient 3 (F)	21	7,2	Normale	Non traité	Ac négatifs	Oui	Aucune
Patient 4 (F)	33	5,41	Normale	Non traité	Non réalisé	Non	Aucune

Tableau 5 : Bilans diagnostique et étiologique réalisés chez les patients avec hypothyroïdie acquise

G : Garçon ; F : Fille ; Ac : Anticorps

5. Etude analytique

5.1 Objectif principal

La moyenne du taux de TSH au Guthrie des enfants ne développant pas d'hypothyroïdie était de 3,9 mUI/L (médiane 3,95 mUI/L) tandis que la moyenne de cette même TSH pour les enfants développant une hypothyroïdie au cours de leurs 5 premières années était de 4 mUI/L (médiane 3,1 mUI/L).

Il n'y a pas de différence significative du taux de TSH néonatal entre ces deux populations, le p étant de 0,34.

5.2 Objectifs secondaires

La prématurité, un RCIU à la naissance, un âge maternel supérieur à 35 ans, une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine (Apgar inférieur à 7) et une malformation congénitale notamment cardiaque opérée ou non associée ne seraient pas des facteurs de risque de développer une hypothyroïdie secondairement au cours de la petite enfance.

La croissance staturo-pondérale à 1 an, 3 ans et 5 ans ne semble pas évoluer différemment entre les enfants atteints d'HC et supplémentés et ceux ne développant aucune hypothyroïdie au cours de leur petite enfance.

L'évolution de la croissance staturo-pondérale entre les enfants indemnes d'hypothyroïdie et ceux en développant une au cours de leur 5 premières années n'était pas significativement différente non plus. A 5 ans, la mesure de la taille était disponible pour 16 patients sans hypothyroïdie et pour 10 patients avec

hypothyroïdie acquise. Au même âge, le poids était connu pour 19 patients sans hypothyroïdie et 11 patients avec hypothyroïdie acquise.

En revanche, une différence significative a été trouvée concernant la croissance du périmètre crânien entre le groupe sans hypothyroïdie et le groupe avec hypothyroïdie acquise. A 1 an, le PC des garçons avec hypothyroïdie acquise était significativement plus petit que le PC des garçons non malades, le p étant de 0,014 (IC à 95 % 0,36-3,14). La même différence significative avec un p à 0,013 (IC à 95 % 0,3845-3,0207) a été obtenue quand les filles et les garçons n'étaient pas séparés. A 5 ans, le PC de l'ensemble du groupe avec hypothyroïdie acquise (filles et garçons) était aussi significativement plus petit que le PC des enfants PT21 non malades avec un p à 0,045 (IC à 95 % 0,0459-3,4112).

Il n'y avait aucune différence significative d'âge d'acquisition de la marche entre les enfants développant une hypothyroïdie secondairement et ceux indemnes et entre les enfants avec HC et ceux sans hypothyroïdie au cours des 5 premières années.

Discussion

1. Lien entre TSH néonatale et hypothyroïdie acquise

D'après nos résultats, le taux de TSH néonatal mesuré par le test de Guthrie ne semblerait pas être un bon indicateur d'une population à risque de développer une hypothyroïdie plus tard, dans les cinq premières années de vie. Le travail de Myrelid et al ⁽²⁶⁾ conforte nos résultats. Leur étude rétrospective chez 73 PT21 suédois n'a pas démontré que le taux de TSH mesuré au dépistage néonatal organisé en Suède était supérieur chez les PT21 avec hypothyroïdie acquise par rapport à celui mesuré chez les PT21 avec fonction thyroïdienne normale.

Le test de Guthrie permettrait donc de dépister uniquement les HC. Puis, tous les enfants PT21 devraient bénéficier du même suivi régulier de leur fonction thyroïdienne.

2. Facteurs de risque foetaux et néonataux d'hypothyroïdie

Selon l'INSERM, la prématurité représentait entre 2005 et 2015 entre 7,1 et 7,5 % des naissances vivantes dans la population générale. Dans notre cohorte de patients PT21, la prématurité représentait un tiers des naissances. Ce chiffre s'élevait à 50 % dans la population avec hypothyroïdie acquise. Nous n'avons néanmoins pas mis en évidence de différence significative entre ces deux valeurs.

Selon l'INSEE, la moyenne de l'âge maternel à la naissance en France est de 29,6 ans en 2005. Ce chiffre est constamment croissant pour atteindre 30,4 ans en 2015.

Dans notre travail, l'âge maternel moyen à la naissance de l'ensemble du groupe

PT21 est de 34,5 ans et de 35,3 ans pour le sous-groupe d'enfants PT21 développant une hypothyroïdie acquise.

68 % de notre cohorte d'enfants PT21 présentait une malformation congénitale (cardiaque, digestive, neurologique, oculaire), ce chiffre était de 67 % au sein du sous-groupe d'enfants PT21 avec hypothyroïdie acquise et de 83 % chez les PT21 avec HC. Si nous nous intéressons plus spécifiquement aux cardiopathies congénitales, 56 % de l'ensemble des PT21 en était porteur, 60 % des PT21 avec hypothyroïdie acquise et 67 % des PT21 avec HC. Dans la littérature, l'association entre malformations congénitales et survenue d'une hypothyroïdie acquise est peu décrite. Nos résultats semblent apporter l'information que le taux de malformations serait globalement identique chez les PT21 avec fonction thyroïdienne normale et chez ceux développant une hypothyroïdie avec le temps. Diverses études informent sur la prévalence des malformations congénitales en cas d'HC. Danner et al ⁽⁴⁷⁾, ont estimé la prévalence de malformations congénitales associées à une HC en population générale à 15,1 %. La prévalence des malformations cardiaques dans cette même population était estimée à 6,4 %. Bergström et al ⁽⁴⁸⁾, ont trouvé dans leur cohorte rétrospective de 2588 PT21, une prévalence de 54 % de malformation cardiaque associée à une HC, plus basse que celle retrouvée au sein de notre cohorte.

Nos résultats n'ont pas mis en évidence l'existence de facteurs de risque d'hypothyroïdie acquise. Cutler et al ⁽⁴⁹⁾ ont trouvé des résultats similaires dans leur étude rétrospective en comparant le sexe, l'âge maternel et les malformations congénitales de leur 13 cas PT21 avec HF acquises aux 31 cas PT21 sans anomalie thyroïdienne, tous âgés entre 4 mois et 3 ans.

Tous les enfants PT21 devraient donc bénéficier de la même surveillance de leur fonction thyroïdienne au cours de leurs 5 premières années de vie.

3. Evolution de la croissance staturo-pondérale et du PC avec ou sans hypothyroïdie

L'analyse de la croissance staturo-pondérale à l'âge de 5 ans selon le statut de la fonction thyroïdienne n'a retrouvé aucune différence entre euthyroïdie, HC et hypothyroïdie acquise. Tous les patients atteints d'une fonction thyroïdienne anormale, sauf un présentant une hypothyroïdie fruste légère, étaient supplémentés. Sharav et al ⁽⁵⁰⁾ ont montré dans leur étude rétrospective réalisée chez 147 PT21 sans hypothyroïdie vraie que la croissance staturale, pondérale et du PC des 94 enfants âgés de moins de 4 ans avec une hyperthyrotropinémie (TSH supérieure à 5,7 mUI/L) était ralentie par rapport aux enfants avec un taux de TSH normal. Tous les paramètres de croissance étaient corrélés négativement au taux de TSH.

Karlsson et al ⁽⁵¹⁾ ont vérifié cette hypothèse pour les PT21 avec hypothyroïdie acquise vraie. Dans leur étude prospective chez 85 PT21 âgés de 1 an à 25 ans, la vitesse de croissance des 8 enfants avec hypothyroïdie vraie âgés entre 2 et 11 ans était plus faible durant l'année précédant le diagnostic, par rapport à la première année de supplémentation et par rapport à vitesse de croissance des enfants sans hypothyroïdie appariés sur l'âge et le sexe. La croissance s'est améliorée une fois les patients supplémentés pour 7 patients sur 8.

A l'inverse, Selikowitz ⁽⁵²⁾ a démontré à travers son travail prospectif sur 5 ans chez 101 enfants PT21 âgés entre 2 semaines et 11 ans que les 9 enfants avec HF acquise non supplémentée n'étaient pas plus petits que les enfants sans dysfonction thyroïdienne.

En outre, les PT21 sont microcéphales, les régions de petit volume étant habituellement le cortex préfrontal, le cervelet et l'hippocampe avec un dysfonctionnement de ce dernier.^{(53) (54)} Dans notre population, la moyenne du PC à 5 ans tous sexes confondus était de 47,4 cm, inférieur à -2 DS. Chez les PT21, une hypotonie est très souvent retrouvée dès la naissance associée à une hyperlaxité, un trouble de l'équilibre et un défaut du contrôle postural. L'ensemble du développement moteur est retardé avec une grande variabilité entre les individus. Ainsi, la marche seule est acquise entre 15 et 74 mois, plutôt entre 2 et 3 ans.⁽¹⁰⁾ Dans notre population la médiane d'âge d'acquisition de la marche était de 34 mois (entre 13 et 48 mois).

Nous avons mis en évidence une mesure du PC à 5 ans chez les PT21 avec hypothyroïdie acquise significativement plus petite par rapport aux PT21 avec fonction thyroïdienne normale, sans différence associée d'âge d'acquisition de la marche. Le PC est le reflet de la croissance cérébrale. Une microcéphalie pourrait amplifier le retard de développement psychomoteur déjà existant chez les PT21.

Plusieurs études ont illustré le rôle des hormones thyroïdiennes dans le développement psychomoteur de l'enfant PT21. Van Trotsenburg et al⁽⁵⁵⁾ ont réalisé un essai clinique randomisé en double aveugle chez 196 nourrissons PT21 allemands sans hypothyroïdie vraie. Ils ont comparé le développement moteur et le quotient intellectuel après 2 ans de traitement par L-thyroxine contre placebo. Ils ont mis en évidence un retard de développement intellectuel plus faible dans le groupe traité sans différence significative et un retard de développement moteur également plus faible dans le groupe traité avec une différence significative.

Tenenbaum et al⁽⁵⁶⁾ ont évalué la fonction thyroïdienne et le tonus chez 157 PT21 d'âge médian de 5,9 ans. 20 patients étaient porteurs d'une HF et d'une hypotonie

modérée à sévère de façon significativement plus importante que dans le groupe sans hypothyroïdie. En revanche, Selikowitz ⁽⁵²⁾ aurait démontré l'absence d'impact d'une HF sur le quotient intellectuel.

