

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

Année 1996

THESE N° 133/1



**LES TROUBLES THYROÏDIENS
CHEZ L'ENFANT TRISOMIQUE 21**



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 18 juin 1996

PAR

Muriel CASTELLI
Née le 1^{er} mai 1962 à PARIS

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur	BOUQUIER	- Président
	Par ordre alphabétique	
M.	DUMONT Professeur	- Juge
M.	PIVA Professeur	- Juge
M.	VANDROUX Professeur	- Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

Année 1996

THESE N° 133

**LES TROUBLES THYROÏDIENS
CHEZ L'ENFANT TRISOMIQUE 21**



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 18 juin 1996

PAR

Muriel CASTELLI
Née le 1^{er} mai 1962 à PARIS

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur	BOUQUIER	- Président
	Par ordre alphabétique	
M.	DUMONT Professeur	- Juge
M.	PIVA Professeur	- Juge
M.	VANDROUX Professeur	- Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE

LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A tous les miens

A tous mes amis

**A Monsieur le professeur BOUQUIER,
Professeur des Universités de Pédiatrie,
Médecin des Hôpitaux.**

Nous avons pu apprécier au cours des stages hospitaliers votre disponibilité et votre capacité à nous apprendre la médecine avec simplicité.

En hommage à la richesse de votre enseignement, veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

**A Monsieur le professeur DUMONT,
Professeur des Universités de Médecine du Travail,
Médecin des Hôpitaux.**

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

Vous nous avez toujours réservé un accueil amical.

Que ce travail soit pour vous le signe de notre considération et de
notre amitié.

A Monsieur le professeur VANDROUX
Professeur de Universités de Biophysique et
Traitement de l'Image
Biologiste des Hôpitaux
Chef de Service

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir accepter de juger ce travail.

Nous tenons à vous exprimer toute notre gratitude pour votre participation à ce jury.

A Monsieur le professeur PIVA
Professeur des Universités de Médecine Légale
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Vous nous avez accueilli dans votre service en tant qu'interne de médecine générale. Soyez assuré de notre gratitude et de notre respect.

PLAN

- INTRODUCTION

- CHAPITRE 1 : TROIS CAS CLINIQUES

- CHAPITRE 2 : TRISOMIE 21

1.- GENERALITES

2.- SIGNES CLINIQUES

3 - DIAGNOSTIC CHROMOSOMIQUE, LES TROIS FORMES DE TRISOMIE 21

4 - INDICATIONS A LA REALISATION D'UN CARYOTYPE

5 - ANNONCE DU DIAGNOSTIC

6 - ASPECT JURIDIQUE

- CHAPITRE 3 : LA THYROÏDE ET SA PATHOLOGIE

1 - LA GLANDE THYROÏDE

2 - LES HORMONES THYROÏDIENNES

3 - LES DIFFERENTES METHODES D'USAGE COURANT D'EXPLORATION DE LA THYROÏDE CHEZ L'ENFANT

4 - LES DYSTHYROÏDIES

- CHAPITRE 4 : TROUBLES DE LA FONCTION THYROÏDIENNE CHEZ L'ENFANT TRISOMIQUE 21

1 - MATERIELS, METHODES

2 - QUELQUES ETUDES

3 - ETIOPATHOGENIE DES TROUBLES THYROÏDIENS

4 - LA FONCTION IMMUNITAIRE CHEZ LES TRISOMIQUES 21

5 - RELATIONS ENTRE LES PROBLEMES THYROÏDIENS, LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES ET LA TRISOMIE 21

6 - CROISSANCE CHEZ LES ENFANTS TRISOMIQUES 21 PRESENTANT DES TROUBLES DE LA FONCTION THYROÏDIENNE

7 - LES PATHOLOGIES ASSOCIEES

8 - FONCTION THYROÏDIENNE CHEZ LES PARENTS DE PATIENTS TRISOMIQUES 21

9 - DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DE L'HYPOTHYROÏDIE CHEZ LE TRISOMIQUE 21

- CONCLUSION

INTRODUCTION

La description clinique du mongolisme ou trisomie 21 est ancienne et bien codifiée. L'enfant trisomique 21 présente, entre autre de nombreuses malformations, et est particulièrement sensible à de nombreuses infections.

Il existe beaucoup de caractéristiques physiques communes entre l'enfant trisomique 21 et l'enfant hypothyroïdien.

Nous avons remarqué également que les enfants trisomiques 21 pouvaient présenter dès la naissance des anomalies biologiques sur les tests de dépistage de la fonction thyroïdienne.

Notre étude a pour but de vérifier s'il existe une éventuelle relation entre la trisomie 21 et les thyroépathies.

1

CAS CLINIQUE

1.1.- Damien D

Né à terme à 37 semaines d'aménorrhée, le 23 01 1990. Il n'a pas d'antécédents familiaux particuliers, il a un frère de 17 ans en bonne santé. Le diagnostic de trisomie 21 est porté dès la naissance.

A la naissance : son Apgar est à 7 puis à 8. Sa taille est de 47 cm, son poids de 2,770 kg, et son périmètre crânien de 31 cm.

Sa TSH est augmentée à 8,90 $\mu\text{U/ml}$ pour une normale entre 4 et 5.

Le 22 02 1990 (1 mois), la TSH est toujours élevée à 7,17 $\mu\text{U/ml}$ et la T4 est égale à 20,2 pg/ml.

Le 08 03 1990 (1 mois et 20 jours), la TSH est toujours élevée à 8,13 $\mu\text{U/ml}$ et la T4 est égale à 21,4 pg/ml.

Le 19 03 1990 (2 mois), la taille est normale à 56 cm, (il a pris 7 cm en deux mois), son poids est de 3,420 kg et son périmètre crânien est de 35,5 cm.

Sa TSH reste supérieure à 10, mais sa T4 est normale à 8,9 pg/ml

Le corps de la glande thyroïde n'est pas palpable. L'échographie semble montrer du tissu thyroïdien au niveau cervical.

Le bilan hormonal thyroïdien de la mère est strictement normal.

Le 14 09 1990 (8 mois 10 jours), la taille est de 62 cm, le périmètre crânien est en rapport avec 41 cm, mais le poids est faible à 5,880 kg.

La TSH est toujours un peu élevée à 9,5 $\mu\text{U/ml}$, mais la T4 est normale à 9,1 pg/ml.

On note une hypotonie globale, une nuque large, et un faciès peu marqué.

Lors de cette consultation, on évoque l'hypothèse d'une thyroïde ectopique, mais devant la croissance normale de l'enfant on s'abstient de toute thérapeutique substitutive.

Le 18 03 1991, il consulte pour des vomissements persistants depuis 3 mois. Il est traité par Prépulsid et Gaviscon, il présente également une rhino-pharyngite.

Le 03 04 1991, la TSH est égale à 7,5 μ U/ml, (donc diminuée par rapport à septembre 1990), pour une normale située entre 0,2 et 4.

T4 est normale à 11 pg/ml (en augmentation par rapport à septembre 1990) pour une normale entre 7 et 14.

Le poids est de 7,080 kg, la taille de 67 cm et le périmètre crânien de 43 cm.

Il tient debout avec une aide, se tient assis seul, dit «papa, tata, attends». Ceci correspond à une évolution de 10 mois pour 14 mois d'âge réel.

Il n'y a toujours pas d'indication à un traitement thyroïdien.

Le 18 09 1991, le poids est de 8,340 kg, la taille de 72 cm et le périmètre crânien est de 44,5 cm. Les radiographies du bassin et des genoux sont normales sans dysgénésie.

Il existe toujours une augmentation isolée de la TSH à 5,3 μ U/ml et la T4 est normale à 10 pg/ml.

