

**Pathologies endocriniennes
(et immunologiques) chez les sujets
porteurs d'une trisomie 21**

Les connaître les dépister les traiter

- **Axe hypothalamo hypophysaire
thyroïde - croissance (HGH) - puberté-
prise de poids**
- **Dysfonctionnement thyroïdien**
- **Fonction des gonades (os)**
- **Anomalies couple calcium vitamine D**
- **Anomalies du fonctionnement pancréatique (diabète type 1
type 2)**

- **Poids = maladie endocrinienne responsable du syndrome métabolique**

précoce et de ses complications

obésité = état proinflammatoire

**Retard de croissance = caractéristique de T
21**

**Mécanismes variés dont certains peuvent
mener
à un traitement**

Mais

Les normes et l'analyse de la croissance dans la trisomie

Les mécanismes de la croissance

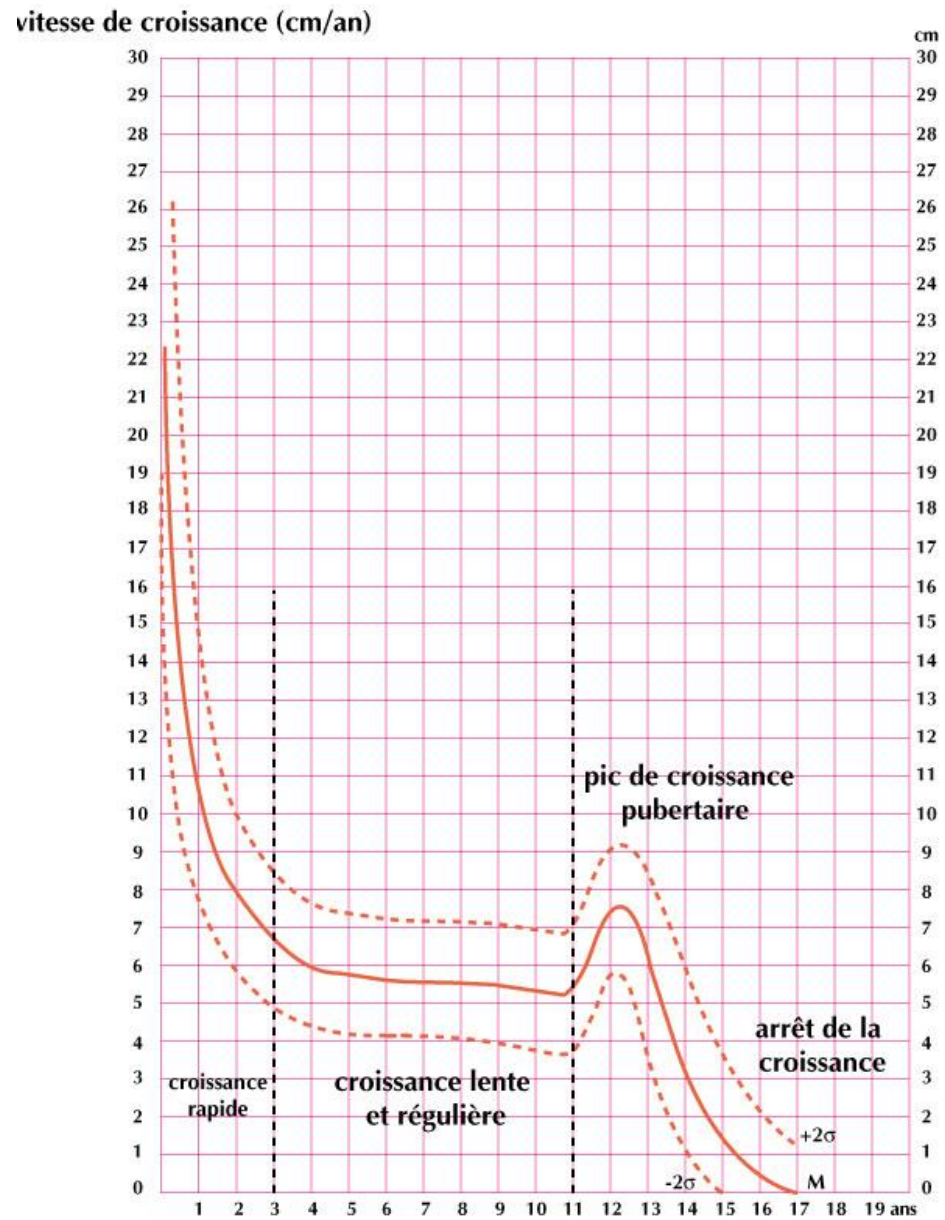
Les traitements possibles des anomalies de la croissance

Les aspects éthiques de certains traitements

Phases de croissance de l'enfant

4 phases

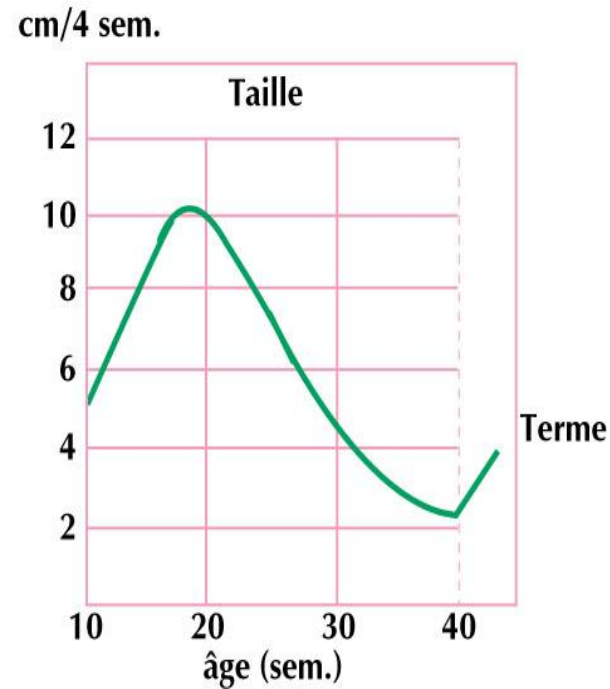
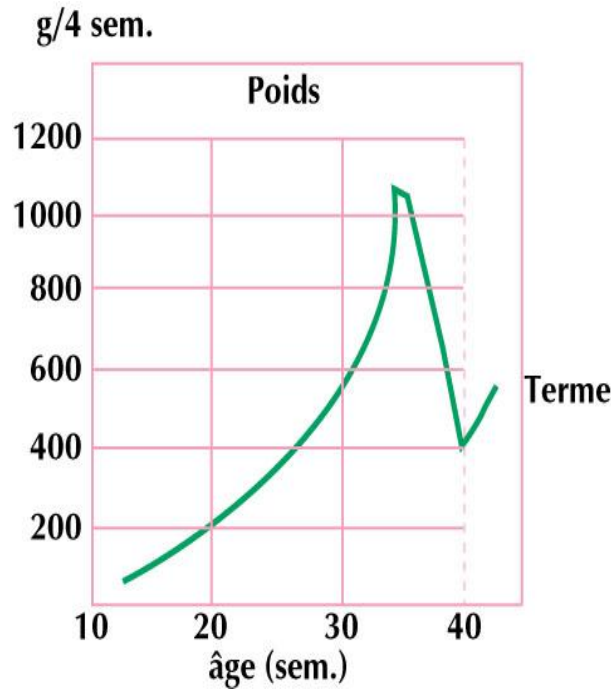
- Petite enfance
- Enfance
- Prénatale
- Puberté



Croissance prénatale

La croissance linéaire prénatale est très rapide

- **2,5 cm/sem à 20 semaines de grossesse**
- **Impact important de l'environnement : alimentation de la mère, médicaments, tabac, taille de l'utérus maternel etc.**
- **Influence génétique limitée (20-40%) Faible corrélation entre la taille à la naissance et la taille moyenne des parents**