4. Le suivi et la prise en charge de l'hypothyroïdie dans le NPDC

4.1 Hypothyroïdie congénitale

La prévalence d'HC au sein de notre cohorte de PT21 est élevée, atteignant 9 % des nouveau-nés. Dans l'étude prospective de Tüysüz B and Beker DB ⁽¹⁶⁾, la prévalence d'HC au sein d'une cohorte de 320 PT21 n'était seulement que de 1,8 %. Ils ont retrouvé une prévalence féminine de presque 50 %, alors que dans notre travail celle-ci est de deux tiers. Helen E. Roberts et al ⁽²²⁾ ont aussi retrouvé une prévalence quasiment deux fois plus élevée d'HC au sein de leur population PT21 féminine. L'étude prospective s'intéressant à 145 enfants PT21 de Lughetti L et al ⁽³³⁾ retrouvait une prévalence d'HC plus proche de la nôtre à 7%.

L'ESE et l'AAP ont publié des recommandations similaires quant au diagnostic et à la prise en charge thérapeutique de l'HC. Ces deux sociétés recommandent un second dépistage à la fin du premier mois pour les PT21, avec dosage de la TSH, de la T4L et T3L car les faux négatifs du test de Guthrie seraient fréquents dans cette population. En effet, dans notre étude, sont survenus 2 faux négatifs sur 66 résultats soit 3 %.

Après un second dosage, en cas de confirmation diagnostique avec TSH haute et T4L basse ou TSH supérieure à 20 mUI/L avec T4L normale, un traitement par supplémentation en L-thyroxine doit être immédiatement débuté. En cas de TSH comprise entre 6 et 20 mUI/L avec une T4L normale, un second dosage peut être

réalisé une à deux semaines plus tard. Une TSH supérieure à 10 mUI/L de façon répétée est une indication pour débiter le traitement.

Dans notre travail, ces recommandations ont été respectées pour 4 patients sur les 5 avec HC et dosages biologiques connus. Le traitement était débuté immédiatement après le diagnostic pour les 3 patients avec une TSH supérieure à 20 mUI/L et une T4L basse, mais aussi pour le patient avec une TSH située entre 6 et 20 mUI/L et T4L normale, sans deuxième contrôle. En revanche pour le dernier patient, le premier contrôle à 4 semaines de vie retrouvait une TSH entre 6 et 20 mUI/L avec T4L normale, incitant à un deuxième contrôle à 6 semaines de vie, retrouvant cette fois-ci une TSH entre 6 et 20 mUI/L avec T4L basse justifiant la mise en route d'un traitement.

La supplémentation doit être débutée au mieux dans les deux premières semaines de vie de l'enfant ou dès la confirmation diagnostique. Pour les formes légères, le traitement est débuté à 5 µg/kg/jour. Pour les formes modérées, le dosage peut être ajusté jusqu'à 15 µg/kg/jour. Pour les formes sévères, on peut d'emblée introduire le traitement à la posologie de 15 µg/kg/jour.

L'étude prospective de Salerno et al (51) s'est intéressée au quotient intellectuel à 4 ans selon la posologie initiale de L-thyroxine, chez 83 enfants atteints d'HC non PT21. Les patients sous la plus forte posologie (10,1 à 15 µg/kg/j) avaient un QI significativement plus haut comparé au groupe sous 6 à 8 µg/kg/j. Les performances intellectuelles étaient corrélées positivement au taux de T4L et négativement au taux de TSH dosés à la fin du premier mois de traitement.

L'étude prospective de Selva et al (57) a comparé le développement intellectuel chez 31 enfants non PT21 atteints d'HC traités par 3 posologies initialement différentes de L-thyroxine puis ajustées selon le bilan thyroïdien biologique. Le groupe sous la plus

faible supplémentation (10,9 µg/kg/j) avait un score de développement intellectuel global plus faible que les 2 autres groupes (14,5 µg/kg/j et 17,7µg/kg/j). Les patients normalisant leur fonction thyroïdienne en moins d'une semaine avaient un développement intellectuel meilleur que les autres.

Dans notre travail, la posologie recommandée est peu appliquée mais le délai avant mise sous traitement est correct. Nous avons rencontré une seule HC sévère, supplémentée initialement seulement à 6,6 µg/kg/j dès le dixième jour de vie. Nous avons une HC modérée sous une supplémentation satisfaisante de 8,1 µg/kg/j dès le 20^{ème} jour de vie. Nous avons 2 HC légères, une insuffisamment supplémentée initialement car sous 1,4 µg/kg/j à partir de la sixième semaine de vie et une sous supplémentation dépassant la dose recommandée car d'emblée sous 7,2 µg/kg/j dès le sixième jour de vie. Nous avons une HC fruste elle-aussi d'emblée traitée à une posologie de 7,4 µg/kg/j.

Une fois l'équilibre obtenu, les recommandations pour le rythme de contrôle biologique ne font pas l'objet d'un consensus. Il est proposé par l'ESE un contrôle tous les 1 à 2 mois les 6 premiers mois puis tous les 3 à 4 mois jusqu'à 3 ans puis tous les 3 à 6 mois jusqu'à la fin de la croissance. Nous ne connaissons pas le rythme de surveillance biologique de notre population d'HC.

Une fois le diagnostic confirmé, le bilan étiologique systématique est précis : dosage biologique des anticorps anti-thyroïdiens, scintigraphie thyroïdienne au Technétium-99m ou à l'I¹²³, suivie d'un test au perchlorate en cas de position eutopique et échographie thyroïdienne. Ce bilan est complété par une radiographie des points d'ossification des genoux qui évalue l'ancienneté et la sévérité de l'HC et son impact sur le développement foetal. Il a été prouvé un plus mauvais pronostic au niveau neurodéveloppemental en leur absence. ⁽⁵⁸⁾

Dans notre étude, cette recherche d'étiologie n'a pas été réalisée pour un seul des patients.

Aucun des enfants de notre cohorte d'HC avec une glande en place ne bénéficiait d'une réévaluation thérapeutique après 2 ans de supplémentation.

4.2 Hypothyroïdie acquise

L'AAP recommande de dépister une hypothyroïdie acquise chez les PT21 en renouvelant la mesure de la concentration de TSH à 6 et 12 mois, puis une fois par an, sur analyse sanguine. Le contrôle est répété tous les 6 mois en cas de positivité d'anticorps anti-thyroïdiens précédemment dosés.⁽⁵⁹⁾ Le PNDS portant sur la trisomie 21, s'appuyant sur les recommandations européennes conseille aussi de dépister de façon semestrielle la première année de vie puis de façon annuelle.⁽¹⁰⁾

La prévalence d'hypothyroïdie acquise dans notre population était de 24 %. Tüysüz B et Beker DB ⁽¹⁶⁾ retrouvaient dans leur travail une prévalence quasi-similaire de 26 %.

Cette prévalence importante justifie la surveillance régulière de la fonction thyroïdienne chez tous les enfants PT21.

Aucune auto-immunité thyroïdienne n'était retrouvée au sein de notre cohorte. Cela peut s'expliquer par la méthode de l'étude qui s'intéressait à l'évolution de la fonction thyroïdienne jusqu'aux 5 ans de l'enfant. Or, le travail prospectif de Karlsson B et al ⁽³⁴⁾ a pour conclusion que l'hypothyroïdie auto-immune serait habituelle après l'âge de 8 ans chez les PT21. L'hypothèse avancée d'une auto-immunité se développant avec l'âge chez les PT21 est appuyée par Ivarsson SA et al.⁽²⁷⁾ La prévalence d'hypothyroïdie auto-immune dans sa cohorte prospective de 70 enfants PT21 est de 20 % avant 12 ans et de 57 % après 12 ans.

Dans l'étude rétrospective de Claret et al ⁽⁶⁰⁾ réalisés chez 1903 PT21, 53 cas d'HF acquises ont été diagnostiquées avant l'âge de 5 ans. La moyenne d'âge au diagnostic était de 29 mois, se rapprochant de celle que nous avons retrouvé estimée à 25 mois. La moyenne du taux de TSH au diagnostic était de 8 mUI/mL, similaire à celui de notre étude estimé à 8,4 mUI/L. 39 des 53 cas d'HF se sont résolus spontanément avec un délai moyen avant rémission de 13,2 mois. Le taux de rémission était significativement plus important chez les patients sans goitre et sans anticorps anti-TPO et anti-Tg.

Ainsi, en cas d'HF légère avec une TSH inférieure à 10 mUI/mL, le dosage des anticorps anti-TPO et anti-Tg et l'échographie thyroïdienne peuvent guider la prise en charge thérapeutique. En cas de normalité de ce bilan complémentaire, une surveillance biologique régulière semblerait suffisante afin d'éviter un surtraitement.

Cette hypothèse est renforcée par l'étude de Gibson et al ⁽⁶¹⁾ s'intéressant à une population plus âgée que la nôtre. Le taux de TSH était dosé une première fois chez des enfants PT21 âgés entre 6 et 14 ans puis une seconde fois 6 ans plus tard. 5% des patients euthyroïdiens initialement ont développé une hypothyroïdie fruste. A l'inverse, 70% des enfants avec hypothyroïdie fruste au premier dosage devenaient indemnes 6 ans plus tard. Parmi ces enfants, 47 % avaient une fonction thyroïdienne normale 3 mois après le premier bilan biologique anormal. La présence d'anticorps anti-thyroïdien au premier test augmenterait la probabilité de survenue d'une hypothyroïdie au second.

Dans notre travail, la réalisation d'un bilan complémentaire au diagnostic d'hypothyroïdie acquise n'était pas systématique. La quasi-totalité des patients présentaient une TSH au diagnostic inférieure à 10 mUI/L. Pour 4 seulement la supplémentation était retardée pour se contenter d'abord d'un contrôle biologique.

Pour un patient, cette stratégie a permis de constater une normalisation spontanée de la fonction thyroïdienne, l'épargnant d'une supplémentation. Pour 2 patients, la T4L s'est abaissée secondairement, justifiant sans équivoque une supplémentation. Pour le patient pour lequel la surveillance biologique était maintenue de ses 21 mois à ses 5 ans, le dosage d'anticorps anti-thyroïdien était revenu négatif. En présence d'HF, la supplémentation est recommandée à partir de 10 mUI/L. Autrement, la L-thyroxine est indiquée en cas d'hypothyroïdie vraie.⁽¹⁰⁾

5. Points forts et limites de l'étude

Notre étude est régionale et l'inclusion dans la cohorte a été la plus exhaustive possible. Il n'existait pas, a priori, d'autres sources que celles explorées pour identifier d'autres enfants PT21 dans le NPDC. Nous avons mis en avant l'absence problématique de registre systématique des enfants nés T21 dans la région.