L'échographie montre une thyroïde de volume normal. Il existe toujours une augmentation isolée et modérée de la TSH, et l'âge osseux, de un an, est en rapport avec la taille. Ce retard staturo-pondéral s'intègre dans le cadre d'une trisomie.

Il évolue de façon habituelle avec un développement moyen : il a un niveau de 12, 14 mois pour 20 mois d'âge réel.

Il présente à nouveau un problème de vomissements : ces derniers, commencés à 3, 4 mois s'étaient estompés et surviennent actuellement avec une plus grande fréquence. Ce reflux gastro-oesophagien est traité par Motilium, Gaviscon, et Gumilk.

Le 10 02 1992 (24 mois et demi), le poids est de 9,500 kg, la taille de 75 cm, le périmètre crânien de 44,5 cm, il marche un peu seul, la croissance staturo-pondérale est assez moyenne, l'évolution des vomissements est favorable.

La TSH est encore très faiblement élevée à 6,4 μ U/ml et la T4 est toujours normale à 9,7 pg/ml.

En mars 1992, il entre à la crèche de Saint Vaury où il présente une adaptation remarquable avec une progression satisfaisante au niveau psychomoteur, de l'éveil et de la socialisation.

Le 9 09 1992, le poids est de 10,4 kg en rapport avec une petite taille de 80 cm (- 3DS), le périmètre crânien est également petit à 45 cm (- 4DS).

La TSH se normalise à 4,9 μ U/ml, la T4 est toujours normale à 9,4 pg/ml. La radiographie du poignet montre un âge osseux en rapport de 2 ans et 8 mois. La radiographie des vertèbres est normale.

A noter une recrudescence des vomissements.

En janvier 1993, il est hospitalisé quelques jours pour syndrome bronchique.

Le 27 02 1993, le poids est de 11,340 kg, la taille de 83 cm, le périmètre crânien de 46,5 cm. La TSH est normale à 5,5 μ U/ml.

En juin 1993, il est hospitalisé pour bilan de ses vomissements : bilan qui s'avère normal.

Le 28 06 1993, le poids est de 12,05 kg (+ 50 g en 25 jours), la taille de 86,5 cm (+ 6,5 cm). L'évolution est conforme au développement habituel, il persiste des signes cliniques de RGO, le Gaviscon est donc maintenu, et une PH métrie sera effectuée éventuellement dans un an, si la symptomatologie persiste.

En novembre 1993, nouvelle hospitalisation pour rhume de hanche.

Le 28 04 1995, l'enfant est en net progrès, dans un an il ira dans un établissement spécialisé.

La croissance staturo-pondérale est celle de ce type d'enfant. Il présente un affection rhino-pharyngée habituelle. Il ne vomit plus depuis l'âge de 4 ans. A son traitement par Gaviscon que l'on poursuit, on rajoute de la Spéciafoldine et de la Lobamine Cysteine, qui limiteraient les dégénérescences nerveuses.

Octobre 1995, les hormones thyroïdiennes restent normales.

1.2.-Christophe F

Né à terme le 31 01 1976, c'est un 3^{ème} enfant.

A la naissance, le poids est de 2,860 kg, la taille de 46 cm, et le périmètre crânien de 33,5 cm.

Le 22 11 1984 (8 ans et demi), la taille est de 110 cm, le poids est de 17 kg, il ne sait pas manger seul, ne peut pas mâcher ses aliments, il est très nerveux, incontinent, il ne s'habille pas seul. Il présente surtout une cyanose, des difficultés à gravir les escaliers, des crises d'étouffement la nuit et lorsqu'il s'amuse. Son coeur est rapide, il existe un souffle systolique, les poumons sont secs. Le diagnostic de canal atrioventriculaire est porté et un traitement par Digoxine 0,7 cc x 3, et Lasilix faible ¼ x 2 est mis en route.

Le 10 12 1984 (9 ans), sa taille correspond à celle d'un enfant de 5 ans et 3 mois, il n'est pas propre, mange mouliné.

Il présente une ectopie testiculaire.

Il est porteur également d'une cardiopathie congénitale en début de décompensation.

Son orientation vers un milieu spécialisé qui devait avoir lieu vers l'âge de 7 ans est rendu très difficile du fait de son état de santé.

Le 26 09 1985 (9 ans et demi), le poids est de 18 kg (+ 1 kg en 10 mois), la taille de 113,5 cm (+ 3,5 cm en 10 mois).

Sa radiographie pulmonaire montre une cardiomégalie ainsi qu'une surcharge vasculaire assez nette. Il persiste des crises d'étouffement associées à une pâleur. Le traitement à visée cardiaque est maintenu.

Le 28 05 1993 (17 ans et 4 mois), son poids est de 36,200 kg, sa taille de 147,5 cm. La cardiopathie est stable avec un pouls à 95 et un foie normal. La TSH est égale à 11 µU/ml pour une normale entre 7 et 17. La T4 est égale à 11 pg/ml. Le traitement par Digoxine est allégé : Digoxine 0,25 mg : ½ 0 ½ le Lasilix est maintenu. Il est mis également sous Lederfoline et Lobamine Cystéine.

Il présente une rhino-pharyngite, des caries, il ne vomit pas.

Le 07 06 1995, le poids est de 37,140 kg, la taille de 149 cm, le pouls à 100, le foie normal. La TSH est égale à 4,2 µU/ml pour une normale entre 0,2 et 4 et la T4 est égale à 10 pg/ml pour une normale entre 6,7 et 18.

Le 05 07 1995, l'état cardiaque est stationnaire, le traitement est maintenu. Il persiste un souffle systolique.

Le bilan thyroïdien est normal.

Le 25 04 1996 (20 ans et 3 mois), le poids est 37,5 kg, la taille de 150 cm, il va bien, n'a pas de symptomatologie de reflux, il a des caries, une grosse langue, il est constipé, son foie est normal, son pouls à 90, sa tension à 14/7. Une RP et une échographie seront prévues dans 2 ans.

Le traitement par Lobamine Cystéine plus Speciafoldine est poursuivi ; s'y associe une fois par semaine du Toco 500.

1.3.- Estelle R

Née à terme, le 16 05 1979. C'est le 7^{ème} enfant.

A la naissance, son poids est de 3,480 kg, sa taille de 47 cm, son périmètre crânien de 33 cm, il existe une anomalie auscultatoire avec un souffle.

Le 07 10 1981 (29 mois), son poids est de 10 kg (+ 2,100 kg en 12 mois), sa taille petite à 81 cm au lieu de 89 cm (+ 7 cm en 12 mois), son périmètre crânien est également petit à 44 cm au lieu de 48 cm. Elle ne parle pas, a marché à 22 mois, mange peu. Son rythme cardiaque est régulier à 120, il persiste un souffle systolique. Un traitement par Digoxine 0,4 x 3 est débuté.

Le 02 08 1983 (4 ans et 2 mois et demi), sa taille est de 89 cm (+ 8 cm en 23 mois), son poids de 11,800 kg (+ 1,8 kg en 23 mois), elle va à la maternelle.

Le 23 01 1987 (7 ans et demi), le poids est de 18,200 kg (+ 5,400 kg en 3 ans et demi), sa taille de 107 cm.

Elle présente fréquemment des lipothymies avec cyanoses. Sur la RP, le coeur est globuleux avec une hypervascularisation pulmonaire.

Il existe un très léger souffle systolique au deuxième espace intercostal et un éclat de B₂, son pouls est de 88, sa TA à 8/5, son foie est normal, il n'y a pas de cyanose lors de cet examen. L'enfant est calme et suit une scolarité.