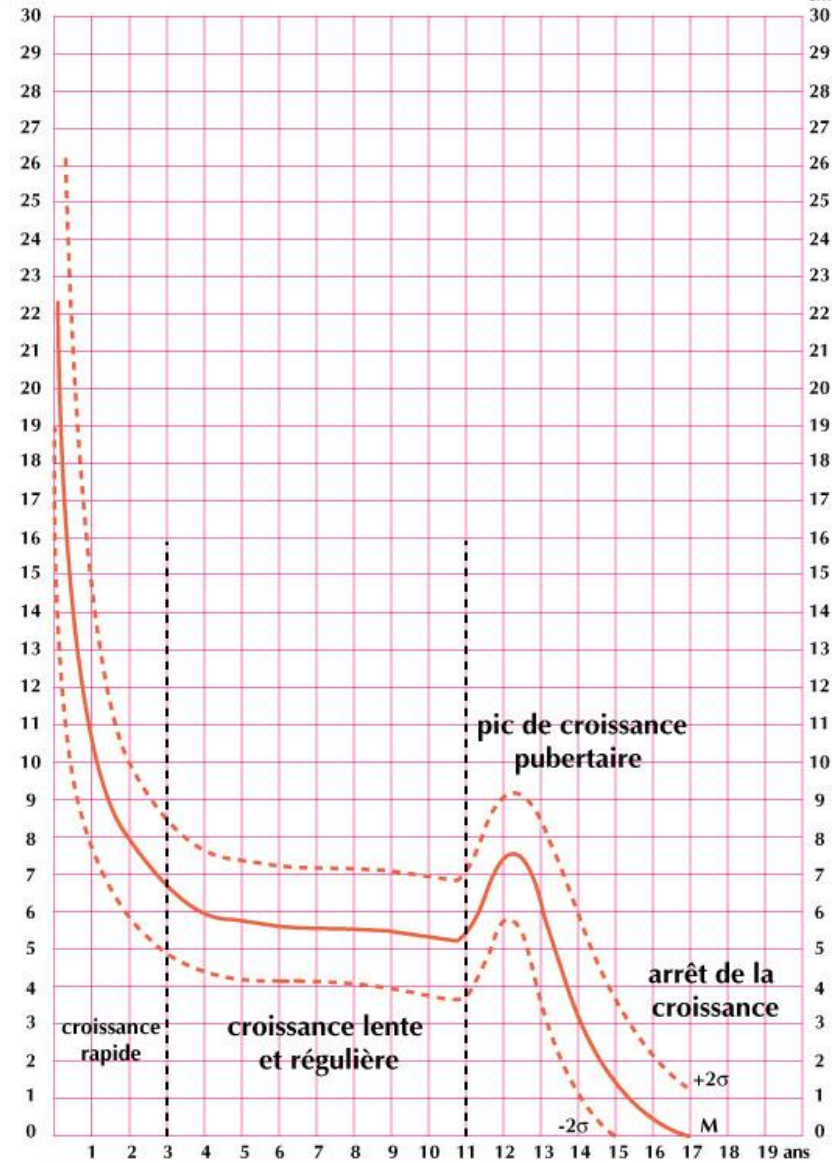


Croissance post-natale

Karlberg J *et al.* : le “modèle ICP”*:

- **Infancy (*petite enfance*)**
Croissance linéaire rapide,
mais en forte décélération
- **Childhood (*enfance*)**
Lente décélération de 3-4 ans à
la pré-adolescence
- **Puberty (*puberté*)**
“Poussée pubertaire” =
accélération rapide puis
décélération

vitesse de croissance (cm/an)

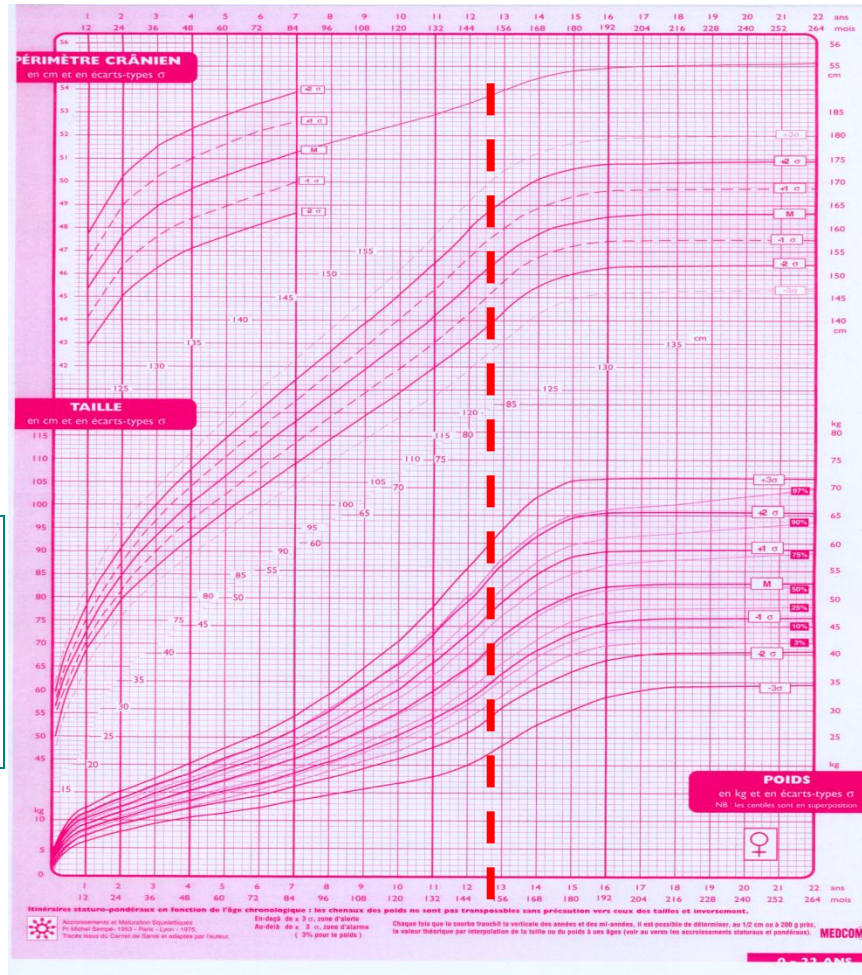


*Karlberg J *et al.* Acta Paediatr Scand. 1987;337.

Principaux facteurs impliqués

Nutrition
En particulier dans
les premiers mois
de vie

GH
H. Thyroïdiennes
Petite enfance
et enfance



Stéroïdes sexuels
GH
Particulièrement
pendant la puberté

Petite enfance

Enfance

Puberté

Dans la trisomie

altération de la croissance fœtale (15-16 SA)

TN 0,5 SDS -1,5SDS non obligatoire

ralentissement de la VC de 6 mois à 3 ans

canalisation en moyenne -2SD

(forte influence des tailles parentales et des origines)

intérêt des courbes spécifiques à la T 21 ???

puberté dans les délais ou anticipée chez les filles

mais absence de pic de croissance pubertaire

(11 ans 9,5 ans)

Taille définitive en général 18 à 20 cm en dessous de la taille cible parentale

TF Cronk and coll 1999
Pediatrics

filles 145 cm
garçons 153 cm

TF Myrelik and coll 2002
Arch Dis Child

filles 147,5 cm
garçons 161,5 cm

TF Stoll and coll 1999
Ann Genet

filles 145,5 cm
garçons 153,5 cm

Surveiller la croissance dans la trisomie

++++

- Chercher une anomalie de l'axe somatotrope en cas de gros RCIU qui n'opère pas de rattrapage statural satisfaisant et s'il y a une microcéphalie sévère

en cas de décélération trop importante du profil statural entre 9 mois et 3ans surtout si le poids s'accroît

en cas de médiocre pic de croissance pubertaire surtout si le poids s'accroît

Hormone de croissance dans la trisomie 21

**produite normalement le plus souvent
sous stimulation pharmacologique**

**parfois déficit prouvé biologiquement ou anomalie
hypothalamique (tests spécifiques d'évaluation
clonidine et levodopa)**

**Facteurs de croissance IGF 1 IGF 2 normaux ou bas
dans**

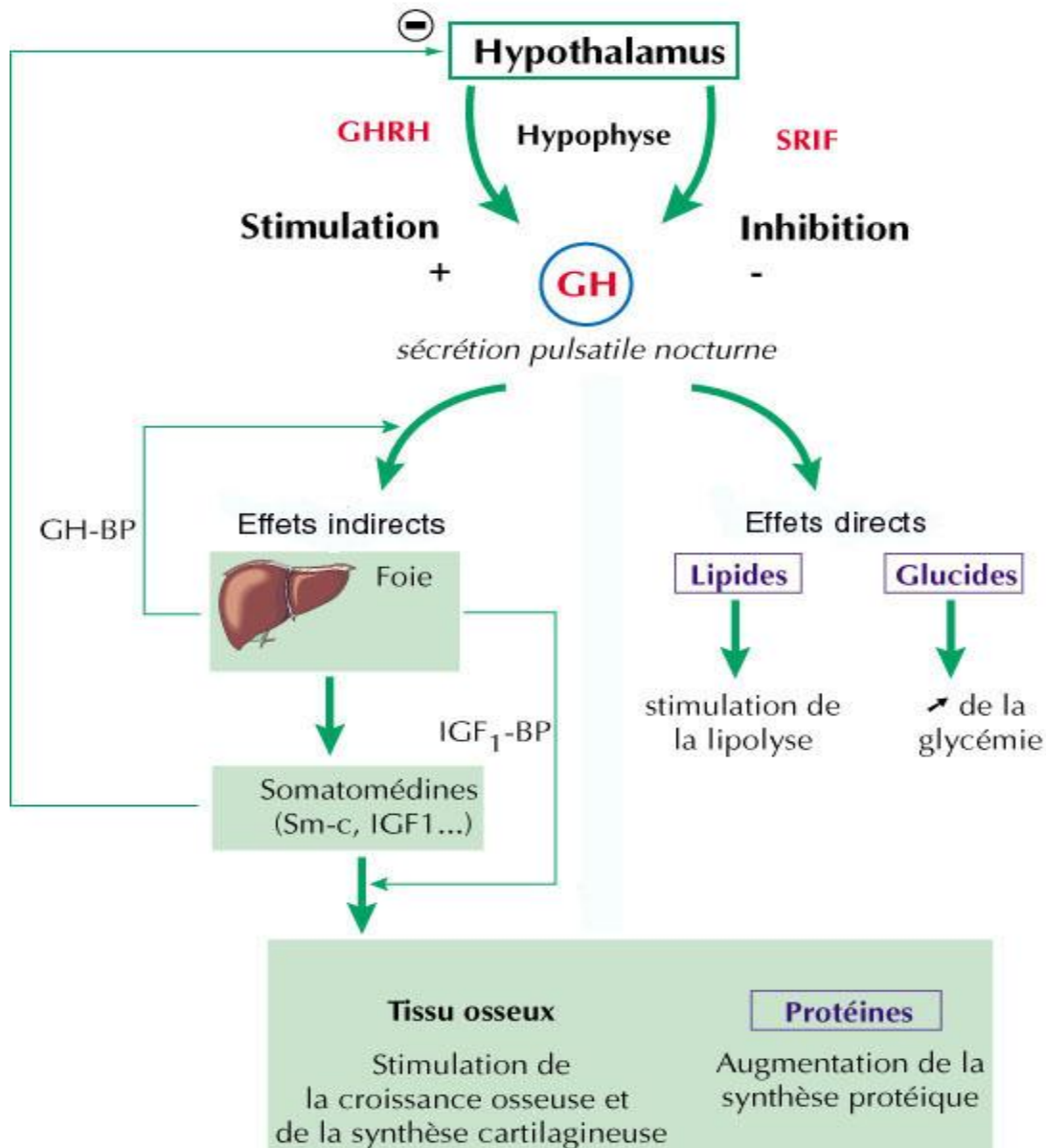
**l'enfance mais anormalement bas à la puberté
expression ++ des récepteurs dans le cerveau**