Ce travail est original car il est le premier à s'intéresser au suivi et à la prise en charge de la fonction thyroïdienne des enfants PT21 du NPDC. Cela a permis de démontrer une faille dans le suivi de ces enfants. Il n'existe pas de réel suivi centralisé, sauf pour les patients bénéficiant de la consultation spécialisée trisomie 21 au sein de Jeanne de Flandre. Mais celle-ci reste méconnue des praticiens de la région hors métropole lilloise.

L'hypothyroïdie chez l'enfant PT21 est un sujet abordé sous différents aspects dans la littérature. Mais aucune ne traite la fonction thyroïdienne et l'entité particulière de l'hypothyroïdie fruste chez les enfants PT21 français. Malgré l'intérêt porté à cette pathologie, sa prise en charge reste imprécise, source de désaccords. Notre travail a mis en lumière ces difficultés, tout en essayant d'apporter une conduite à tenir argumentée, la plus juste au regard des connaissances actuelles.

Nous avons rencontré plusieurs limites au cours de la réalisation de ce travail. D'abord, l'analyse rétrospective a créé un manque de données conséquent. Nous n'avons pas pu inclure une majorité de patients pour cette raison. Ainsi, le faible effectif de notre cohorte a engendré un manque de puissance, pouvant être responsable de l'absence de différence significative démontrée.

Les données étaient plus facilement accessibles pour les patients suivis au sein du CHU. Ainsi, un biais de sélection a été engendré. Le CHU étant le centre de recours régional et une maternité de niveau 3, les patients sont plus fréquemment porteurs de maladies chroniques nécessitant un suivi médical spécialisé. On peut donc expliquer la prévalence importante des cardiopathies congénitales dans notre cohorte quel que soit le statut thyroïdien par rapport à celle décrite dans la littérature chez les PT21. Il peut s'agir d'une des explications quant à l'absence de mise en évidence de facteur de risque d'hypothyroïdie acquise.

De plus, nous ne disposons pas des mesures anthropométriques pour tous les patients et pour tous les âges étudiés, nous empêchant notamment d'évaluer l'impact individuel d'une supplémentation en L-thyroxine sur la croissance staturopondérale.

Ensuite, l'absence de bilan biologique précis dans les dossiers de patients nous a limités. Il aurait été intéressant de comparer l'évolution du taux de TSH avant la survenue de la maladie entre PT21 euthyroïdiens et PT21 atteints d'hypothyroïdie. Une cinétique particulière chez ce dernier groupe aurait pu être soulignée, justifiant un dépistage biologique rapproché.

Pour terminer, le dosage biologique de la fonction thyroïdienne était réalisé par des laboratoires de ville différents pour chacun des patients, engendrant probablement un biais de mesure et modifiant les résultats.

Conclusion

Pour conclure, l'hypothyroïdie est une pathologie fréquemment rencontrée au cours du parcours de soins d'un enfant PT21. Le dépistage néonatal organisé permet de prendre en charge rapidement une hypothyroïdie congénitale. En revanche, aucun taux de TSH néonatal ne permettrait de prédire la survenue d'une hypothyroïdie ultérieurement. Il n'existerait pas non plus de facteurs de risque néonataux d'hypothyroïdie acquise. Ainsi, en l'absence d'une population à risque au sein des PT21, tous les enfants devraient bénéficier de la même surveillance régulière de la fonction thyroïdienne. La prise en charge adaptée, sans excès de traitement, d'une hypothyroïdie vraie ou fruste, pourrait permettre d'améliorer le développement psychomoteur et la croissance staturo-pondérale déjà fragiles des enfants PT21.

Ce travail nous permet d'envisager différentes perspectives. Afin de simplifier et d'optimiser le parcours de soins de l'enfant PT21, nous suggérons un suivi centralisé au CHU en développant la consultation trisomie 21 déjà existante. Cela faciliterait un accès direct à une équipe pluridisciplinaire et aux examens complémentaires nécessaires. De plus, une inclusion prospective serait ainsi réalisable aidant à comprendre davantage les particularités de l'hypothyroïdie et son évolution sur le long terme au sein de cette population particulière. Dans le but de soutenir le suivi et la prise en charge parfois complexe de ces enfants, nous proposons un protocole régional de surveillance et de prise en charge thérapeutique de l'hypothyroïdie chez l'enfant PT21 âgé de 0 à 5 ans, soumis à validation aux instances compétentes, destiné à l'ensemble des professionnels prenant en charge les enfants PT21.

(Annexe 10)

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2024 Jan 6]. Les performances des tests de dépistage de la trisomie 21 foétale par analyse de l'ADN libre circulant. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2572426/fr/les-performances-des-tests-de-depistage-de-la-trisomie-21-foetale-par-analyse-de-l-adn-libre-circulant
2. Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, Raymond A, Deutsch S. Chromosome 21 and Down syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nat Rev Genet.* 2004 Oct;5(10):725–38.
3. RESERVES IUTD. Orphanet: Trisomie 21.
4. Fondation Jérôme Lejeune [Internet]. [cited 2023 Nov 18]. Qu'est-ce que la trisomie 21 ? - Tout savoir sur cette maladie génétique. Available from: <https://www.fondationlejeune.org/trisomie-21/>
5. Démographie - Naissances vivantes - France (inclus Mayotte à partir de 2014) | Insee [Internet]. [cited 2023 Nov 24]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001641590>
6. European Platform on Rare Disease Registration [Internet]. [cited 2024 Jan 3]. Available from: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu>
7. Arrêté du 23 juin 2009 fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21.
8. SPF. Évaluation du dépistage prénatal de la trisomie 21 en France, 2009-2012. Numéro thématique. Dépistages au cours de la grossesse et à la naissance : données épidémiologiques récentes [Internet]. [cited 2023 Nov 19]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/evaluation-du-depistage-prenatal-de-la-trisomie-21-en-france-2009-2012.-numero-thematique.-depistages-au-cours-de-la-grossesse-et-a-la-naissance>
9. de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimation of the number of people with Down syndrome in Europe. *Eur J Hum Genet.* 2021 Mar;29(3):402–10.
10. de Lyon C, de Saint-Etienne C. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Trisomie 2. 2020;

11. Jean-Louis Wémeau, Bernard Vialettes, Jean-Louis Schlienger. *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien*. Elsevier Masson, 2014. Thyroïde, p42-45
12. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;28(2):175–87.
13. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital Hypothyroidism: Influence of Disease Severity and L -Thyroxine Treatment on Intellectual, Motor, and School-Associated Outcomes in Young Adults. *Pediatrics*. 2003 Oct 1;112(4):923–30.
14. Lichtenberger-Geslin L, Dos Santos S, Hassani Y, Ecosse E, Van Den Abbeele T, Léger J. Factors Associated With Hearing Impairment in Patients With Congenital Hypothyroidism Treated Since the Neonatal Period: A National Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Sep 1;98(9):3644–52.
15. Bertapelli F, Pitetti K, Agiovlasitis S, Guerra-Junior G. Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome—prevalence, determinants, consequences, and interventions: A literature review. *Res Dev Disabil*. 2016 Oct;57:181–92.
16. Tüysüz B, Beker D. Thyroid dysfunction in children with Down’s syndrome. *Acta Paediatr*. 2007 Jan 2;90(12):1389–93.
17. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, Coutant R, Léger J, Paty AC, et al. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis. *Ann Epidemiol*. 2016 Feb;26(2):100-105.e4.
18. Graber E, Chacko E, Regelman MO, Costin G, Rapaport R. Down Syndrome and Thyroid Function. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012 Dec;41(4):735–45.
19. Gruñeiro de Papendieck L, Chiesa A, Bastida MG, Alonso G, Finkielstain G, Heinrich JJ. Thyroid Dysfunction and High Thyroid Stimulating Hormone Levels in Children with Down’s Syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 Jan [cited 2022 Apr 3];15(9). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPEM.2002.15.9.1543/html>
20. Kariyawasam D, Rachdi L, Carré A, Martin M, Houlier M, Janel N, et al. DYRK1A BAC Transgenic Mouse: A New Model of Thyroid Dysgenesis in Down Syndrome. *Endocrinology*. 2015 Mar 1;156(3):1171–80.