Le 24 02 1987, elle est hospitalisée pour un nouveau malaise. Son poids est de 19,500 kg, sa taille de 107 cm, son périmètre crânien est de 48 cm. L'ECG est normal.

L'échocardiogramme montre une large communication interventriculaire et un début d'hypertension artérielle pulmonaire. Les valves ont une insertion normale; on a un doute sur un prolapsus de la mitrale.

La radiographie pulmonaire confirme un coeur légèrement augmenté de volume avec un index cardiothoracique à 0,58 et une hypervascularisation.

Le 12 05 1987, on note une accentuation de la dyspnée d'effort, son poids est de 19 kg, sa taille de 110 cm. Il n'y a pas de cyanose au repos. Il existe un petit souffle au 4^{ème} espace intercostale gauche et un éclat de 2^{ème} bruit au foyer pulmonaire traduisant une HTA pulmonaire. Sa TA est à 11/6.

Sa RP montre un volume cardiaque dans les limites de la normale et une dilatation du tronc de l'artère pulmonaire.

L'ECG montre un axe droit et une hypertrophie ventriculaire droite.

L'échographie montre une communication interventriculaire, une absence de canal atrioventriculaire, une hypertrophie pariétale ventriculaire droite.

L'échodoppler montre une HTA pulmonaire marquée.

Pour les spécialistes, il n'y a pas d'indication opératoire.

En septembre 1988 (9 ans et 4 mois), son poids est de 21,300 kg (+ 1,800 kg en 19 mois), sa taille de 114 cm (+ 7 cm en 19 mois), elle présente une dyspnée à l'effort, elle va bien, elle est placée à l'IME, elle n'a pas acquis de propreté nocturne. Elle consulte un stomatologue pour malposition d'éruption dentaire définitive. L'extraction dentaire est décidée.

Le 18 04 1990 (11 ans et 1 mois), son poids est de 24,400 kg (+ 3,100 kg en 19 mois), sa taille de 120 cm (+ 6 cm en 19 mois), elle présente toujours une dyspnée à l'effort et un léger souffle systolique, le pouls est régulier à 75.

Le 19 05 1992, elle bénéficie à nouveau d'un bilan pour malaise avec perte de connaissance. Sa cardiopathie est bien tolérée, le retard statural et mental est habituel. On évoque un malaise secondaire à une comitialité, l'EEG est plutôt irritatif, la cartographie ne montre pas de foyer franc, un traitement d'épreuve par TégrétoL LP 400 est instauré pendant un an au dosage de ½ comprimé x 2. Elle ne fait pas de nouvelle crise par la suite.

En mars 1995 (15 ans et 9 mois), son poids est de 44 kg, sa taille de 138 cm, elle est asthénique, présente une dyspnée d'effort, n'a pas de goitre.

L'échographie cardiaque confirme une large communication interventriculaire sous aortique plus une dilatation des cavités droites et de l'artère pulmonaire avec une hypertension artérielle pulmonaire à 50 mm de mercure.

Ses EFR sont normales avec une capacité vitale à 2,13 l. Un traitement par Levothyrox 25 µg par jour est instauré, ainsi qu'un traitement par Lobamine Cystéine plus Lederfoline.

Son bilan thyroïdien montre une élévation de TSH à 16 µU/ml pour une normale entre 0,2 et 4. Sa FT4 est normale à 8,9 pg/ml pour une normale entre 6,7 et 18.

TRISOMIE 21

2.1.- GENERALITES

Un nouveau né sur 140 est porteur d'une anomalie chromosomique équilibrée ou déséquilibrée. Plus de 60% des avortements spontanés précoces sont liés à des anomalies chromosomiques.

La trisomie 21 encore appelée mongolisme est l'aberration la plus fréquente (23, 45) : elle concerne une naissance sur 700 (55) et ceci sous toutes les latitudes et pour toutes les ethnies.

La trisomie 21 est la première maladie par aberration chromosomique décrite chez l'homme. La description clinique du mongolisme est ancienne (17), mais ce n'est qu'en 1959 que Lejeune, Gautier et Turpin ont montré que cette pathologie était dûe à la trisomie du chromosome 21.

La trisomie 21 est plus fréquente chez les hommes.

On suspecte le diagnostic par un ensemble de signes cliniques, biologiques, et échographiques ; la preuve en sera fournie par le caryotype.

2.2.- SIGNES CLINIQUES

Le diagnostic de trisomie 21 est évoqué devant l'association et la présence simultanée des différents signes suivants, mais aucun d'entre-eux n'a de valeur pris isolément (32, 52).

2.2.1.- Signes généraux

- L'enfant est petit (32, 51)
- L'hypotonie musculaire est constante
- Il existe une hyperlaxité ligamentaire
- Les téguments et les phanères sont de mauvaise qualité, la peau est mâte et sèche et les marbrures sont fréquentes.

2.2.2.- Syndrome Dysmorphique (12, 32, 34, 45)

Il est évocateur dès la naissance. Il est souvent évident chez le nourrisson, mais parfois difficile à reconnaître chez le nouveau né.

2.2.2.1.- Cranio-facial

- Le crâne est petit, sphérique avec un occiput souvent très plat (34, 42), le périmètre crânien est donc nettement inférieur à celui des enfants normaux (9).
- La nuque est plate, large et épaissie par un excès de peau
- Le cou est bref
- Le visage est rond
- Les fentes palpébrales sont obliques en haut et en dehors leur angle interne est masqué par un épicanthus (34).
- Il existe des tâches de Brushfield au niveau des iris qui sont souvent bleus.
- Les cils sont rares.
- Les paupières sont minces.
- Il existe un hypertélorisme.
- Le nez est court, épaté avec un aplatissement de la racine par l'hypoplasie des os propres.
- Les oreilles sont petites, molles, d'implantation normale, le bord supérieur du pavillon est parfois rabattu, le conduit auditif est étroit.
- La bouche est petite, les lèvres épaisses et fendillées.
- La langue est volumineuse, souvent plicaturée et protuse (34).
- Le palais est ogival.
- Les dents sont petites et leur développement retardé (42).

2.2.2.2.- Thoraco-abdominal

- Le thorax est évasé, parfois mal formé
- L'abdomen est proéminent, large, distendu, hypotonique ; il existe souvent une hernie ombilicale et un diastasis des droits.
- Le bassin est large, avec des crêtes iliaques écartées.

2.2.2.3.- Membres

- Ils sont courts, donnant une petite taille (42).
- Les mains sont courtes et trapues, les plis de flexion palmaire sont souvent confondus et forment un pli transverse unique très évocateur, mais non pathognomonique.
- Les doigts sont courts et épais en particulier le premier et le cinquième qui peut être incurvé.
- On retrouve souvent une brachymésophalangie (brièveté de la deuxième phalange) du 5^{ème} et une clinodactylie (déviations des doigts et des orteils latéralement ou vers la face dorsale, palmaire ou plantaire).
- Les pieds sont larges et courts ; le gros orteil est souvent séparé du deuxième par un espace large prolongé par un sillon profond sur la face plantaire.

2.2.3.- Malformations viscérales

Elles sont fréquentes, et essentiellement de deux types : cardiaques et digestives (45).

2.2.3.1 Cardiaque

Dans 30 à 50% des cas, il existe une malformation cardiaque (34) :

- Persistance du canal atrio-ventriculaire dans 50% des cas.
- Communication inter-auriculaire
- Communication inter-ventriculaire.