en période pubertaire nécessité des stéroïdes

sexuels

pour son release

Action et sites d'action de la GH



Répartition pléiotrope des rGH (cerveau)

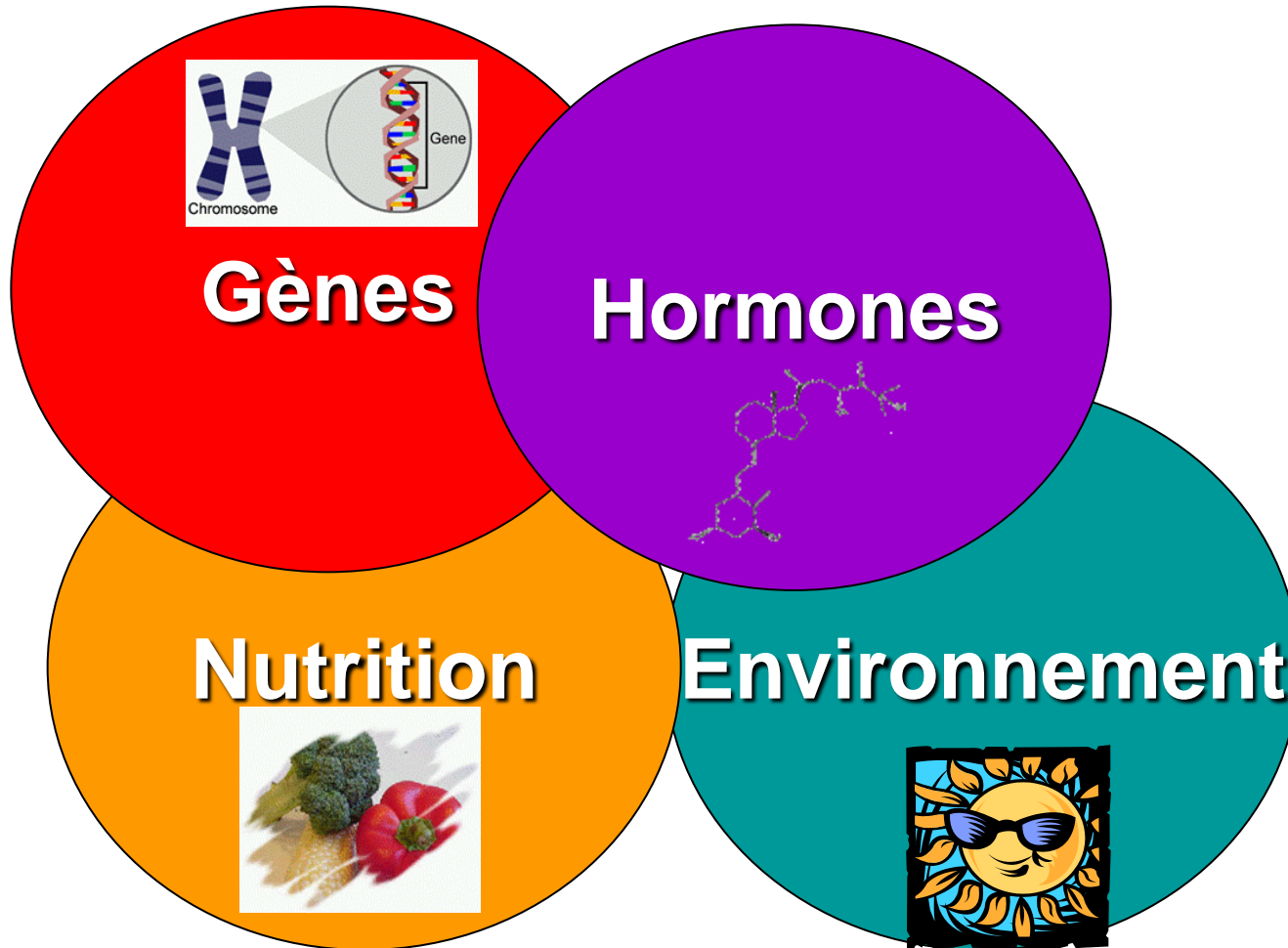
La croissance dans la trisomie

- Chercher une anomalie de l'axe somatotrope comment ???

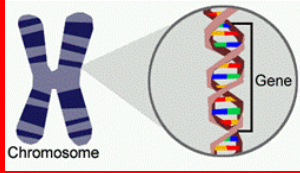
l'anomalie la plus fréquente étant suprahypophysaire il faut utiliser des tests qui évaluent la fonction hypothalamique (clonidine L Dopa) plutôt que les tests classiques qui vont stimuler l'hypophyse qui fonctionne normalement le plus souvent

MAIS NE PAS EXCLURE UNE AUTRE ETIOLOGIE(thyroïde ...)

Facteurs impliqués dans la croissance classiquement

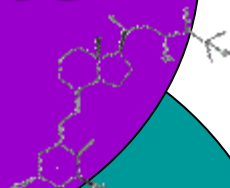


Dans la trisomie



Gènes

Hormones



Nutrition



Environnement



cardiopathies

Troubles digestifs MC

Pb ORL AS

Épisodes convulsifs

Certains traitements

La croissance dans la trisomie

- Chercher une anomalie de l'axe somatotrope pourquoi ???

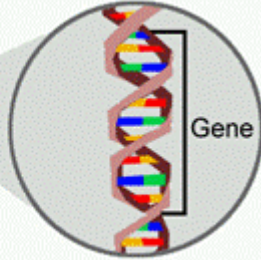
traitement substitutif possible

impact sur la stature rapport gras maigre force musculaire

neuroplasticité prévention athérogénèse troubles métaboliques

Itinéraires statur pondéraux des Filles de la naissance à 22 ans

♀



cm

145

140

135

130

125

120

115

110

105

100

95

90

85

80

75

70

65

60

55

50

45

40

35

cm

0

Courbes staturales modélisées par J.P.P.S. CS d'après les données du Dr M. Sempé (étude séquentielle 1953 - 1975).

2400

12 24 36 48 60 72 84 96 108 120 132 144 156 168 180 192 204 216 228 240 252 264 mois

Tous droits réservés SERONO 1996

11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 ans

cm

190

185

180

175

170

165

160

155

150

145

140

135

130

125

120

115

110

105

100

95

90

85

80

75

70

65

60

55

50

45

40

35

30

25

20

15

10

5

Courbes pondérales lissées d'après les données du Dr M. Sempé (étude séquentielle 1953 - 1975).