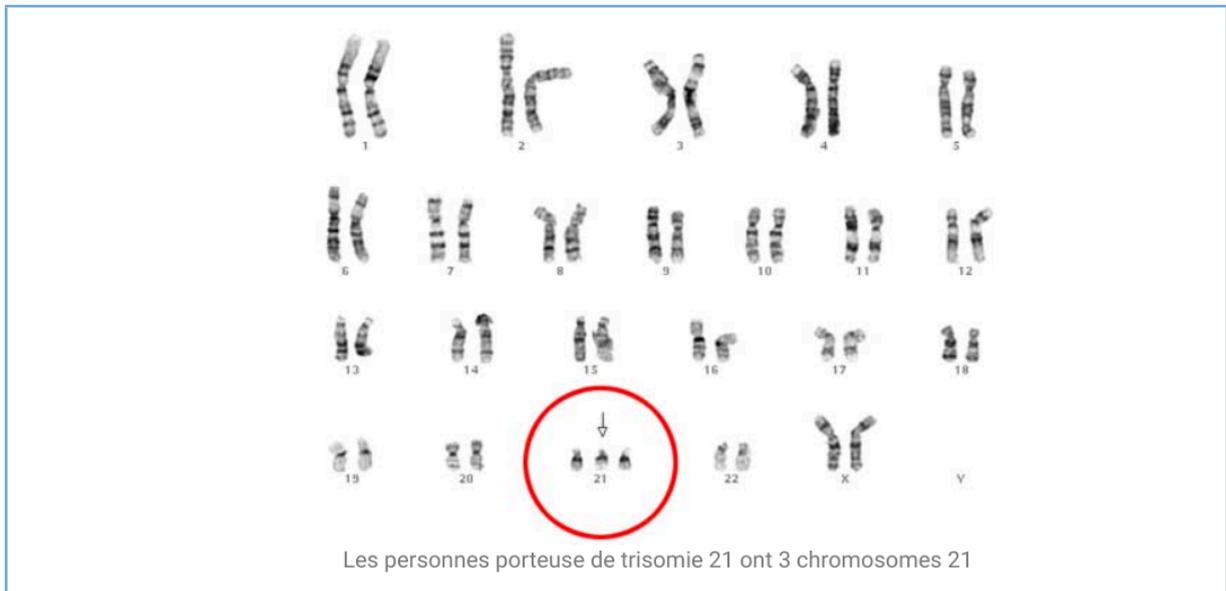
21. Cebeci Ayşe N, Ayla G, Metin Y. Profile of Hypothyroidism in Down's Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013 May 30;5(2):116–20.
22. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992. *Am J Med Genet*. 1997 Jul 11;71(1):29–32.
23. Reddy PA, Rajagopal G, Harinarayan CV, Vanaja V, Rajasekhar D, Suresh V, et al. High Prevalence of Associated Birth Defects in Congenital Hypothyroidism. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010:1–5.
24. Tuli G, Munarin J, Tessaris D, Matarazzo P, Einaudi S, De Sanctis L. Incidence of primary congenital hypothyroidism and relationship between diagnostic categories and associated malformations. *Endocrine*. 2021 Jan;71(1):122–9.
25. Gu YH, Harada S, Kato T, Inomata H, Aoki K, Hirahara F. Increased Incidence of Extrathyroidal Congenital Malformations in Japanese Patients with Congenital Hypothyroidism and Their Relationship with Down Syndrome and Other Factors. *Thyroid*. 2009 Aug;19(8):869–79.
26. Myrelid, Jonsson B, Guthenberg C, von Döbeln U, Annerén G, Gustafsson J. Increased neonatal thyrotropin in Down syndrome. *Acta Paediatr*. 2009 Jun;98(6):1010–3.
27. S-A Ivarsson¹, U-B Ericsson², J Gustafsson³, M Forslund¹, P Vegfors⁴ and G AnnerCn¹. The impact of thyroid autoimmunity in children and adolescents with Down syndrome. *Acta Paediatr*. 1997 Oct;86(10):1065-7.
28. Popova G, Paterson WF, Brown A, Donaldson MDC. Hashimoto's Thyroiditis in Down's Syndrome: Clinical Presentation and Evolution. *Horm Res Paediatr*. 2008;70(5):278–84.
29. Nicholson LB, Wong FS, Ewins DL, Butler J, Holiand A, Demaine AG, et al. Susceptibility to autoimmune thyroiditis in Down's syndrome is associated with the major histocompatibility class II DQA 0301 allele. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994 Sep;41(3):381–3.
30. Fernández-García JC, López-Medina JA, Berchid-Debdi M, Tinahones FJ. Resistance to Thyroid Hormone and Down Syndrome: Coincidental Association or Genetic Linkage? *Thyroid*. 2012 Sep;22(9):973–4.
31. Söderbergh A, Gustafsson J, Ekwall O, Hallgren Å, Nilsson T, Kämpe O, et al. Autoantibodies linked to autoimmune polyendocrine syndrome type I are prevalent in Down syndrome. *Acta Paediatr*. 2006 Dec;95(12):1657–60.

32. Lazar L, Frumkin RBD, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M, Meyerovitch J. Natural History of Thyroid Function Tests over 5 Years in a Large Pediatric Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May 1;94(5):1678–82.
33. Iughetti L, Predieri B, Bruzzi P, Predieri F, Vellani G, Madeo SF, et al. Ten-year longitudinal study of thyroid function in children with Down's syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(2):113–21.
34. van Trotsenburg ASP, Vulsma T, van Santen HM, Cheung W, de Vijlder JJM. Lower Neonatal Screening Thyroxine Concentrations in Down Syndrome Newborns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Apr;88(4):1512–5.
35. Lao TT, Panesar NS. Neonatal thyrotrophin and mode of delivery. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989 Oct;96(10):1224-7.
36. Oakley GA, Muir T, Ray M, Girdwood RW, Kennedy R, Donaldson MD. Increased incidence of congenital malformations in children with transient thyroid-stimulating hormone elevation on neonatal screening. *J Pediatr.* 1998 Apr;132(4):726-30.
37. Sharav T. Age-Related Patterns of Thyroid-Stimulating Hormone Response to Thyrotropin-Releasing Hormone Stimulation in Down Syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1991 Feb 1;145(2):172.
38. Konings C, van Trotsenburg A, Ris-Stalpers C, Vulsma T, Wiedijk B, de Vijlder J. Plasma thyrotropin bioactivity in Down's syndrome children with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2001 Jan 1;1–4.
39. Stanbury JB. Down's Syndrome: Mongolism and Its Management. *Arch Intern Med.* 1970 Aug 1;126(2):338.
40. Luton D, Azria E, Polak M, Carré A, Vuillard E, Delezoide AL, et al. Thyroid Function in Fetuses with Down Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(2):88–93.
41. Licastro F, Mocchegiani E, Zannotti M, Masi M, Arena G, Fabris N. Zinc Affects the Metabolism of Thyroid Hormones in Children with Down's Syndrome: Normalization of Thyroid Stimulating Hormone and of Reversal Triiodothyronine Plasmic Levels by Dietary Zinc Supplementation. *Int J Neurosci.* 1992 Jan;65(1–4):259–68.
42. Marreiro DDN, De Sousa AF, Nogueira NDN, Oliveira FE. Effect of Zinc Supplementation on Thyroid Hormone Metabolism of Adolescents with Down Syndrome. *Biol Trace Elem Res.* 2009 Jun;129(1–3):20–7.

43. Sarici D, Akin M, Kurtoglu S, Gunes T, Ozturk M, Akcakus M. Thyroid functions of neonates with Down syndrome. *Ital J Pediatr.* 2012;38(1):44.
44. Van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update—An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid.* 2021 Mar 1;31(3):387–419.
45. Rose SR, Wassner AJ, Wintergerst KA, Yayah-Jones NH, Hopkin RJ, Chuang J, et al. Congenital Hypothyroidism: Screening and Management. *Pediatrics.* 2022 Dec 19;151(1):e2022060420.
46. Kariyawasam D, Carré A, Luton D, Polak M. Down Syndrome and Nonautoimmune Hypothyroidisms in Neonates and Infants. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(2):126–31.
47. Danner E, Jääskeläinen J, Niuro L, Huopio H, Niinikoski H, Viikari L, Kero J, Sund R. Comorbidity in Congenital Hypothyroidism—A Nationwide, Population-based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Nov 17;108(12):e1695-e1701.
48. Bergström S, Carr H, Petersson G, Stephansson O, Bonamy AKE, Dahlström A, et al. Trends in Congenital Heart Defects in Infants With Down Syndrome. *Pediatrics.* 2016 Jul 1;138(1):e20160123.
49. Cutler AT. Thyroid Function in Young Children With Down Syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1986 May 1;140(5):479.
50. Sharav T. Growth Studies in Infants and Children With Down's Syndrome and Elevated Levels of Thyrotropin. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1988 Dec 1;142(12):1302.
51. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Anneren G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child.* 1998 Sep 1;79(3):242–5.
52. Selikowitz M. A FIVE-YEAR LONGITUDINAL STUDY OF THYROID FUNCTION IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME. *Dev Med Child Neurol.* 2008 Nov 12;35(5):396–401.
53. Pennington BF, Moon J, Edgin J, Stedron J, Nadel L. The Neuropsychology of Down Syndrome: Evidence for Hippocampal Dysfunction. *Child Dev.* 2003 Feb;74(1):75–93.

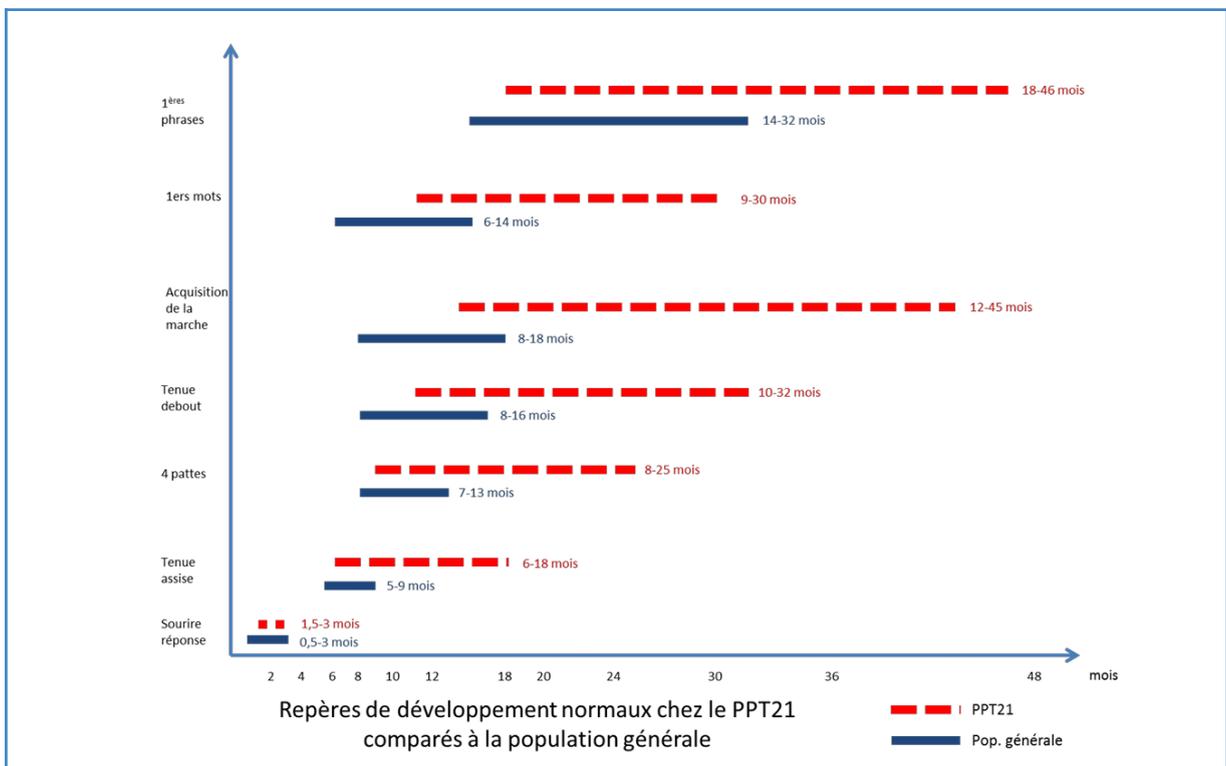
54. Roberts JE, Price J, Malkin C. Language and communication development in down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007 Jan;13(1):26–35.
55. van Trotsenburg ASP, Vulsma T, van Rozenburg-Marres SLR, van Baar AL, Ridder JCD, Heymans HSA, et al. The Effect of Thyroxine Treatment Started in the Neonatal Period on Development and Growth of Two-Year-Old Down Syndrome Children: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;90(6):3304–11.
56. Tenenbaum A, Lebel E, Malkiel S, Kastiel Y, Abulibdeh A, Zangen DH. Euthyroid Submedian Free T4 and Subclinical Hypothyroidism May Have a Detrimental Clinical Effect in Down Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(2):113–8.
57. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, LaFranchi SH. Neurodevelopmental Outcomes in Congenital Hypothyroidism: Comparison of Initial T4 Dose and Time to Reach Target T4 and TSH. *J Pediatr.* 2005 Dec;147(6):775–80.
58. De Silva A, Jong I, McLean G, Bergman P, Rodda C, Brown J, et al. The role of scintigraphy and ultrasound in the imaging of neonatal hypothyroidism: 5-year retrospective review of single-centre experience. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2014 Aug;58(4):422–30.
59. Bull MJ, the Committee on Genetics. Health Supervision for Children With Down Syndrome. *Pediatrics.* 2011 Aug 1;128(2):393–406.
60. Claret C, Goday A, Benaiges D, Chillarón JJ, Flores JA, Hernandez E, et al. Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome. *Pediatr Res.* 2013 May;73(5):674–8.
61. Gibson PA. Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. *Arch Dis Child.* 2005 Jun 1;90(6):574–8.