2.2.3.2.- Digestive

- Sténose duodénale (1/3 des sténoses duodénales se voit chez le trisomique 21) (34, 45)
- Mégacôlon
- Atrésie anale
- Prolapsus rectal

2.2.3.3.- Urinaire

- Hydronéphrose
- Mégavessie
- Dilatation urétérale

2.2.4.- Encéphalopathie et troubles neuro-psychiques

- L'encéphalopathie est constante, sévère (45) s'accroît avec l'âge, et s'accompagne souvent d'épilepsie (9).
- L'hypotonie est un signe fondamental de grande valeur pour le diagnostic, elle est surtout évidente chez le nouveau né et le nourrisson.
- L'hypotonie axiale est le seul signe neurologique chez le nouveau né.
- Le développement psychomoteur est ralenti dans son ensemble
- Le quotient-intellectuel est en moyenne compris entre 40 et 80 (9).

2.2.5.- Fonction gonadique

Un défaut de la fonction gonadique est fréquent chez le trisomique 21, il évolue progressivement de la naissance à l'adolescence et devient manifeste à l'âge adulte (22).

On constate donc souvent des anomalies du développement sexuel avec une cryptorchidie, micropénis, testicules diminués de volume. Le défaut de production d'androgène est responsable d'une pilosité faible et d'une barbe clairsemée.

L'âge de la puberté est retardé par rapport à celle de la population générale selon certaines études comme celle de Benda en 1960, mais pour d'autres, l'âge de la puberté est identique.

2.2.6.- Evolution

2.2.6.1.- L'hypotonie

L'hypotonie axiale et périphérique persiste ; les acquisitions motrices se font progressivement mais avec retard : l'enfant se tient assis, puis se tient debout puis enfin marche.

2.2.6.2.- Le développement staturo-pondéral

Le développement staturo-pondéral est retardé et insuffisant avec une taille moyenne égale à 1,50 m environ.

2.2.6.3.- Le syndrome dysmorphique

Le syndrome dysmorphique s'atténue avec l'âge.

2.2.6.4.- Le retard intellectuel

Il devient progressivement de plus en plus évident (45), le quotient intellectuel est en moyenne de 50 avec des extrêmes pouvant varier de 40 à 80. Rien ne permet de prévoir à priori si le quotient intellectuel sera très faible ou subnormal. Toutes les fonctions sont atteintes surtout la possibilité de raisonnement abstrait.

Un traitement par méthionine (lobamine cysteine) qui a une action protectrice sur le métabolisme cellulaire, et par l'acide folique (lederfoline) qui a une action protectrice sur les cellules cérébrales, retarderait l'apparition des lésions cérébrales habituellement évolutives.

L'affectivité et la sociabilité sont relativement bien conservées.

2.2.6.5.- La mortalité

La mortalité est fréquente dans les premiers mois, elle est fonction des malformations viscérales (en particulier cardiaques), de la sensibilité aux infections virales respiratoires (40), des hémopathies (la survenue de leucémie aiguë est 20 fois plus fréquente chez l'enfant trisomique que chez l'enfant normal) (23, 25). La maladie d'Alzheimer (2, 45), les problèmes cardiaques, les maladies immunitaires sont considérés comme étant responsables des hauts taux de morbidité et de mortalité (24, 25, 31, 35).

Le vieillissement est précoce et rapide ; l'espérance de vie est en moyenne de 16 ans, peu de sujets atteignent les 50 ans. 44,4% des enfants trisomiques 21 atteindront 60 ans contre 86,4% dans la population normale et 13,6% atteindront 68 ans contre 78,4%.

Il n'y a pas de paternité connue chez le garçon trisomique mais la fille trisomique peut-être enceinte, la moitié de ses enfants sera normale l'autre moitié sera trisomique.

2.2.7.- Troubles immunologiques (9).

Dès la conception, le système de défense du futur bébé atteint de trisomie 21 présente des déficits qui vont entraîner ultérieurement un pathologie otho-rhino-laryngologique, qui devra être traitée.

Les plus fréquentes de ces pathologies otho-rhino-laryngologiques sont :

1°- Les rhino-pharyngites : Elles sont anormalements fréquentes jusqu'à la 7ème année

2°- Les otites : Les otites séro-muqueuses sont particulièrement fréquentes, évoluent à bas bruit et sont souvent associées aux troubles rhino-pharyngés. Chez le petit enfant, elles peuvent engendrer un retentissement dans le développement du langage secondaire au trouble auditif qu'elles entraînent si elles ne sont pas traitées.

3°- Les laryngites : Elles sont très fréquentes chez les filles.

2.2.8.- Troubles de la régulation glycémique (9).

La régulation de la glycémie n'est assurée que de façon partielle chez le trisomique 21. Ce trouble est constant, son importance varie d'une personne à l'autre et s'aggrave avec l'âge.

Les conséquences de ce dysfonctionnement sont multiples : dans l'immédiat, il provoque des variations constantes du taux de glycémie. Tantôt il est en hypoglycémie, avec sensation de malaise difficile à exprimer, modification du comportement, tantôt il est en hyperglycémie avec comme conséquence un stockage des sucres sous forme de graisse, et des troubles digestifs. A long terme vers 25 et 35 ans on retrouvera une fréquence anormale de diabète.

L'éducation alimentaire permet d'éviter la majeure partie de ces troubles.

2.3.- DIAGNOSTIC CHROMOSOMIQUE, LES 3 FORMES DE TRISOMIE 21

L'étude du caryotype confirme le diagnostic de trisomie 21 et permet de distinguer trois grands types de trisomie :

- Trisomie 21 libre
- Trisomie 21 en mosaïque
- Trisomie 21 par translocation

2.3.1.- Rappel

2.3.1.1.- Le chromosome

2.3.1.1.1.- Définition

D'après Waldeyer, en 1988, le chromosome peut-être considéré comme un bâtonnet qui apparaît dans le noyau de la cellule en voie de division. Il s'agit d'une structure dynamique en perpétuel mouvement dont l'aspect varie selon la phase du cycle cellulaire.

2.3.1.1.2.- Phase d'étude

En interphase : le chromosome n'est pas analysable car il est trop despiralé et de configuration trop complexe.

En métaphase : Grâce à la technique du choc hypotonique réalisée la première fois par Tijo et Levan en 1956, nous pouvons étaler et séparer suffisamment les chromosomes, ce qui rend possible l'étude de leur nombre et de leur structure par noyau.

2.3.1.1.3.- Aspect du chromosome au microscope électronique (pendant la métaphase)

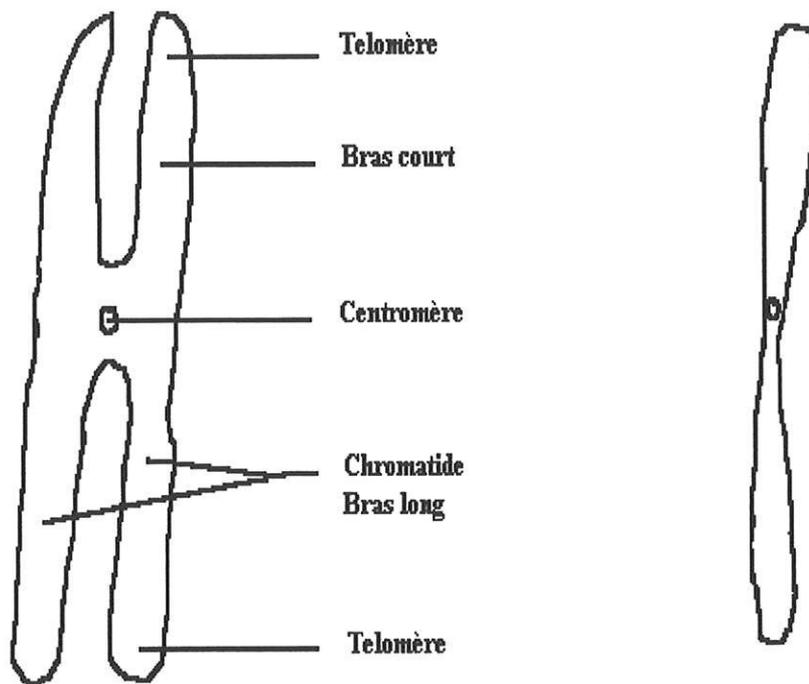
Il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un aspect particulier et figé du chromosome. Le chromosome est un ensemble complexe qui associe trois éléments :

- Une molécule d' ADN en double hélice
- Des protéines histoniques
- Des protéines non histoniques

Le chromosome métaphasique n'est pas équivalent au chromosome fonctionnel puisqu'il représente deux fois le matériel de ce chromosome.