+3 σ

+2 σ

+1 σ

M

-1 σ

-2 σ

-3 σ

-4 σ

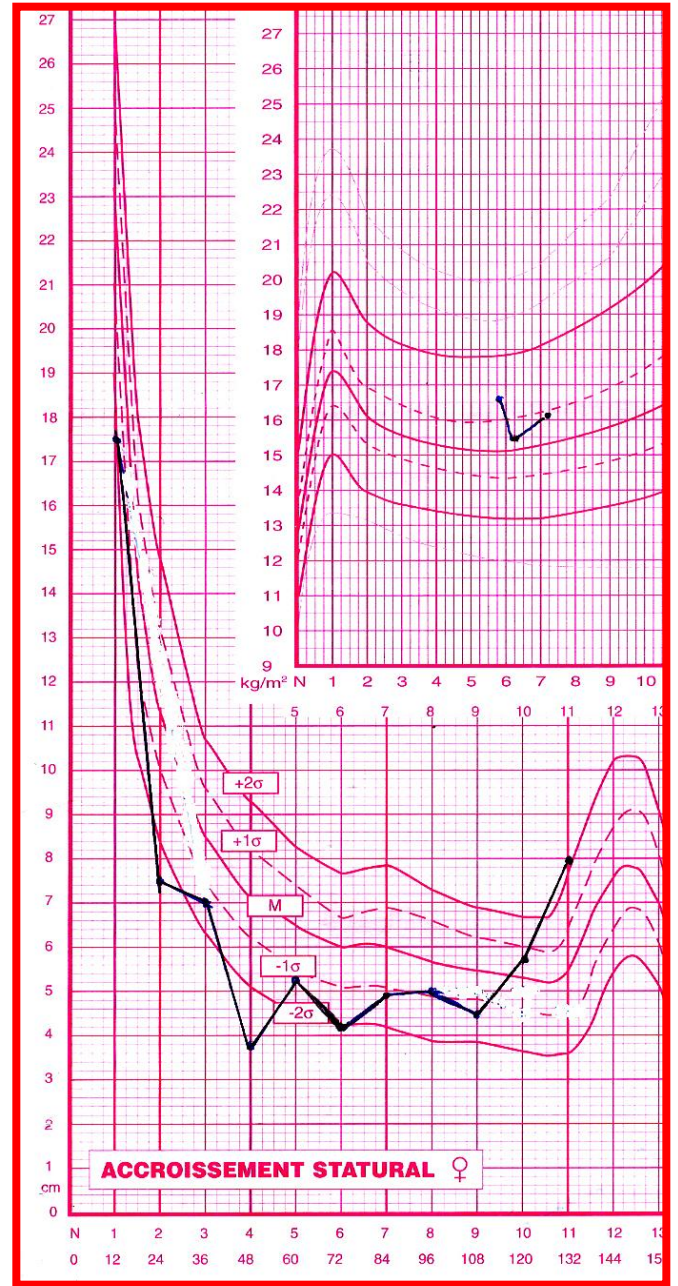
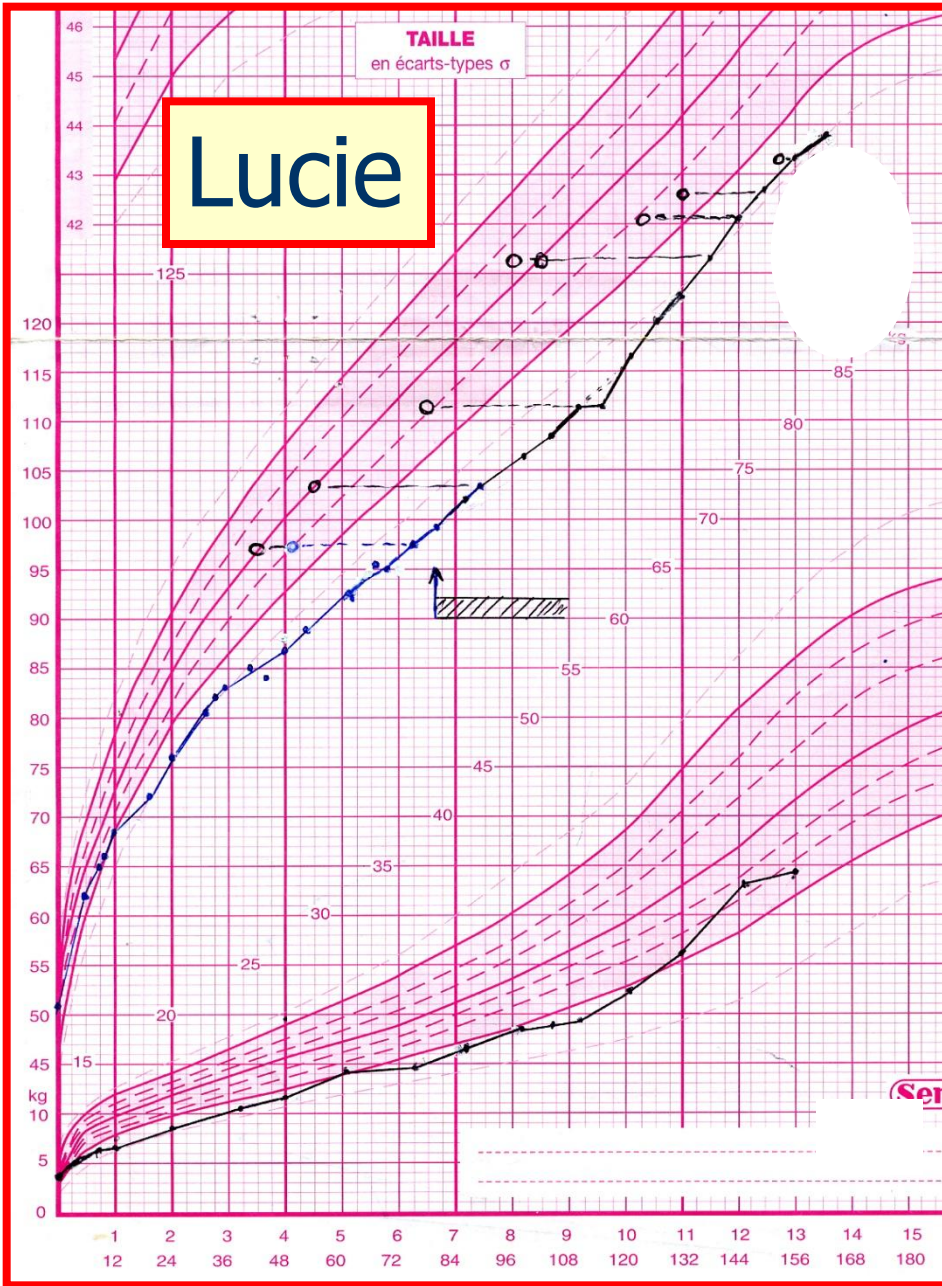
TCP

PR

**POIDS
en centiles**

Serono

QuickTime™ et i
discromesieur TIF from cor
sont requis pour visionner cet

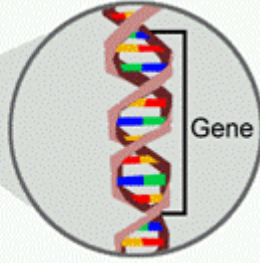


Itinéraires staturo-pondéraux des Filles

de la naissance à 22 ans



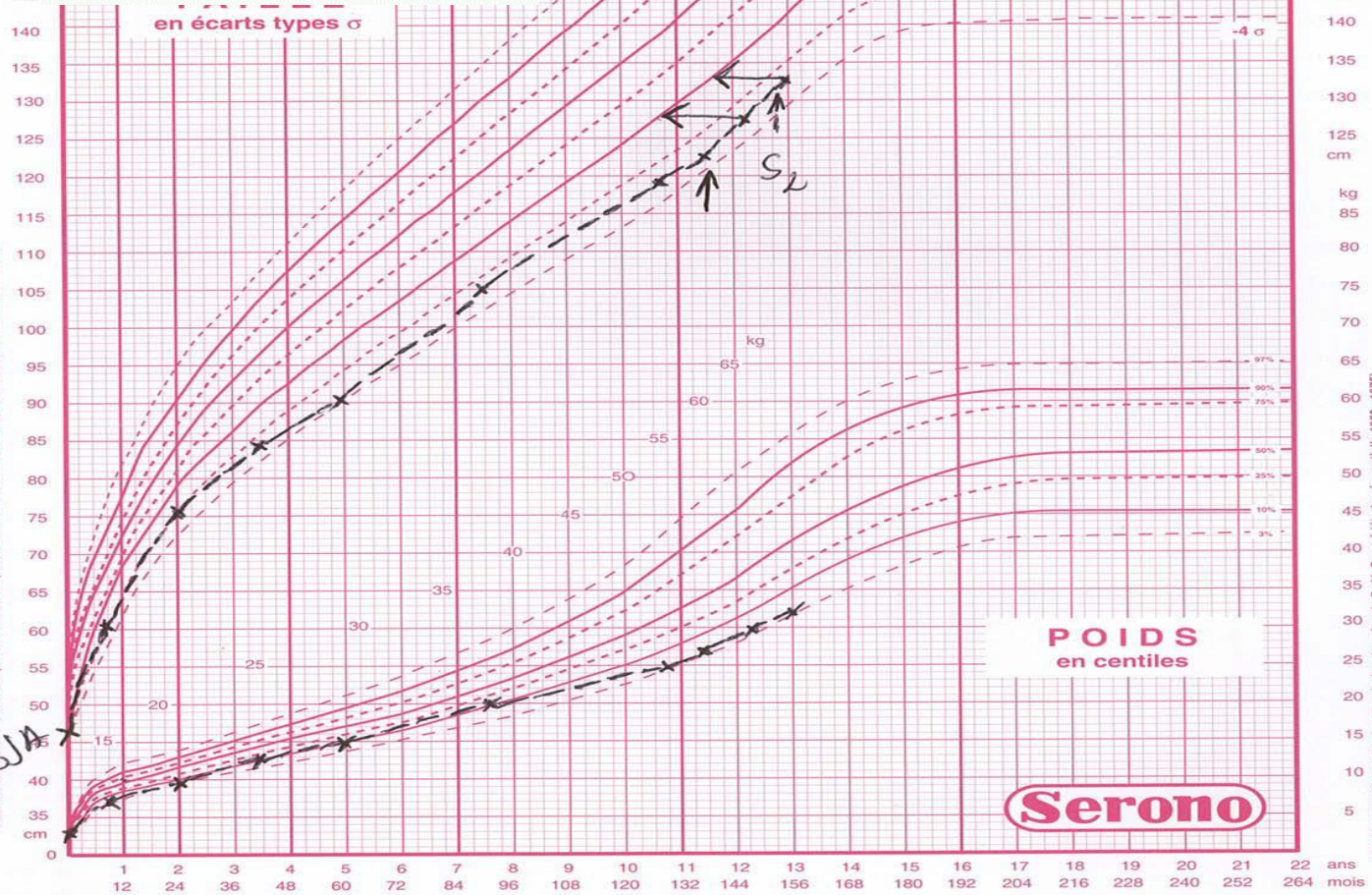
Chromosome



Gene

Courbes staturales modifiées par J.P.P.S. CS d'après les données du Dr M. Sempé (étude séquentielle 1953 - 1975).

en écarts types σ



POIDS
en centiles

Serono

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (non compressé) sont requis pour visionner cette image.