Annexes



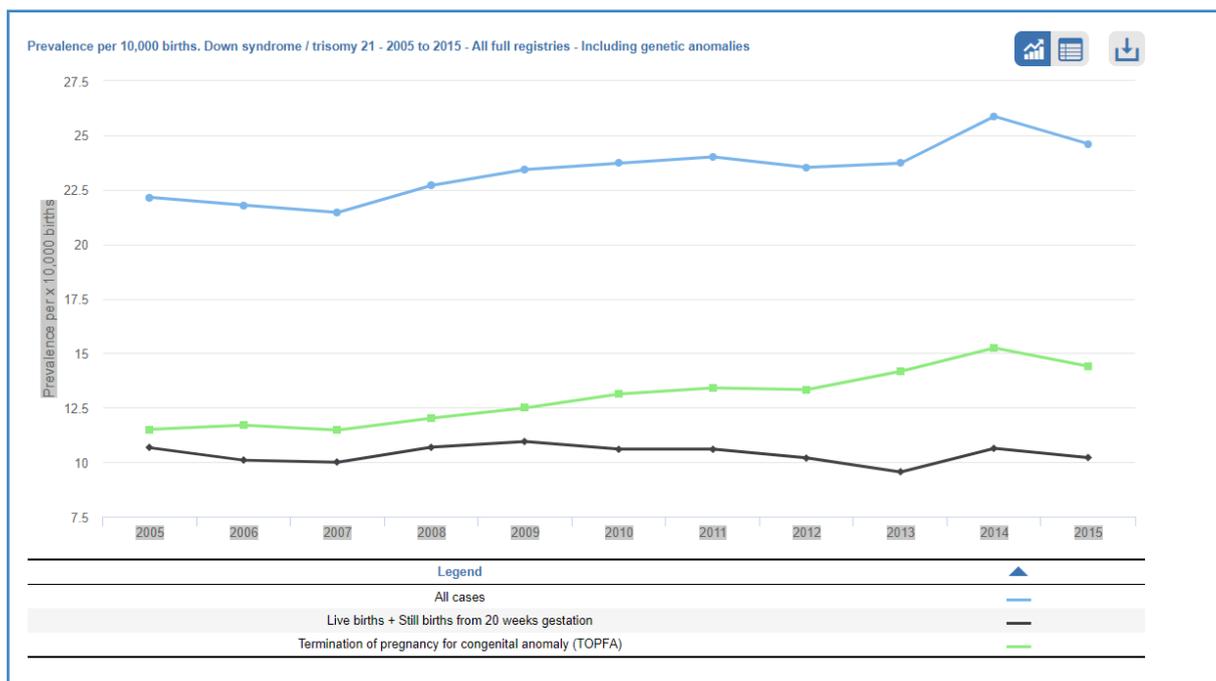
Annexe 1 : Caryotype standard d'une personne porteuse de trisomie 21 libre et homogène

<https://www.fondationlejeune.org/trisomie-21/>

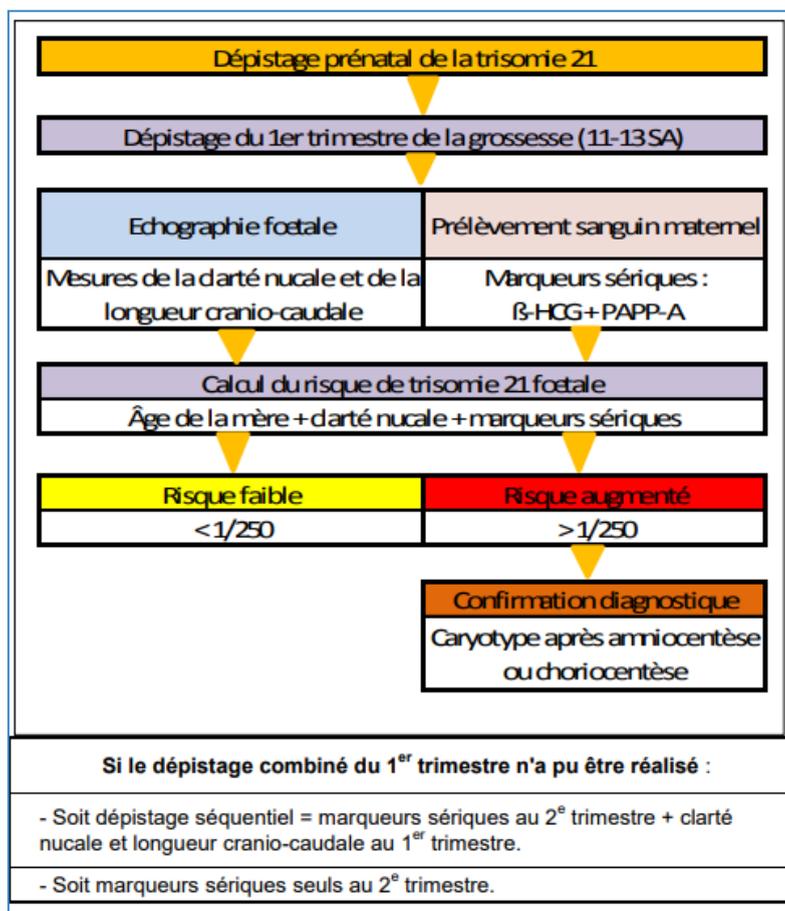


Annexe 5 : Repères de développement normaux chez les enfants PT21 comparés à la population générale.

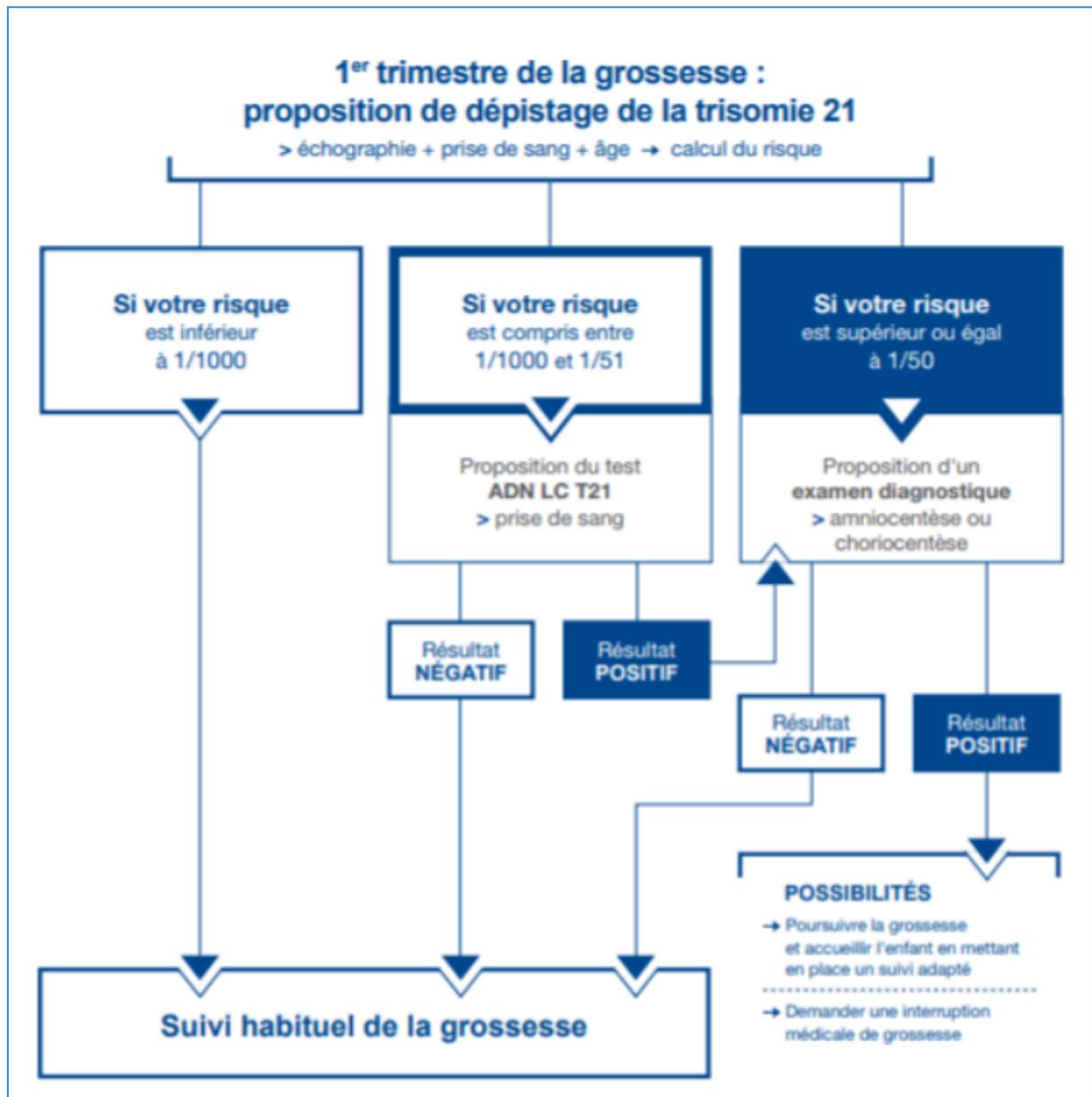
Protocole National de Diagnostic et de Soins Trisomie 21, 2020