Chaque chromatide (qui sont les deux éléments issus de la division longitudinale du chromosome et qui formeront les deux chromosomes fils) d'un chromosome métaphasique est assimilable au chromosome fonctionnel et contient une molécule d'ADN double brins.

Schéma n° 1 - Un chromosome :



Chromosome Métaphasique

Chromosome fonctionnel

2.3.1.2.- Le caryotype humain

2.3.1.2.1.- Matériel d'étude :

L'étude du caryotype humain nécessite une culture cellulaire qui peut-être de deux sortes :

- Culture de lymphocytes. Il s'agit de la technique la plus fréquente. Elle est réalisée en prélevant quelques millilitres de sang chez le sujet dont on veut étudier le caryotype (foetus, enfant, adulte).
- Culture de fibroblastes obtenue par la culture de tendons ou de biopsie cutanée ou de cellules présentes dans le liquide amniotique.

2.3.1.2.2.- Technique de marquage des chromosomes

Les techniques de marquage des chromosomes ont été introduites en cytogénétique humaine vers 1970. Il s'agit de technique de plus en plus sophistiquée et complexe nécessitant beaucoup de temps et de travail, travail entièrement manuel. Il existe deux grands types de technique de marquage.

Les premières techniques décrites sont basées sur le fait que le chromosome fixé sur la préparation peut réagir à différent traitement et donc que l'on peut dénaturer l'ADN et ou les protéines qui le constituent:

- Coloration par la moutarde de quinacrine
- Dénaturation par la chaleur
- Action des enzymes protéolytiques
- Coloration par le nitrate
- Action ionique ou thermique

La deuxième série de technique est dynamique et interfère avec les mécanismes de replication de l'ADN :

- Introduction de Brdu dans le milieu de culture afin d'induire une modification des processus de condensation, décondensation au niveau des segments du chromosome ce qui fait apparaitre des bandes.
- Synchronisation des cellules en culture afin d'obtenir des chromosomes plus fins et plus longs
- Technique dite de haute résolution qui associe les deux précédentes
- Etude des échanges de chromatides soeurs

2.3.1.2.3.- Réalisation du caryotype

Une succession d'étapes est nécessaire :

- culture et/ou technique directe en fonction du matériel utilisé
- stabilisation des mitoses
- choc hypotonique
- fixation
- dénaturation pour obtenir des bandes
- examen au microscope
- photographie, découpage, classement

2.3.1.2.4.- Description du caryotype normal

Le caryotype humain normal a été décrit pour la première fois en 1956 par Tijo et Levan. Dans le noyau de toutes les cellules humaines il existe 46 chromosomes qui sont répartis en 23 paires :

22 paires d'autosomes

01 paire de gonosome XX chez la femme
 XY chez l'homme

Les chromosomes sont classés grâce à deux éléments :

- 1 Leur taille (décroissante de 1 à 22) et l'indice centromérique (rapport de la taille du bras court sur la longueur totale du chromosome)
- 2 Les techniques de marquage qui permettent une identification parfaite de chacune des paires chromosomiques.

Les chromosomes sont répartis en sept groupes :

- Groupe A : => paires 1,2,3
- Groupe B : => paires 4,5
- Groupe C : => paires 6,7,8,9,10,11,12,X
- Groupe D : => paires 13,14,15
- Groupe E : => paires 16,17,18
- Groupe F : => paires 19,20
- Groupe G : => paires 21,22,Y

La formule chromosomique d'un sujet s'écrit en indiquant le nombre total de chromosome contenu dans le noyau, suivi de la formule gonosomique :

- L'homme normal : 46 XY
- La femme normale : 46 XX

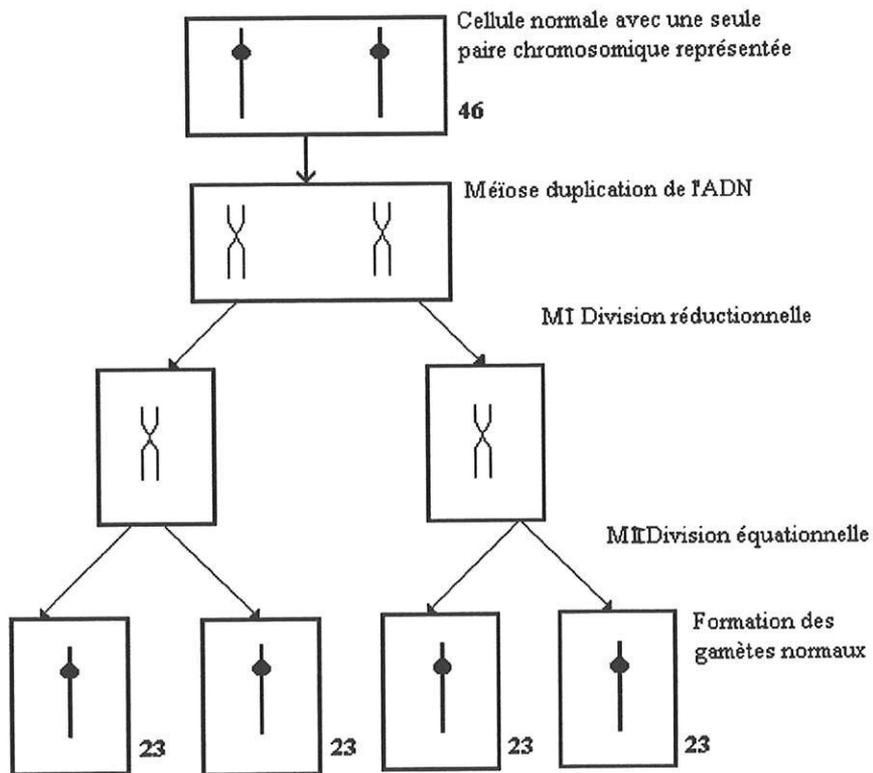
2.3.1.3 La méiose normale

La méiose normale se déroule en trois étapes :

- 1^{ère} une seule synthèse d'ADN suivie
- 2^{ème} d'une division réductionnelle, elle-même suivie
- 3^{ème} d'une division équationnelle

Donc à partir d'une cellule à 46 chromosomes (les spermatocytes 1 ou les ovocytes 1) on obtient la formation de gamète haploïde à 23 chromosomes.

Schéma n° 2 - La Méiose normale



2.3.2.- La Trisomie 21 libre

Elle représente 92 à 94% des cas, c'est donc de loin la forme la plus fréquente de trisomie.

2.3.2.1.- Le Caryotype

Le Caryotype de toutes les cellules de l'enfant présentant une trisomie 21 libre comporte 47 chromosomes dont 3 chromosomes 21 indépendants.