Hormone de croissance

Aucune AMM per se

**AMM GH déficit prouvé
si SGA à la naissance**

**Effets croissance prouvé pendant le
traitement**

(croissance PC performances globales??
plasticité neuronale)

effet vieillissement ??? Peau ?? bien être ??
tonus?? Masse maigre??

**Traitements court terme pas de traitements
prolongé**

**Petites cohortes même dans KIGS (72 dont
44G)**

Risque à mesurer à long terme (hémato néoplasie)

**Adverses events pendant le traitement idem
traitement GH classique
pas plus de problèmes tolérance glucidique
même recommandations que Pwilli
au plan respiratoire empiriquement**

**Réflexion éthique plus globale de ce type de traitement
(objectifs ???)
critères stricts de mise sous traitement à préciser**

Dysfonctionnements thyroïdiens

hypothyroïdie congénitale malformative
hypothyroïdie centrale hypothalamique

**hyperthyrotropinémie transitoire sans anomalie
des hormones thyroïdiennes (sauf r T3)**

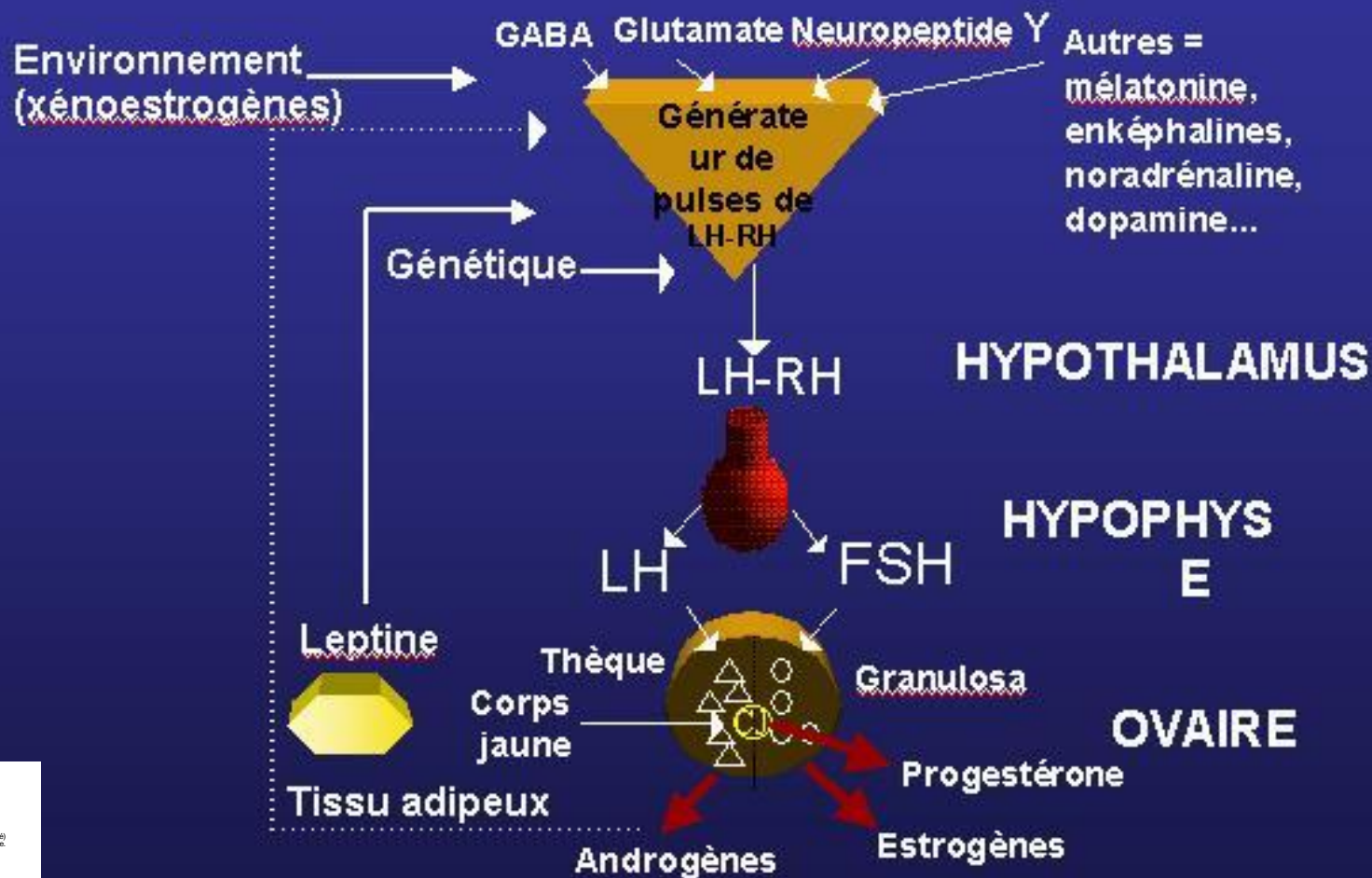
hyperthyrotropinémie compensée sans goitre
très fréquente(28 % à 60% moins de 6 ans)
++++ (à traiter)

hypothyroïdie autoimmune de type Hashimoto
précoce (AC anti TPO anti TGdès l'âge de 6 ans)