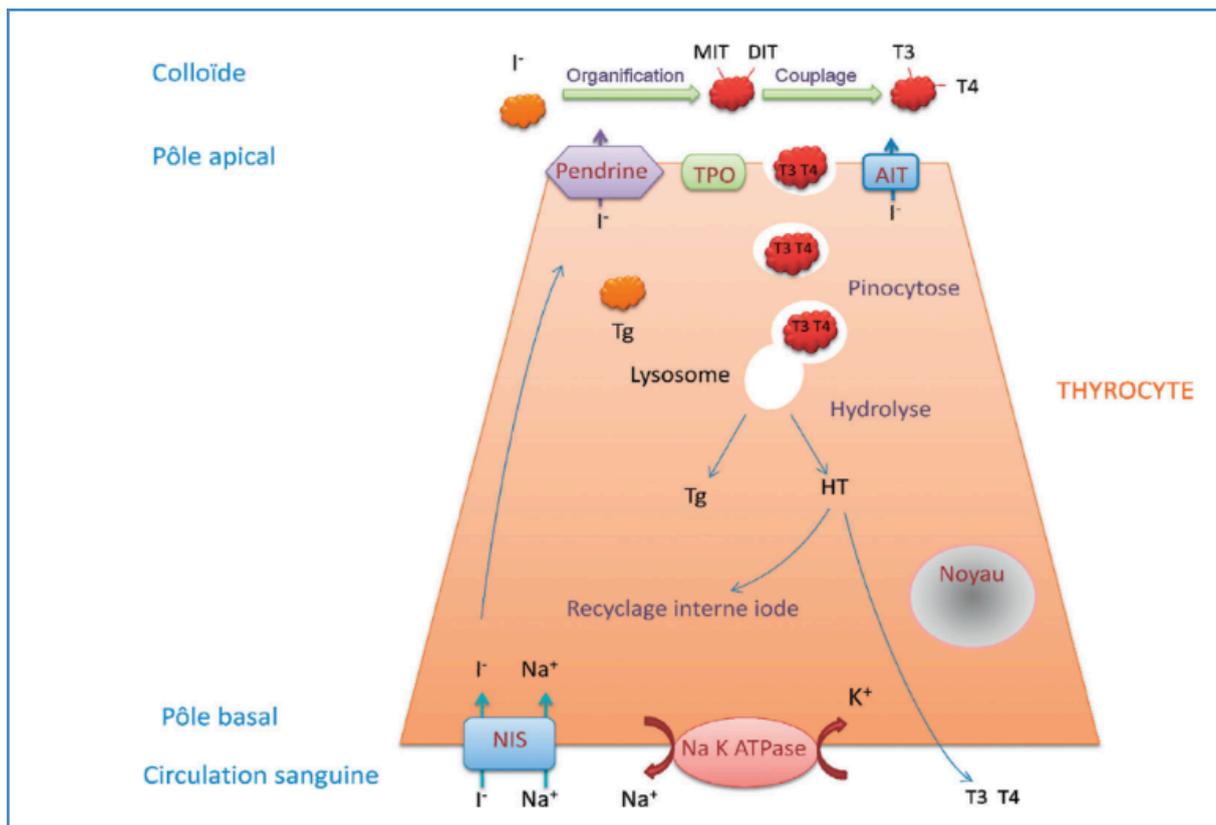
Annexe 2 : Prévalence en Europe de nouveaux-nés (vivants ou morts-nés après 20 semaines de grossesse) porteurs de T21 pour 10 000 naissances de 2005 à 2015
<https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu>



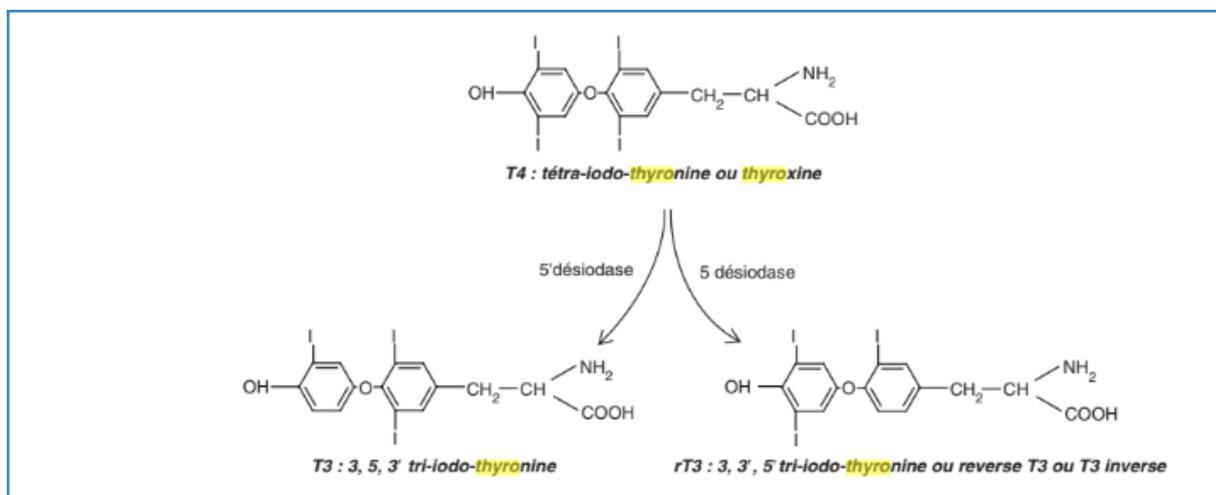
Annexe 3 : Arbre décisionnel du dépistage de la trisomie 21 entre 2009 et 2018



Annexe 4 : Arbre décisionnel du dépistage de la trisomie depuis 2018
<https://www.rpai-perinat.org/depistage-de-trisomie-21/>, mars 2024



Annexe 6 : Étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. AIT : Apical Iodide Transporter, MIT : mono-iodotyrosine, DIT : di-iodotyrosine, HT : hormones thyroïdiennes. *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien, Jean-Louis Wémeau, Bernard Vialettes, Jean-Louis Schlienger*



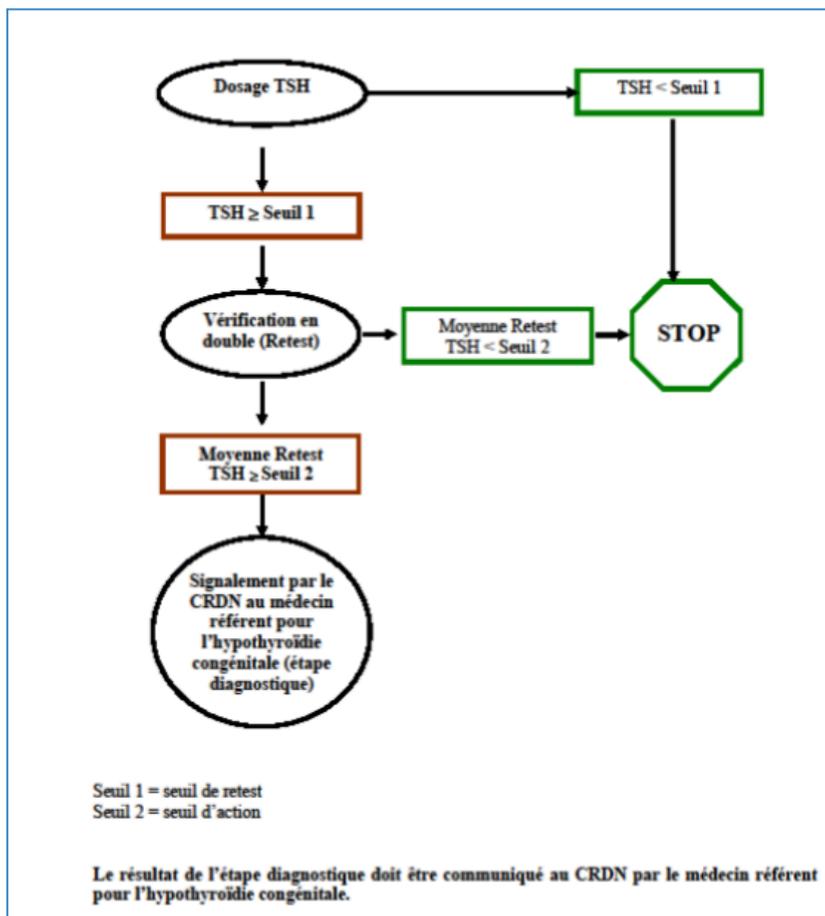
Annexe 7 : Les hormones thyroïdiennes T₄ et T₃ et leur métabolisation. *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien, Jean-Louis Wémeau, Bernard Vialettes, Jean-Louis Schlienger*

Table 3 Percentiles (2.5th, 50.0th, 97.5th) of serum TSH, T3, T4 and fT4 concentration per age group.

Age, n	TSH, $\mu\text{IU/L}$ mIU/L			T3, nmol/L			T4, nmol/L			fT4, pmol/L		
	2.5th	50th	97.5th	2.5th	50th	97.5th	2.5th	50th	97.5th	2.5th	50th	97.5th
1 w–3 m (241)	0.92	2.30	4.38	1.4	2.4	3.5	91.4	150.6	230.4	13.0	17.2	26.8
>3 m–6 m (144)	0.79	2.24	4.23	1.6	2.7	3.7	96.5	146.7	216.2	11.6	16.3	23.3
>6 m–12 m (274)	0.84	2.37	4.31	1.6	2.6	3.5	81.1	131.3	203.4	11.1	16.2	24.4
>1 y–3 y (849)	0.97	2.46	4.35	1.5	2.6	3.5	86.2	132.6	186.6	11.4	16.3	24.8
>3 y–6 y (977)	0.97	2.49	4.38	1.6	2.5	3.4	88.8	127.4	173.8	12.0	16.6	25.0
>6 y–9 y (1266)	0.82	2.36	4.74	1.5	2.4	3.3	86.2	124.8	164.7	11.7	16.2	24.6
>9 y–12 y (1493)	0.88	2.53	4.76	1.3	2.3	3.2	82.4	118.4	158.3	10.9	16.0	25.2
>12 y–15 y (1256)	0.88	2.28	4.65	1.2	2.1	3.1	81.1	106.8	150.6	10.4	14.9	24.7
>15 y–20 y (1081)	0.71	1.86	4.88	1.1	1.8	2.6	78.5	106.8	142.9	9.6	14.8	25.0

m, months; w, week; y, years. To convert thyroid hormone values to metric units use the following factors: T3 nmol/L \div 1.538: T3 ng/mL; T4 nmol/L \div 12.87: T4 $\mu\text{g/dL}$ and fT4 pmol/L \div 12.87: fT4 ng/mL.