La formule chromosomique de ces enfants est donc :

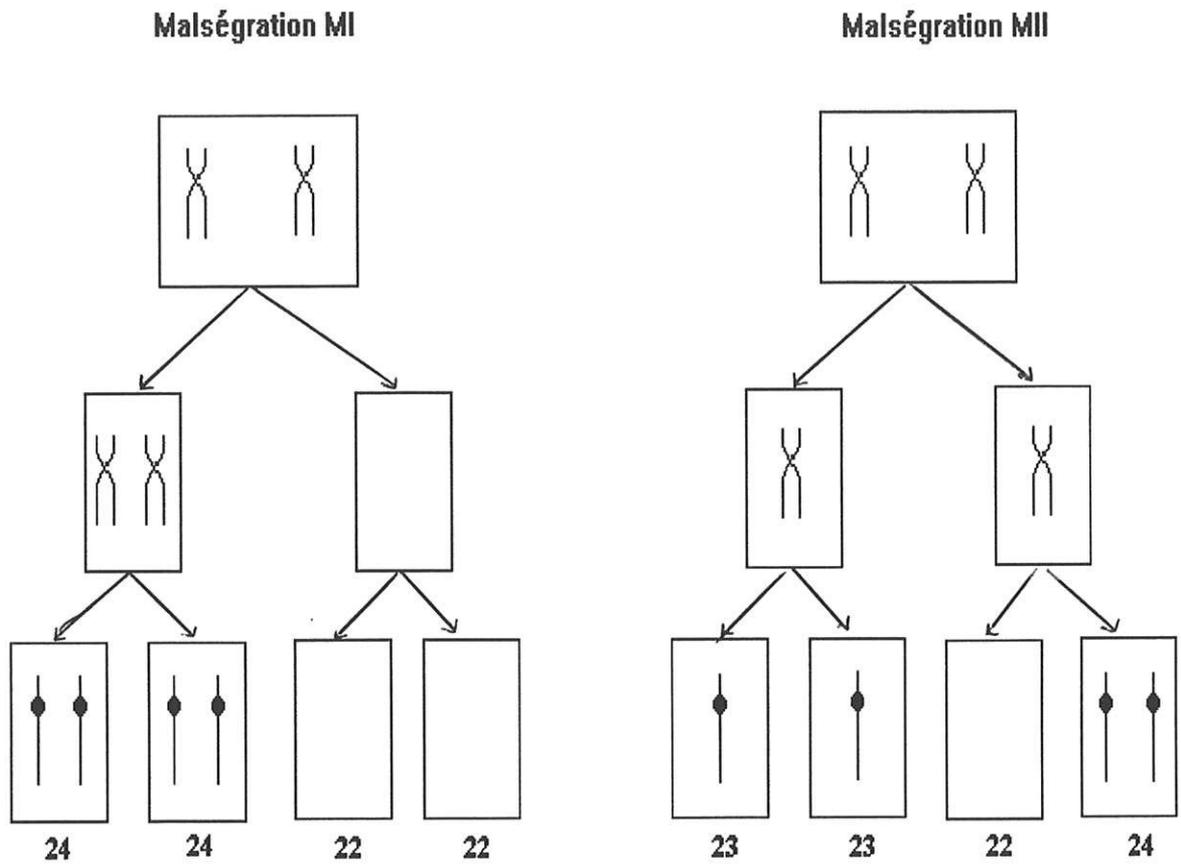
Pour une fille : 47,XX,+21

Pour un garçon : 47,XY,+21

2.3.2.2.- Le mécanisme

Cette trisomie 21 se produit par malségration méiotique. La malségration méiotique peut survenir soit pendant la première division (division réductionnelle) soit pendant la deuxième division (division équationnelle). De toute façon il y a formation de gamètes anormaux ayant soit un chromosome en trop donc 24 au total, soit un chromosome en moins donc 22 au total (45).

Schéma n° 3 - Malségration type MI et MII



Si un gamète ayant 24 chromosomes est fécondant ou bien fécondé par un gamète normal on aboutit à un oeuf à 47 chromosomes présentant une trisomie.

Il faut savoir que la majorité des oeufs trisomiques s'élimine sous la forme de fausse couche spontanée, seules certaines trisomies arrivent à terme : les trisomies 21, 13, 18, des chromosomes sexuels

2.3.2.3.- Facteurs de risques

L'âge maternel a un rôle prépondérant dans la survenue d'une trisomie 21 libre.

Le risque de naissance d'un enfant trisomique 21 est de :

1/1000	si l'âge de la mère est :	< à 30 ans :
1/1000 à 1/500		de 30 à 34 ans
1/500 à 1/200		de 35 à 39 ans
1/200 à 1/100		de 40 à 44 ans
1/100 à 1/50>		à 45 ans :

Le Caryotype des parents est normal. Cependant de façon exceptionnelle (1% des cas) on peut observer soit une mosaïque très faible de trisomie 21 chez l'un des parents soit une anomalie de structure d'un de leur chromosome (translocation n'intéressant pas le chromosome 21) (45).

2.3.2.4.- La prévention

La prévention de certaines de ces naissances est donc possible en proposant un diagnostic prénatal systématique chez toutes femmes âgées de 38 ans ou plus (55).

2.3.3.- La trisomie 21 en mosaïque

Elle représente 2 à 3% des cas.

2.3.3.1.- Le Caryotype

Certaines cellules de l'organisme de ces enfants présentant une trisomie 21 en mosaïque ont un caryotype normal et d'autres cellules ont un caryotype de trisomie 21 libre.

La formule chromosomique de ces enfants trisomiques est donc :

Pour un garçon : 46XY,47XY+21
Pour une fille : 46XX,47XX+21

2.3.3.2.- Le mécanisme

Il s'agit d'accident mitotique post zygotique (c'est à dire survenant après la fécondation) survenant soit sur un zygote trisomique soit sur un zygote normal (45, 52).

Ces accidents sont de 2 types :

- 1° - Non disjonction mitotique
- 2° - Perte de chromosome dit traînard.

Il peut donc y avoir formation de trois populations cellulaires en proportion et en répartition variable dans l'organisme :

- 1° - Population cellulaire monosomique qui s'élimine car non viable sauf 45,X
- 2° - Population cellulaire normale à 46 chromosomes
- 3° - Population cellulaire trisomique à 47 chromosomes.

2.3.3.3.- Les facteurs de risques

Une anomalie de structure d'un chromosome dans le zygote peut-être responsable de la formation d'une mosaïque car le chromosome anormal remanié se transmet mal lors des mitoses (45).

2.3.3.4.- Le tableau clinique

La dysmorphie faciale est parfois moins accentuée que dans la trisomie 21 libre mais le pronostic psychique est assez semblable à celui de la forme homogène.

2.3.4.- La trisomie 21 par translocation

Elle représente 4 à 5% des cas de trisomie 21.

2.3.4.1.- Le Caryotype

Le chromosome 21 et le plus souvent un chromosome acrocentrique "D" ou "G" sont concernés par cette translocation.

L'enfant présentant une trisomie 21 par translocation a 46 chromosomes, il existe deux chromosomes 21 indépendants, le troisième est transloqué sur un autre chromosome acrocentrique souvent le 14 mais aussi les 13, 15, 21, 22.

2.3.4.2.- Le mécanisme

Les translocations sont des remaniements de structure se produisant pendant la méiose. Des chromosomes doivent présenter des cassures, puis il doit se produire un recollement des segments isolés dans la cellule germinale qui aboutira à la formation du gamète. Il s'agit donc du transfert de matériel d'un chromosome d'une paire à un chromosome d'une autre paire.