**Hyperthyroïdie autoimmune de type Basedow(perte de poids troubles
du sommeil ou du comportement)**

Hormones sexuelles puberté et trisomie 21

Régulation de l'axe gonadotrope

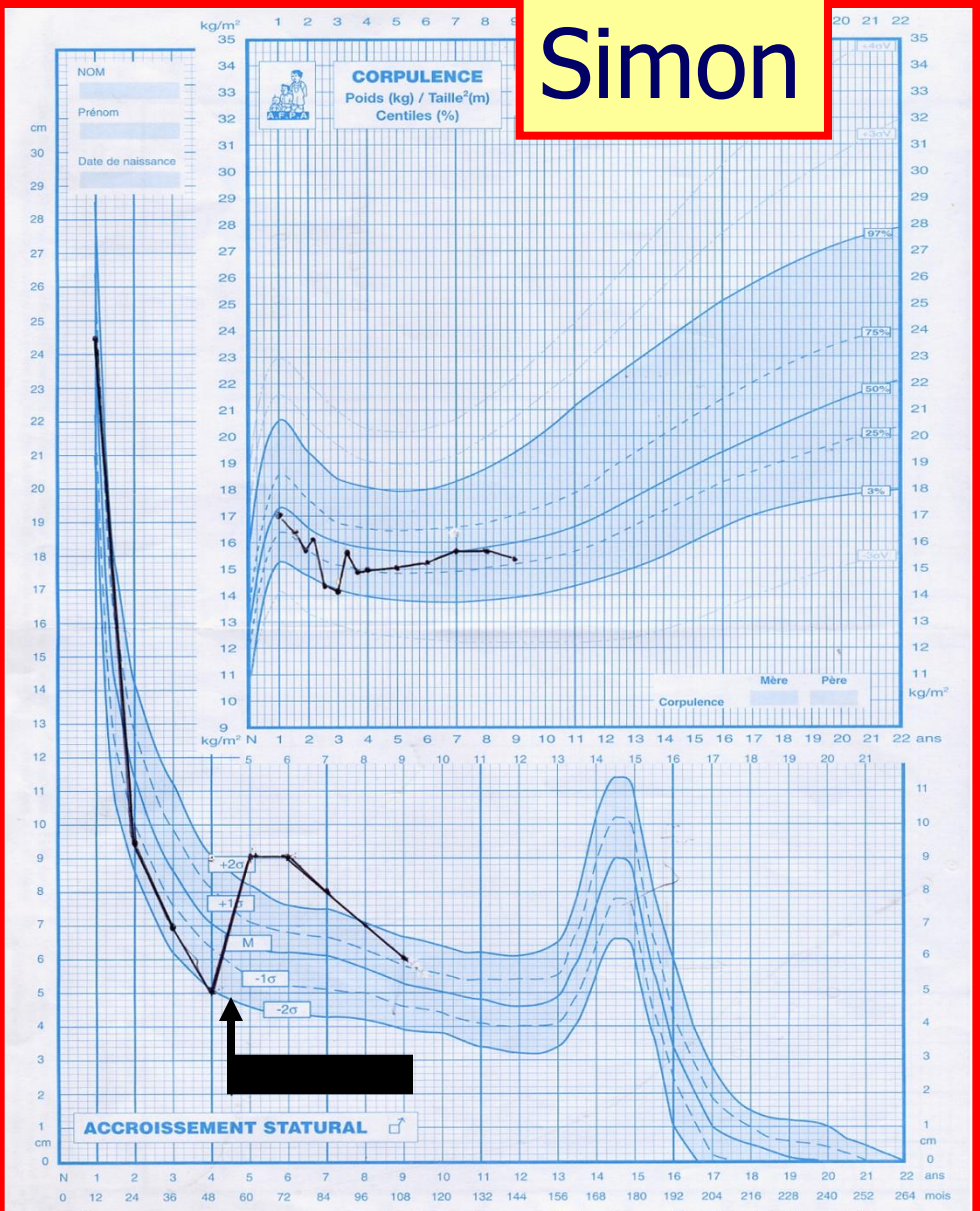
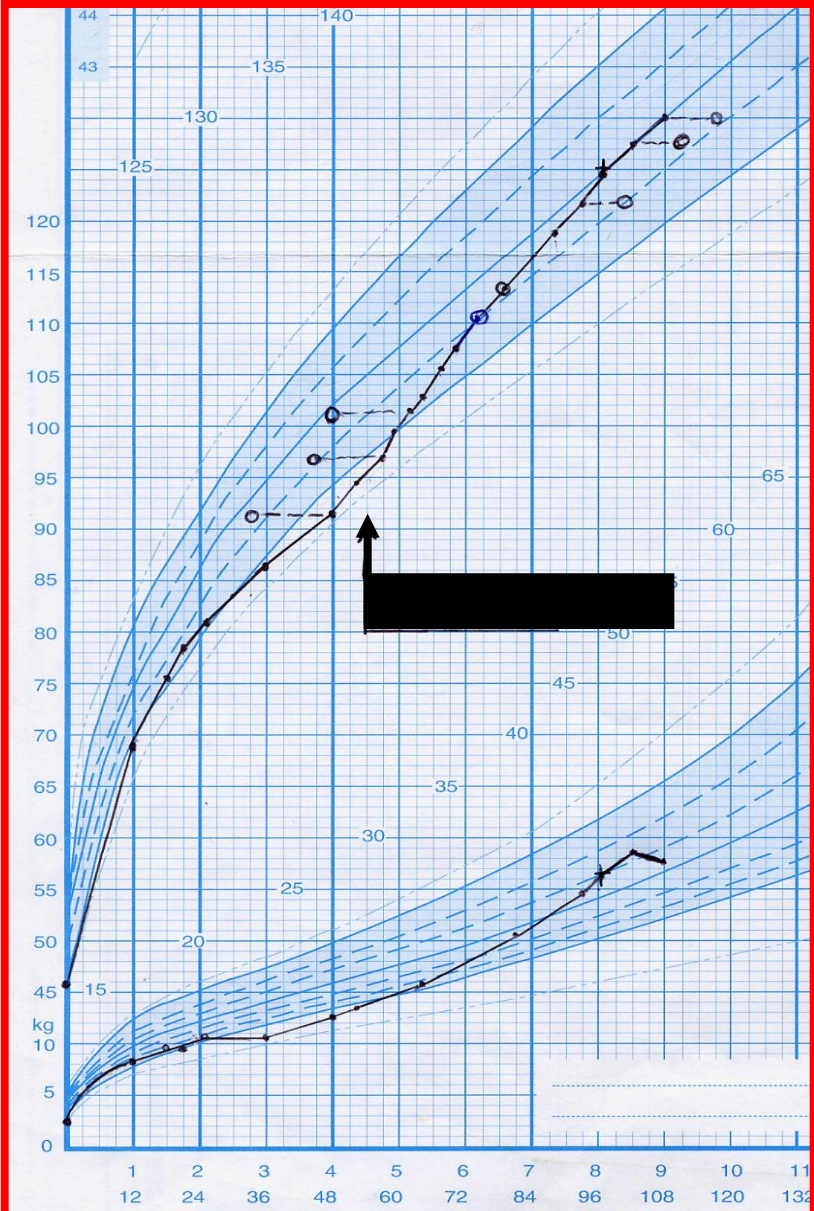


Hormones sexuelles et trisomie 21

**Fonction gonadotrope normale chez la fille mise en route anticipée (PP altération de TF)
analogues LH -RH ???
fertilité relativement conservée (contraception)
ménopause précoce (état démentiel)**

**Fonction gonadotrope souvent altérée chez le garçon
certain degré d'hypogonadisme (taille des gonades)
retard pubertaire ou impuberisme (os)
altération franche de la spermatogénèse donc
de la fertilité**