Annexe 8 : Normes des hormones thyroïdiennes selon l'âge
Age-specific thyroid hormone and thyrotropin reference intervals for a pediatric and adolescent population, 2012



Annexe 9 : Arbre décisionnel du dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale
Journal officiel du 28/02/2018

Annexe 10 : Protocole régional pour le dépistage, le traitement et le suivi de l'hypothyroïdie chez l'enfant trisomie 21 âgé de 0 à 5 ans.

 Pôle Enfant	Hypothyroïdie chez l'enfant trisomie 21 âgé de 0 à 5 ans : Dépistage, traitement et suivi	Code du document :
		Date d'application : Version : 001
		Page 1 sur 6

Rédaction	Vérification	Validation
Dr Morgane Le Néel Fonction : Interne	Dr Iva Gueorguieva Dr Rakza Fonction : PH	

1) Hypothyroïdie congénitale

a- Dépistage néonatal

Le test de Guthrie est réalisé à J2 ou J3 de vie pour tous les nouveau-nés.

Un taux de TSH néonatal compris entre 17 et 30 mUI/L impose de convoquer l'enfant et sa famille au CHU de Lille dans un délai de 3 semaines afin d'effectuer un second dosage de la TSH couplé à celui de la T4L et T3L.

Un taux de TSH néonatal supérieur à 30 mUI/L impose une convocation dans les plus brefs délais.

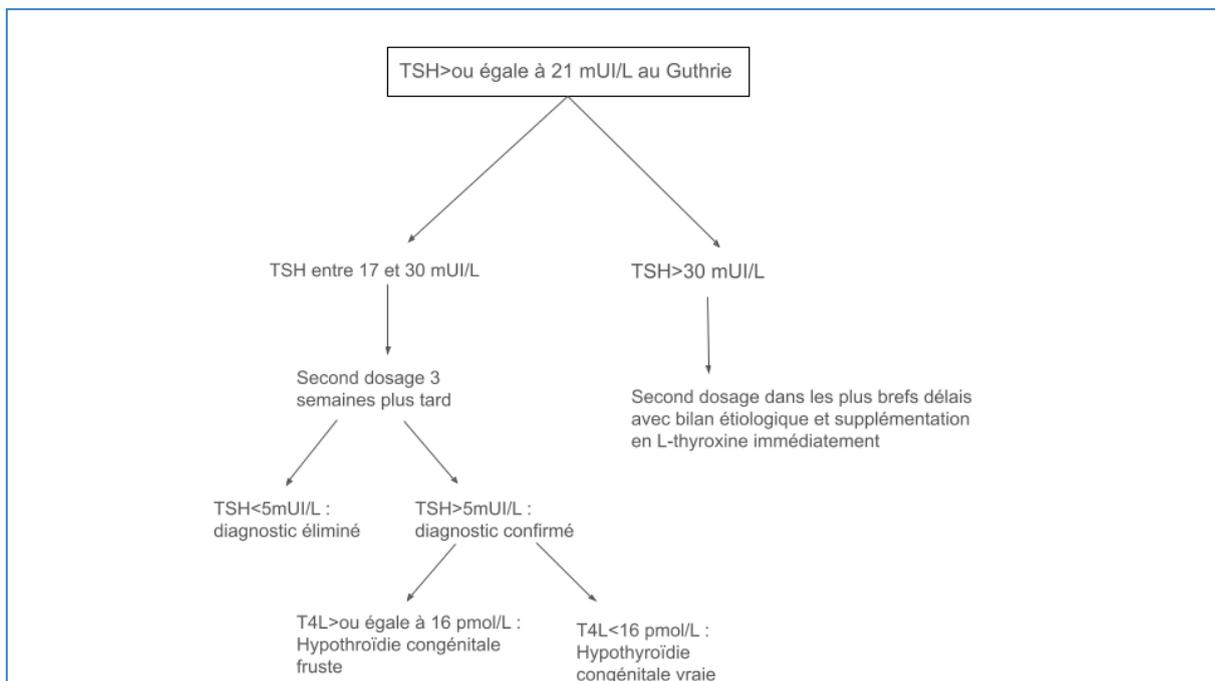
L'enfant porteur de trisomie 21 a un risque supérieur de développer une hypothyroïdie congénitale et le dépistage néonatal peut revenir faussement négatif. En cas de dépistage négatif, un contrôle biologique du taux de TSH, T4L et T3L doit être réalisé à la fin du premier mois de l'enfant.

b- Confirmation diagnostique

Le diagnostic d'hypothyroïdie congénitale est confirmé en cas de taux de TSH au second dosage supérieur à 5 mUI/L.

L'hypothyroïdie est dite vraie si en regard la T4L est abaissée, soit inférieure à 16 pmol/L.

L'hypothyroïdie est dite fruste si en regard la T4L est normale, soit supérieure ou égale à 16 pmol/L.



c- Bilan étiologique

Une fois le diagnostic confirmé, ou dans le même temps en cas de TSH néonatale supérieure à 30 mUI/L, la recherche étiologique est essentielle et comprend :

- un bilan biologique chez le nouveau-né : Thyroglobuline, iodémie, iodurie, anticorps anti-thyroglobuline, anticorps anti-thyroperoxydase
- un bilan biologique chez la mère : TSH, T4L, T3L, anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg), anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO), iodémie
- une échographie thyroïdienne pour exploration anatomique de la glande

	Hypothyroïdie chez l'enfant trisomie 21 âgé de 0 à 5 ans : Dépistage, traitement et suivi	Code du document :
		Date d'application : Version : 001
		Page 3 sur 6

- une scintigraphie thyroïdienne à l'I¹²³, explore la fonctionnalité de la glande, complétée par un test au perchlorate en cas de glande en place pour le diagnostic de trouble de l'organification des iodures
- une radiographie des genoux évalue l'ancienneté et la sévérité de l'hypothyroïdie congénitale et son impact sur le développement foetal
- un bilan malformatif réalisé dans tous les cas dans le cadre de la trisomie 21 : échographie cardiaque, échographie abdominale et rénale
- un scanner des rochers en cas d'argument pour un trouble de l'hormonosynthèse (syndrome de Pendred)
- Une consultation de génétique est proposée à la famille

d- Traitement

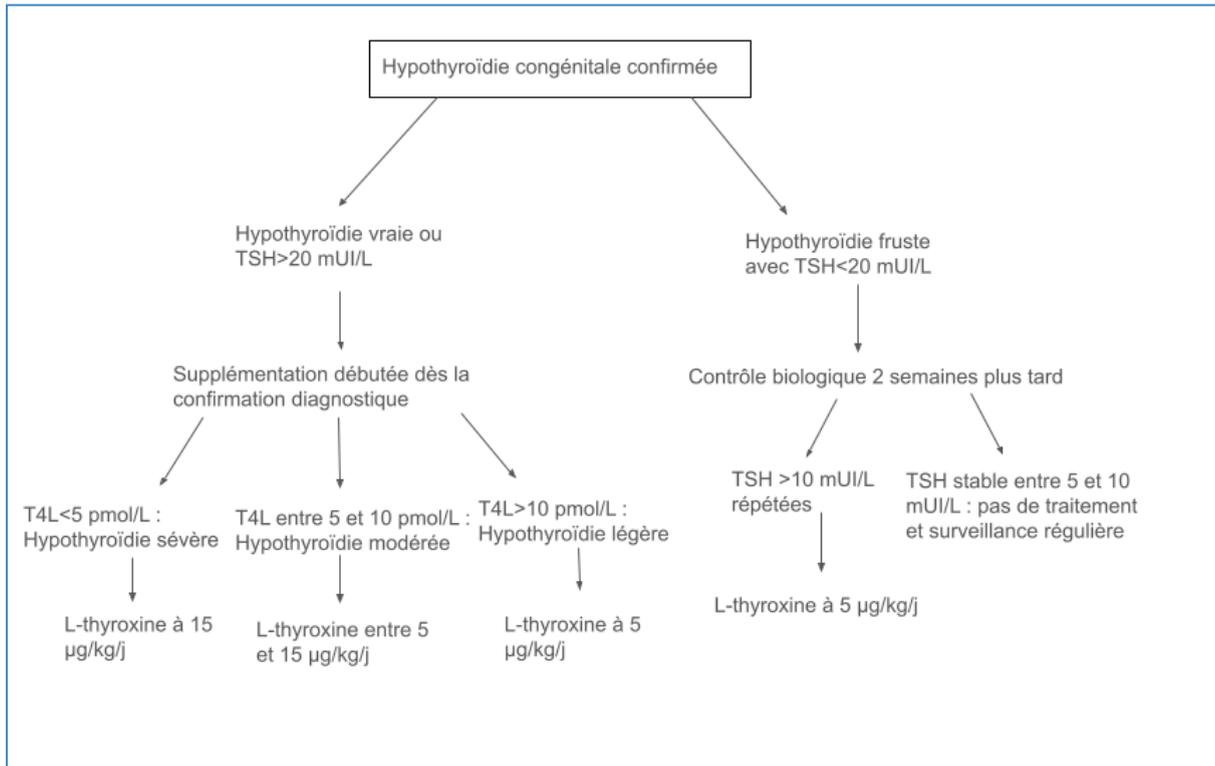
Dans le cas d'une hypothyroïdie vraie avec TSH haute et T4L basse ou d'une hypothyroïdie fruste majeure avec une TSH supérieure à 20 mUI/L avec T4L normale, un traitement par supplémentation en L-thyroxine (en T4L) doit être immédiatement débuté.

Dans le cas d'une hypothyroïdie fruste légère à modérée avec une TSH comprise entre 6 et 20 mUI/L avec une T4L normale, un second dosage peut être réalisé une à deux semaines plus tard. Une TSH supérieure à 10 mUI/L de façon répétée est une indication pour commencer le traitement.