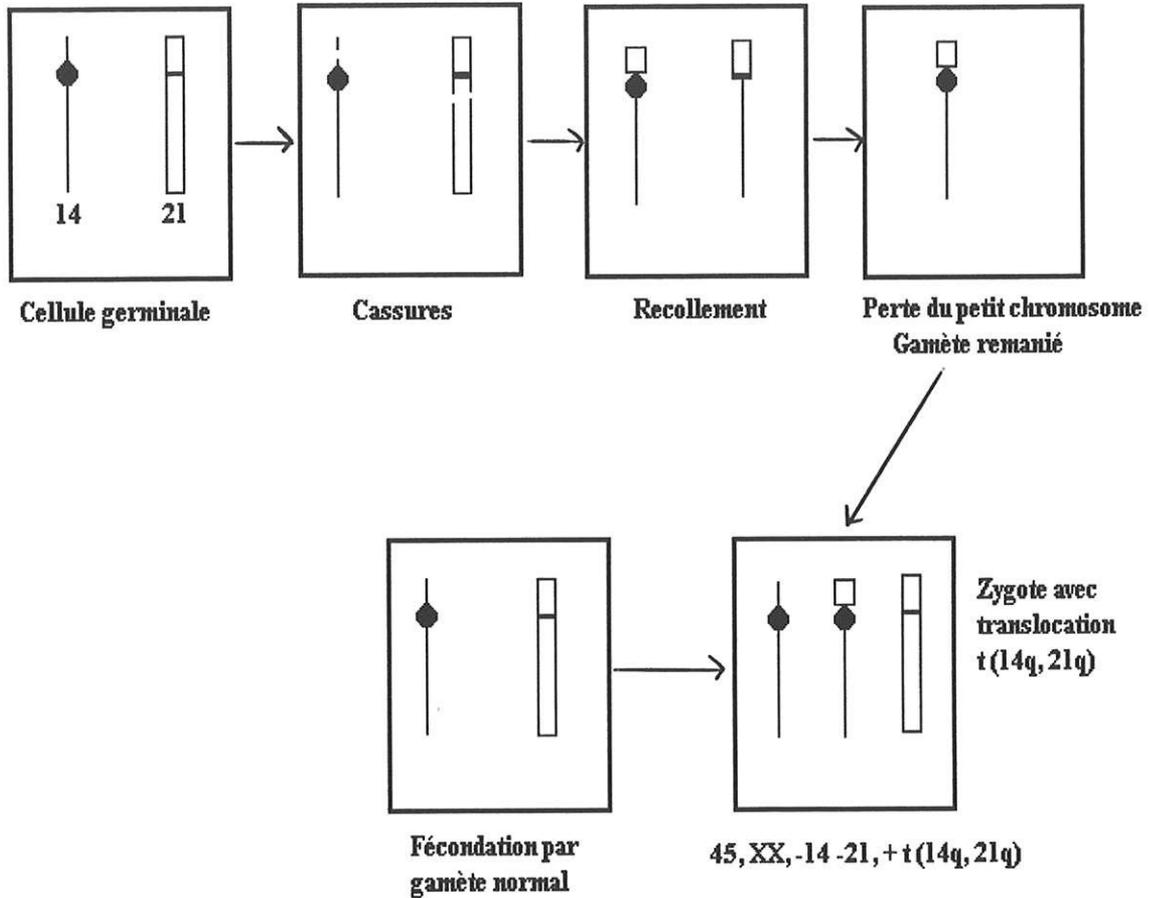
Il existe 3 types de translocation :

- 1°- Translocation par fusion centrique
- 2°- Translocation simple
- 3°- Translocation réciproque

2.3.4.2.1.- La translocation par fusion centrique ou Robertsionienne

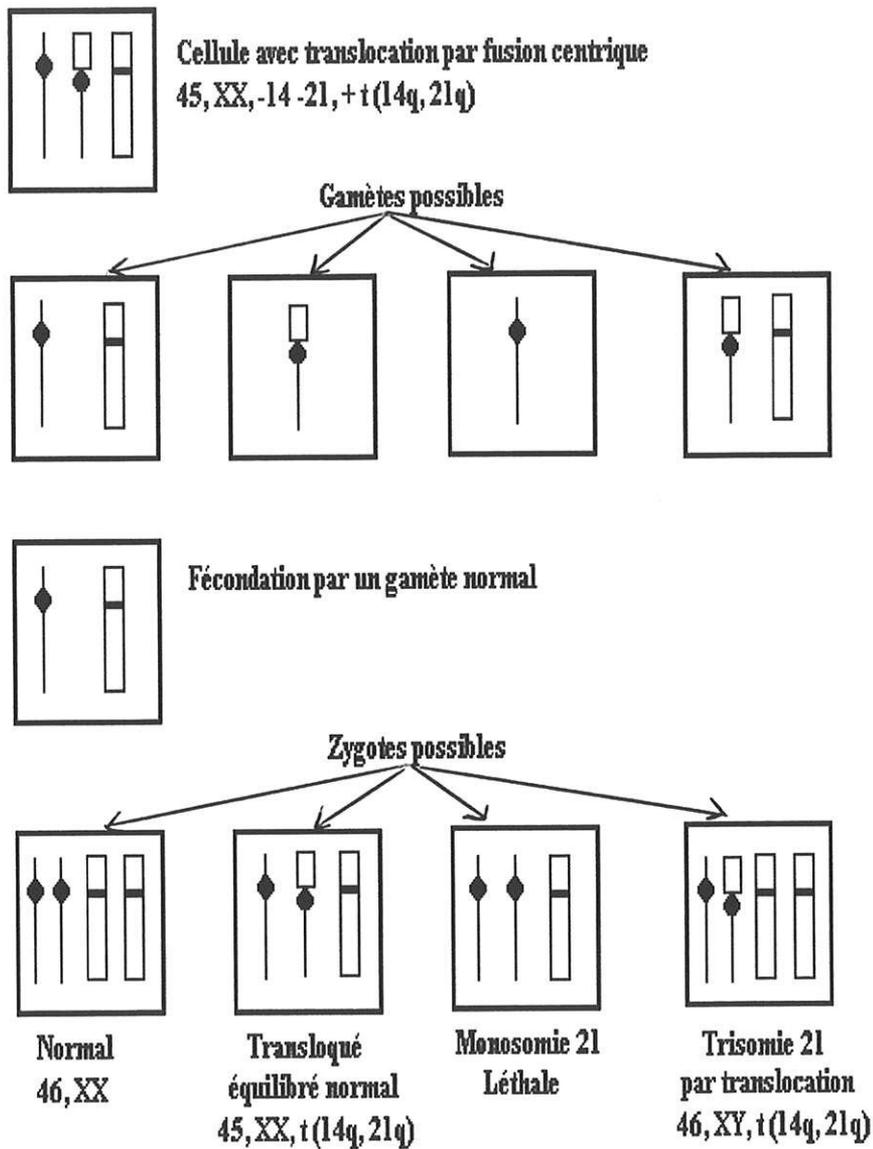
Elle est spécifique des chromosomes acrocentriques. Il y a survenue de cassure près du centromère des deux chromosomes concernés (exemple 14 et 21), la cassure survenant sur le bras court du chromosome 14 et sur le bras long du chromosome 21 tout près du centromère. Le bras long du chromosome 21 vient se souder au bras long du chromosome 14 réalisant un chromosome qui porte le matériel du 14 et du 21. Le bras court du chromosome 14 se fixe sur le bras court du chromosome 21 formant un petit chromosome qui comporte le centromère du 21 et les bras courts du 14 et du 21.

Schéma n° 4 - Formation d'une translocation par fusion centrique entre un chromosome 14 et un chromosome 21:



Si le chromosome ainsi remanié participe à la fécondation, lors des divisions il y a perte du petit élément (formé des bras courts des chromosomes 14 et 21, et du centromère du 21). Il y a donc 45 chromosomes dans les cellules du sujet, mais l'un deux comporte le matériel du 14 et du 21. Il n'y a pas de conséquence visible, le phénotype du sujet est donc normal, on peut parler de translocation équilibrée. Mais la descendance du sujet est menacée de trisomie 21.