Simon



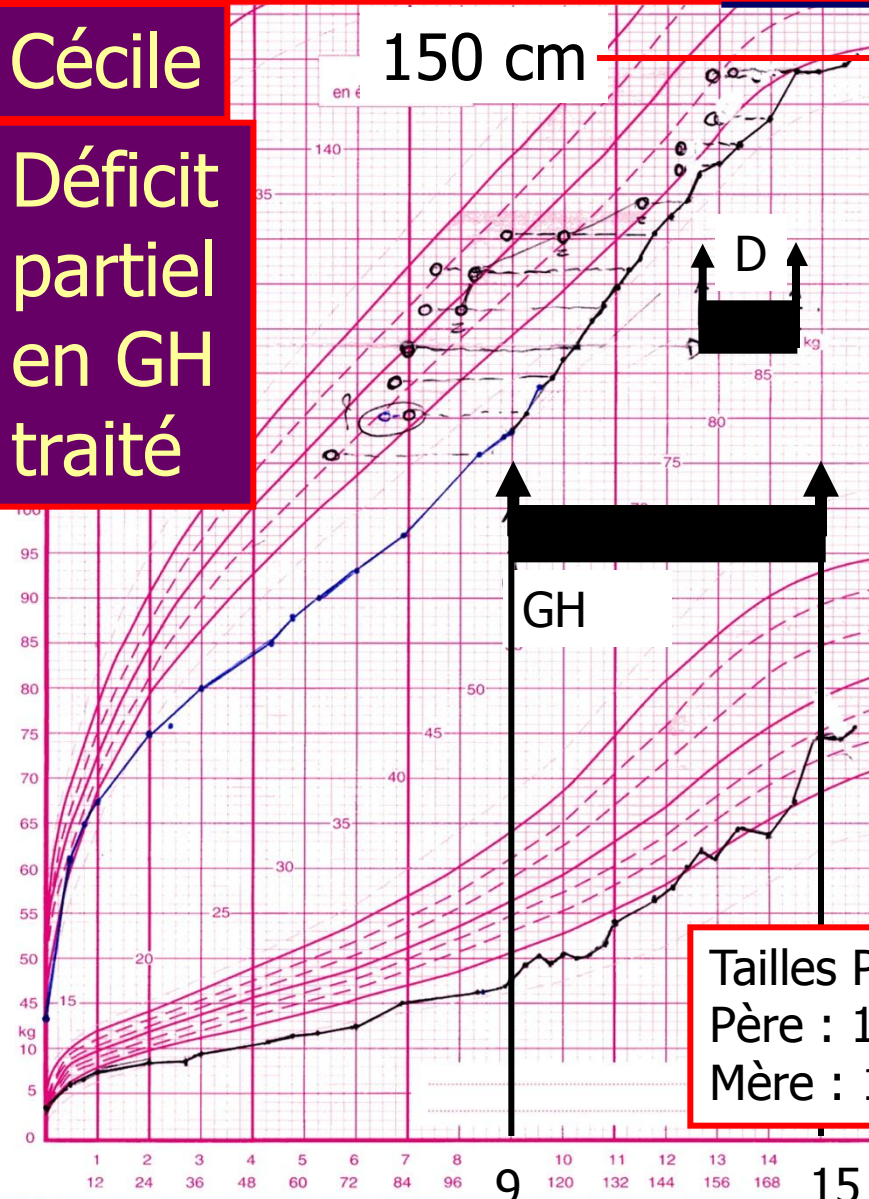
Cécile

Déficit
partiel
en GH
traité

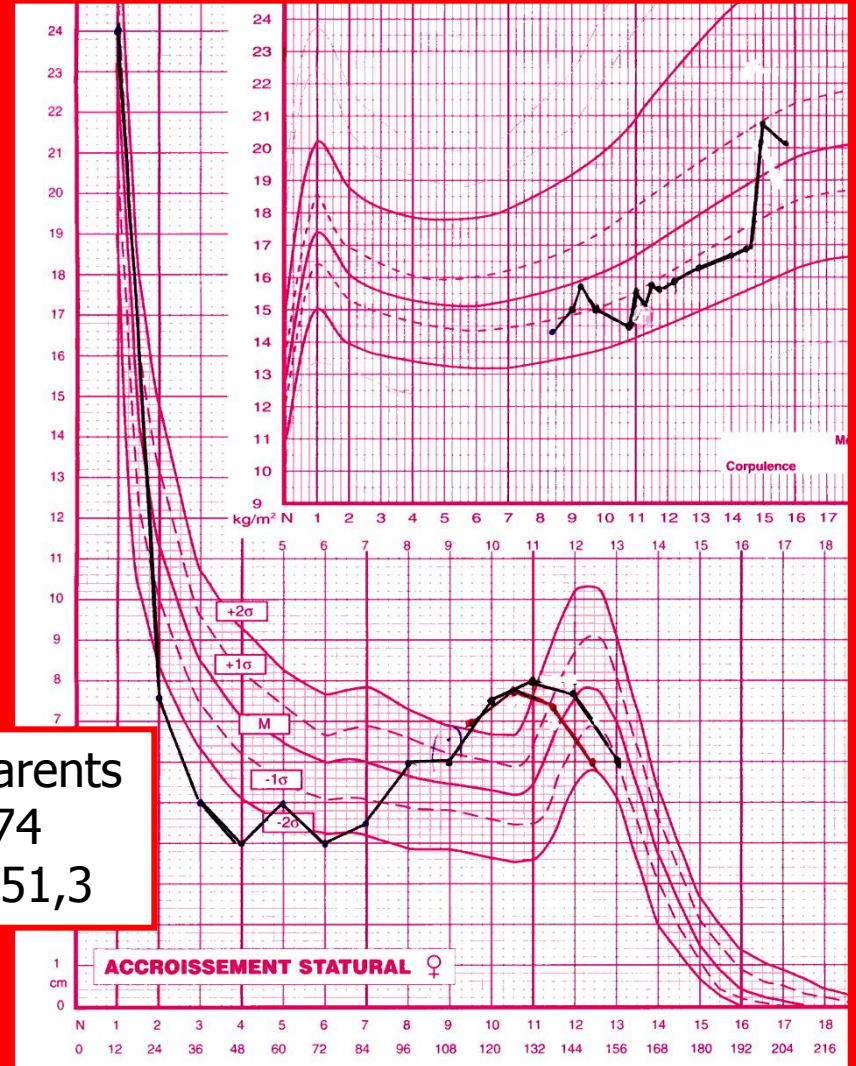
150 cm

Taille cible non trisomique : 156,1 cm

Passage de - 5 à - 2 DS des non T21

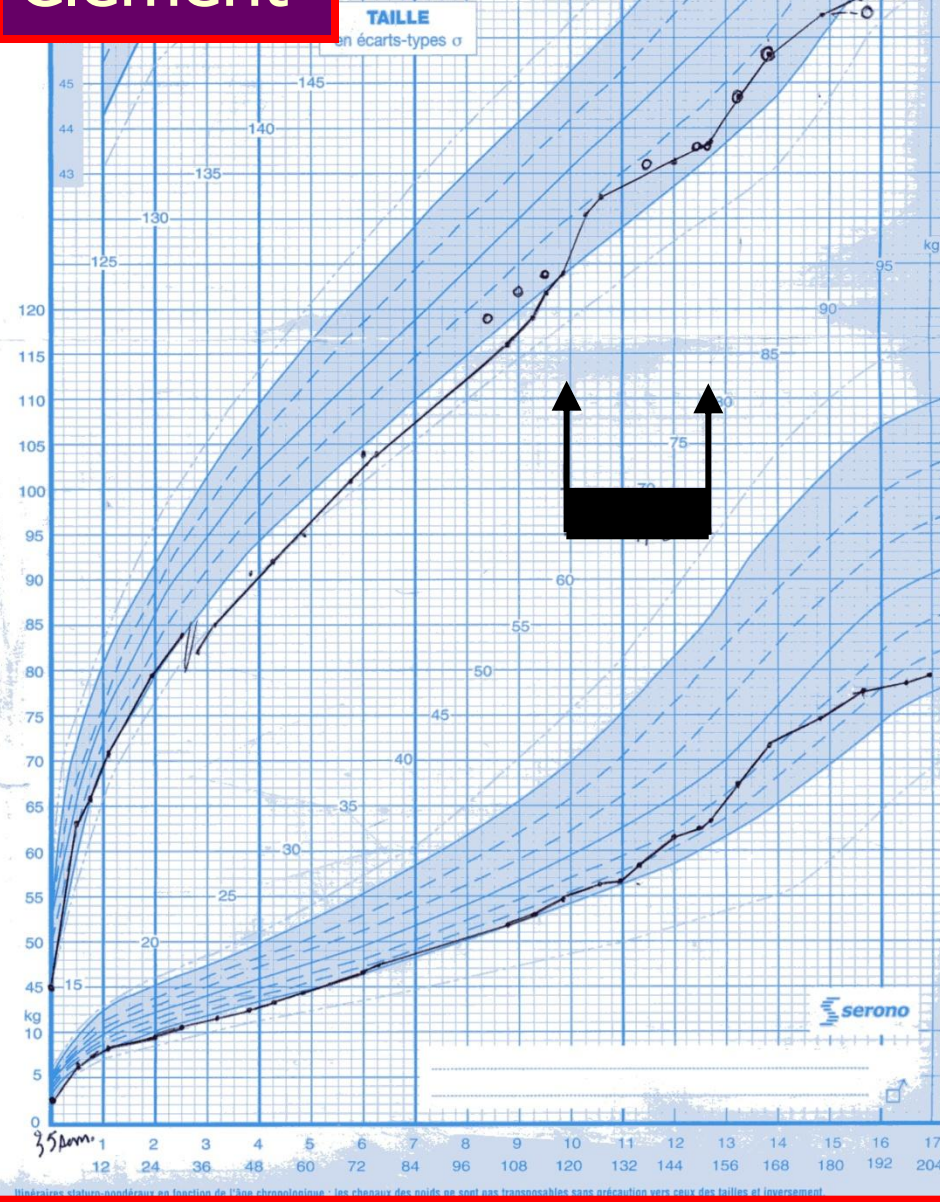


Tailles Parents
Père : 174
Mère : 151,3

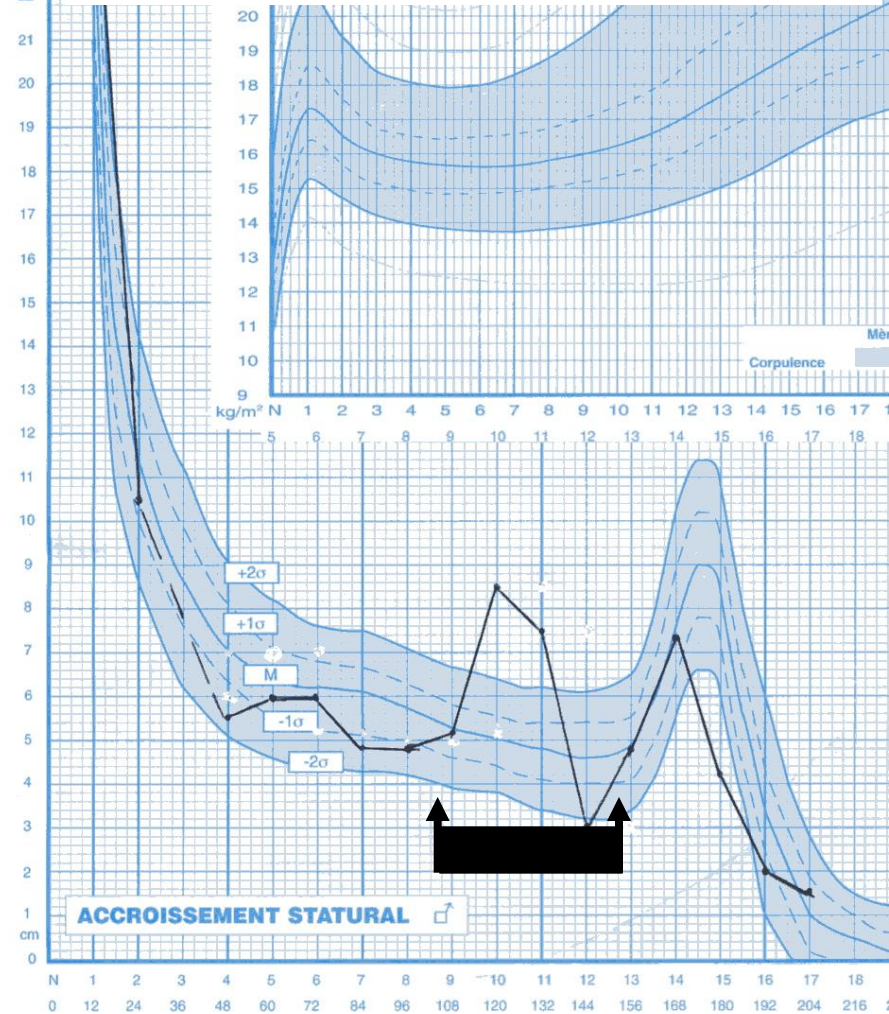


Itinéraires staturο-pondéraux en fonction de l'âge chronologique : les chenaux des poids ne sont j
Accroissements et Maturation Squelettiques
Pr Michel Sempé - 1953 - Paris - Lyon - 1975
Traces issus du Carnet de Santé et adaptés par l'auteur.
En-deçà de $\pm 3 \sigma$, zone d'alerte
Au-delà de $\pm 3 \sigma$, zone d'alarme
vites sans précaution vers ceux des tailles et inverse
Chaque fois que la courbe franchit la verticale des années et des mi-ai
la valeur théorique par interpolation de la taille ou du poids à ces âge