Il est nécessaire que la supplémentation soit mise en oeuvre au mieux dans les deux premières semaines de vie de l'enfant ou dès la confirmation diagnostique. Pour les formes légères (T4L supérieure à 10 pmol/L), le traitement est entamé à 5 µg/kg/jour. Pour les formes modérées (T4L entre 5 et 10 pmol/L) le dosage peut être ajusté jusqu'à 15 µg/kg/jour. Pour les formes sévères (T4L inférieure à 5 pmol/L), on peut d'emblée introduire la médication à la posologie de 15 µg/kg/jour.

Le bilan thyroïdien est contrôlé toutes les 2 semaines jusqu'à obtenir la posologie optimale. L'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux de T4L dans le tiers supérieur de la normale et un taux de TSH dans le tiers inférieur de la normale.

1 goutte de L-thyroxine équivaut à 5 µg.



e- Suivi

Une fois l'équilibre thérapeutique obtenu, on maintient la surveillance biologique tous les 1 à 2 mois les 6 premiers mois puis tous les 3 à 4 mois jusqu'à 3 ans puis tous les 3 à 6 mois jusqu'à la fin de la croissance de l'enfant.

Une réévaluation clinique et biologique, après un arrêt du traitement pendant un mois, peut être réalisée dès l'âge de 6 mois en cas d'hypothyroïdie congénitale avec glande en place sans étiologie précise et un besoin thérapeutique inférieur à 3 µg/kg/jour. Dans tous les cas, cette évaluation doit être faite aux 2 ans de l'enfant.

2) Hypothyroïdie acquise

a- Dépistage et diagnostic

Le dépistage d'une hypothyroïdie acquise par le dosage de la TSH couplé à la T4L et T3L est semestriel la première année de vie (à 6 mois et à 12 mois) puis annuel.

	Hypothyroïdie chez l'enfant trisomie 21 âgé de 0 à 5 ans : Dépistage, traitement et suivi	Code du document :
		Date d'application : Version : 001
		Page 5 sur 6

En présence de symptôme évocateur d'une hypothyroïdie (constipation chronique, peau sèche, fatigabilité, retard de croissance statural, prise de poids), un bilan thyroïdien est réalisé.

On parle d'hypothyroïdie vraie en présence d'une TSH supérieure à 5 mUI/L et d'une T4L basse selon les normes selon l'âge de l'enfant et celles du laboratoire.

On parle d'hypothyroïdie fruste en présence d'une TSH supérieure à 5 mUI/L associée à une T4L normale.

b- Bilan étiologique

Une fois le diagnostic d'hypothyroïdie acquise posé, il est nécessaire de connaître son étiologie par la réalisation d'un bilan comprenant :

- dosage biologique des anticorps anti-Tg et anti-TPO : hypothyroïdie auto-immune si positif(s)
- échographie thyroïdienne : goître ou non

c- Traitement

Dans le cas d'une hypothyroïdie acquise vraie ou fruste modérée avec une TSH supérieure à 10 mUI/L, une supplémentation en L-thyroxine est administrée à une posologie de 5 µg/kg/j.

Dans le cas d'une hypothyroïdie acquise fruste légère avec TSH entre 5 et 10 mUI/L, le bilan étiologique oriente la prise en charge. En présence d'anticorps ou d'un goitre, on débute une supplémentation à entre 1 et 2 µg/kg/j.

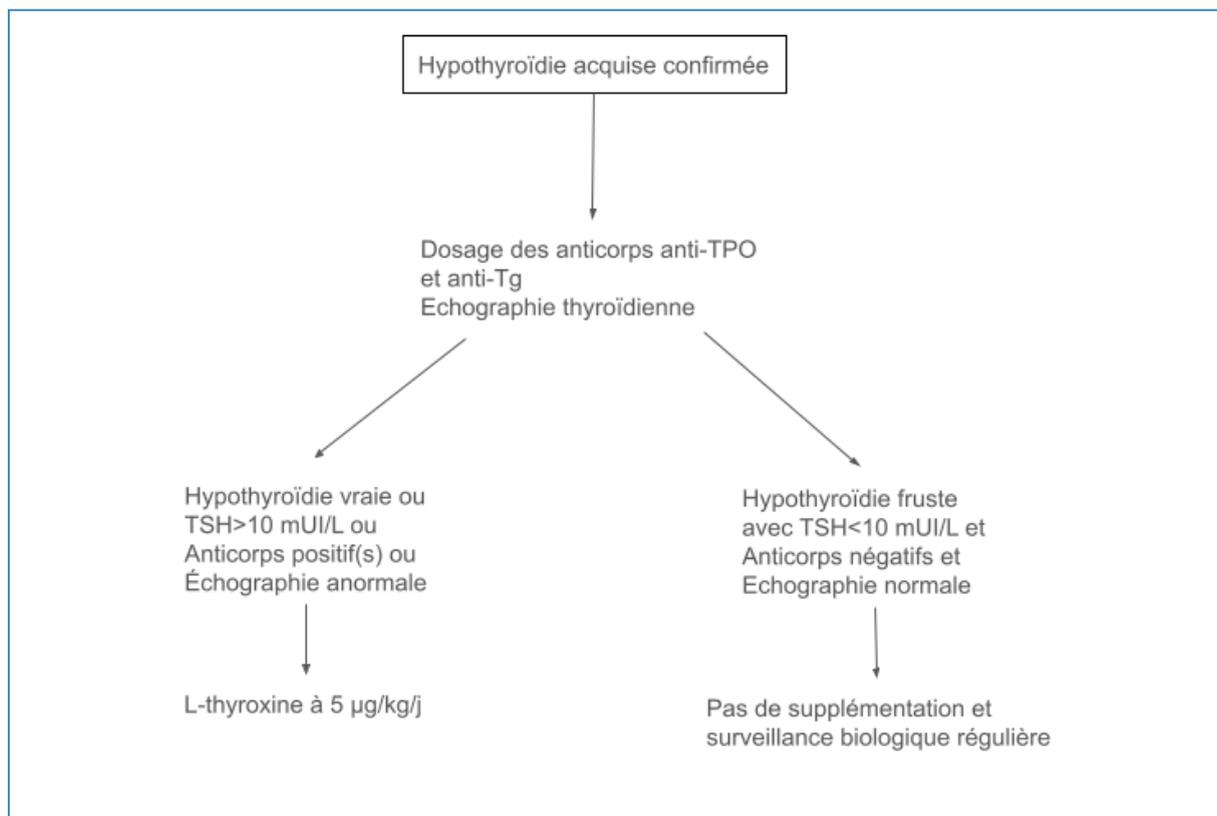
L'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux de T4L dans le tiers supérieur de la normale et un taux de TSH dans le tiers inférieur de la normale.

 Pôle Enfant	Hypothyroïdie chez l'enfant trisomie 21 âgé de 0 à 5 ans : Dépistage, traitement et suivi	Code du document :
		Date d'application : Version : 001
		Page 6 sur 6

d- Suivi

Une fois l'équilibre thérapeutique obtenu, la surveillance de la fonction thyroïdienne est trimestrielle initialement puis, en l'absence d'ajustement thérapeutique pendant un an, semestrielle.

En présence d'une hypothyroïdie fruste légère non supplémentée sans auto-anticorps ni goitre, on surveille régulièrement la fonction thyroïdienne, de façon trimestrielle initialement puis, en cas de stabilité du bilan biologique pendant un an, de façon semestrielle.



AUTEURE : Nom : Le Néel

Prénom : Morgane

Date de soutenance : 19 avril 2024

Titre de la thèse : L'hypothyroïdie chez l'enfant trisomie 21, une entité clinique méconnue ? Etude rétrospective régionale entre 2005 et 2020

Thèse - Médecine - Lille "2024"

Cadre de classement : Pédiatrie

DES + FST/option : Pédiatrie, endocrinopédiatrie

Mots-clés : "trisomie 21", "hypothyroïdie", "hypothyroïdie fruste"

Résumé :

Introduction : L'hypothyroïdie, congénitale ou acquise, souvent fruste, est une pathologie couramment rencontrée chez les enfants porteurs de trisomie 21 (PT21). Or, la prise en charge d'une hypothyroïdie fruste ne fait pas l'objet de consensus et reste méconnue. Les objectifs de ce travail étaient de mettre en évidence des facteurs prédictifs ou à risque d'hypothyroïdie acquise chez l'enfant PT21, d'évaluer son impact sur la croissance et de décrire les pratiques de surveillance et de prise en charge de l'hypothyroïdie, congénitale ou acquise, dans le Nord-Pas-de-Calais (NPDC).

Méthode : Les PT21 nés dans le NPDC entre 2005 et 2015 ont été inclus dans l'étude de manière rétrospective. Nous avons récupéré leur taux de TSH néonatal et nous avons décrit l'évolution de leur fonction thyroïdienne et la prise en charge d'une éventuelle hypothyroïdie jusqu'à leurs 5 ans révolus. L'évolution de la croissance staturo-pondérale et du périmètre crânien (PC) et l'âge d'acquisition de la marche ont été relevés. Pour chaque patient, les paramètres de naissance et les malformations congénitales associées ont été recueillis.

Résultats : 66 patients ont été inclus. 6 patients (soit 9 %) ont développé une hypothyroïdie congénitale et 16 (soit 24 %) une hypothyroïdie acquise. Le taux de TSH néonatal des enfants PT21 ne serait pas un facteur prédictif d'hypothyroïdie acquise. Aucun facteur de risque néonatal d'hypothyroïdie acquise n'a été mis en évidence. A 5 ans, le PC était significativement plus petit chez les enfants avec hypothyroïdie acquise par rapport à ceux non atteints. Dans le NPDC, une hypothyroïdie congénitale, fruste ou non, est supplémentée sans suspension de traitement jusqu'à 5 ans, l'étiologie d'une hypothyroïdie acquise n'est pas toujours explorée et une hypothyroïdie acquise fruste est très souvent supplémentée d'emblée.

Conclusion : Tous les enfants PT21 âgés de 0 à 5 ans devraient bénéficier du même dépistage régulier d'une hypothyroïdie. La prise en charge régionale de l'hypothyroïdie est différente selon les praticiens. La centralisation du suivi de ces enfants semble intéressante afin d'optimiser leur prise en charge.

Composition du Jury :

Président : Pr Frédéric Gottrand

Assesseurs : Pr Jamal Ghoumid, Dr Iva Gueorguieva

Directeur de thèse : Dr Thameur Rakza