Clément



Père = 170 cm
 Mère = 161 cm
 Taille cible non trisomique = 172 cm
 Taille Proche finale = 156,1 cm



Évolution du poids

en adéquation à la taille à la naissance

mais tendance à la dérive sans l'accélération staturale classique dans le surpoids commun

mais avec forte influence dans l'anticipation sexuelle des filles (leptine hypothalamus ..)

devient une maladie endocrinienne et métabolique à terme (morbidité accrue)

ne doit pas être une fatalité

**lutter pour ne pas entrer dans le surpoids précocement
certains traitements spécifiques sont à l'étude**

Anomalie du couple Calcium vitamine D

- **Carence Vitamine D fréquente**
- **Impact musculaire osseux
immunitaire préventif du
vieillessement**
- **Nécessité ++ de supplémenter et
de vérifier l'apport diététique en
calcium**

Effets de la 1,25-Dihydroxy-vitamine D

```
graph TD; A[Effets de la 1,25-Dihydroxy-vitamine D] --> B[Absorption du Calcium et des phosphates alimentaires]; A --> C[Croissance et Minéralisation du squelette]; A --> D[Fertilité]; A --> E[Différenciation cellulaire (antitumoral et anticancéreux)]; A --> F[Différenciation de l'épiderme (psoriasis)]; B --> C; E --> G[Défenses immunitaires (retarde rejets de greffes, diabète et autres maladies autoimmunes)];
```

Absorption du Calcium et des phosphates alimentaires

Croissance et Minéralisation du squelette

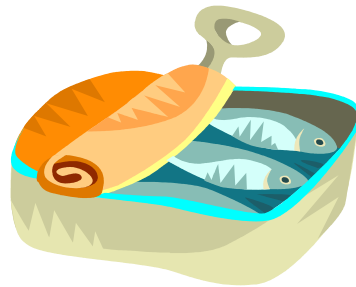
Fertilité

Différenciation cellulaire
(antitumoral et anticancéreux)

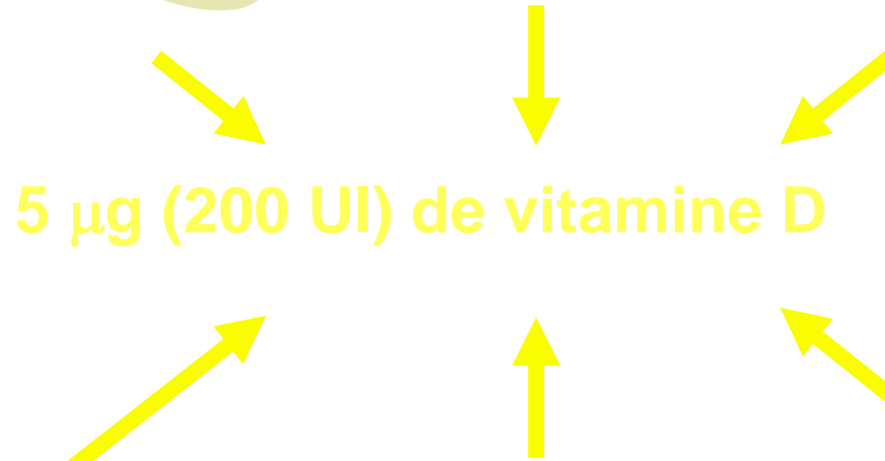
Défenses immunitaires
(retarde rejets de greffes, diabète et autres maladies autoimmunes)

Différenciation de l'épiderme
(psoriasis)

Sources alimentaires de vitamine D



30 g Saumon
30 g Sardine
30 g Hareng
30 g Anchois



5 µg (200 UI) de vitamine D



250 g Girolles

500 g Viandes
500 g Pâtés
500 g Abats

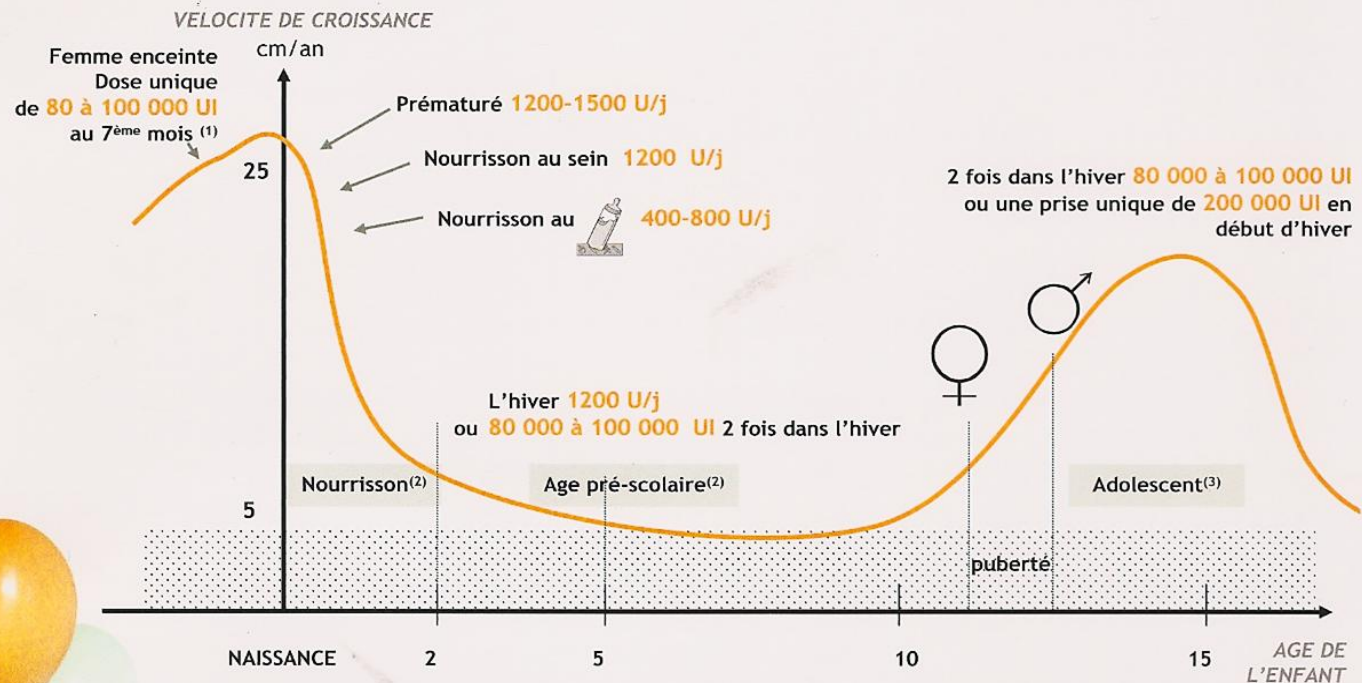
100 g Flétan
100 g Anguille
150 g Thon

50 g Truite de mer
70 g Maquereau

La vitamine D de la naissance à l'adolescence : des besoins étroitement liés à la vitesse de croissance.

Modalités de supplémentation vitaminique D

D'après E. MALLET



1. Consensus du Collège des Gynécologues Obstétriciens de France (1997) et recommandations du Comité de Nutrition (1995)
2. Recommandations du Comité de Nutrition et du Groupe Calcium de la Société Française de Pédiatrie (1993)
3. Propositions du Groupe Calcium de la Société Française de Pédiatrie (1998)

Ces conseils sont à adapter dans les cas particuliers de malabsorption, prise d'hormone de croissance ou d'antiépileptiques

La supplémentation en vitamine D se fait en utilisant la vitamine D mère, D2, ou mieux, D3.



Conclusion 1

1 dans la trisomie 21 les maladies endocriniennes sont variées et d'étiologies variables (autoimmunité)

2 dépistage simple clinique et biologique parfois précocément

3 Prise en charge permettant parfois d'améliorer certains paramètres physiques mais aussi psychodéveloppementaux

Surveillance en pratique X an

- Examen clinique TANNER (OGE)
- Courbe de croissance adaptée et analysée en fonction du BMI
- T4 libre T3 libre TSHus
- AC anti TG TPO (trak)
- Hba1C
- AC anti-endomysium et anti-transglutaminase
- Calcémie Phosphatases Alcalines
- Vitamine D (25 OHD3)

Surveillance en pratique

- 1) Si TSH augmente et T4 diminue
=> surveillance tous les 6 mois + AC antithyroïdiens
- 2) Si apparition AC
=> surveillance T4, T3, TSH et AC tous les 6 mois
- 3) Exploration dynamique de GH en fonction de l'analyse de la courbe de croissance et du stade de Tanner

Surveillance en pratique

Traiter une éventuelle pathologie par un traitement spécifique parfois sans oublier de vérifier l'absence d'autres anomalies car les associations morbides sont fréquentes certaines pouvant être associées

A souligner

Une démence chez un sujet trisomique

**Peut révéler une dysthyroïdie ou
une maladie coéliquaue**

Guérison sous traitement approprié

Champion natation de sa catégorie - Nage maintenant avec les non handicapés - Suivi en médecine du sport de haut niveau