Schéma n°5 - Descendance d'un sujet ayant une translocation par fusion centrique



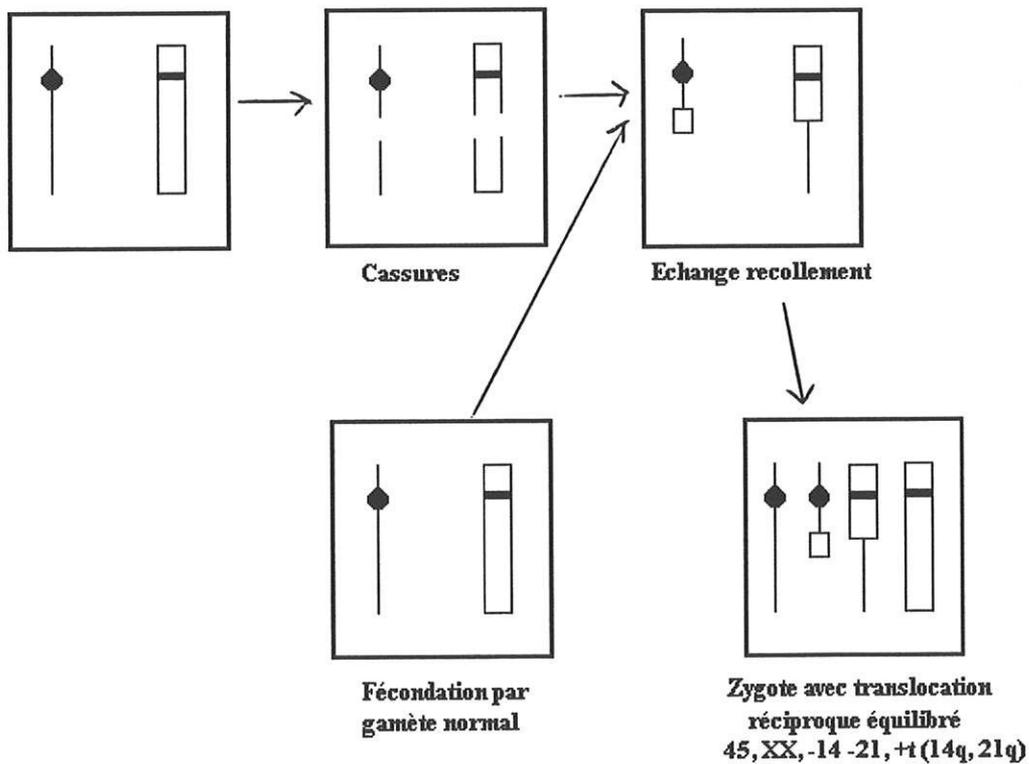
2.3.4.2.2.- La translocation simple

Il y a cassure d'un chromosome puis transfert de ce fragment sur un autre chromosome

2.3.4.2.3.- La translocation réciproque

Elle intéresse n'importe quelle paire chromosomique. Dans une cellule germinale, il se produit une cassure sur deux chromosomes de paire différente puis il y a échange des segments isolés et ensuite recollement. Il s'agit donc d'un échange réciproque de segments chromosomiques entre deux chromosomes.

Schéma n° 6 - Formation d'une translocation réciproque équilibrée



Si cet échange comporte une perte de matériel chromosomique, il s'agira alors de translocation déséquilibrée avec grave retentissement sur le phénotype.

Dans la majorité des cas il n'y a pas de perte de matériel, il s'agira donc de translocation réciproque équilibrée. Si cette cellule participe à la formation d'un zygote, la translocation sera présente dans toutes les cellules du sujet. Il n'y a aucune conséquence sur le phénotype mais par contre il y a risque de formation de gamète déséquilibré chez le sujet porteur donc risque de formation de zygote déséquilibré.

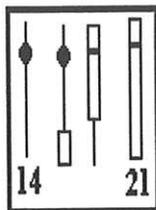
La ségrégation d'une translocation réciproque équilibrée entre un chromosome "A" et un chromosome "B" au cours de méiose peut se faire de deux manières :

1°- Ségrégation type 2/2 avec formation de zygote à 46 chromosomes dont 4 types sont possibles :

- zygote normal
- zygote ayant translocation équilibrée
- zygote déséquilibré avec trisomie partielle du "A" et monosomie partielle du "B"
- zygote déséquilibré avec trisomie partielle du "B" et monosomie partielle du "A".

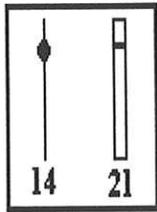
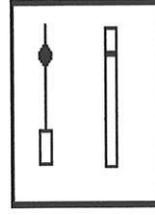
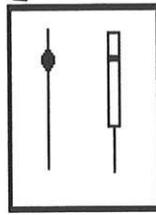
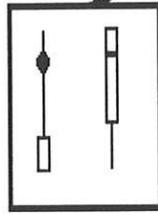
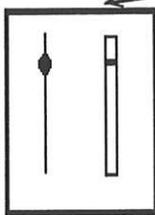
2°- Ségrégation type 3/1 avec formation de zygote à 47 ou 45 chromosomes

Schéma n° 7 - Descendance d'un sujet ayant une translocation réciproque équilibrée (ségrégation de type adjacente I)



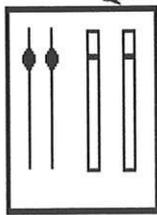
Cellule avec translocation réciproque
t(14q-,21q+)

Gamètes possibles

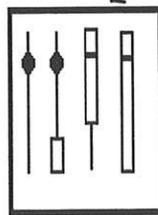


Fécondation par gamète normal

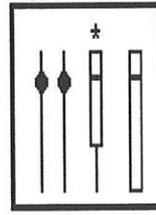
Zygotes possibles



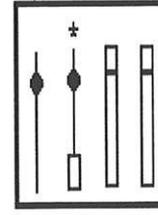
Normal



Transloqué
équilibré normal



Trisomie 14 partielle
monosomie 21 partielle
anormal par présence
du der (21)*



Trisomie 21 partielle
monosomie 14 partielle
anormal par présence
du der (14)*

2.3.4.3.- Les facteurs de risques

Le risque de récurrence en cas de translocation parentale varie en fonction du sexe du porteur :

- Si le père est porteur le risque de récurrence est de 1/50
- Si la mère est porteuse le risque de récurrence est de 1/5

2.3.4.4.- La prévention

Il est impératif de faire le caryotype des deux parents :

- Dans la moitié des cas le caryotype sera normal, la translocation sera dite de Novo.
- Dans l'autre moitié des cas on retrouvera une translocation par fusion centrique chez un des parents (translocation 14, 21 ou 21,22), la translocation sera dite familiale.

La découverte de la translocation chez un des parents implique de faire le caryotype des frères, des soeurs, du proposant ainsi que des grands-parents afin de définir les sujets porteurs dans la famille et donc de pouvoir prévoir les accidents en rapport avec cette translocation.

2.3.4.5.- Le tableau clinique

Le tableau clinique et le pronostic sont semblables à ceux de la trisomie 21 libre

2.3.5.- La trisomie partielle 21

Elle est le fait de ségrégation réciproque intéressant le chromosome 21. Si le segment distal du bras long du chromosome 21 est présent en 3 exemplaires le tableau est celui du mongolisme.

2.4.- INDICATIONS A LA REALISATION D'UN CARYOTYPE

2.4.1.- Diagnostic prénatal

2.4.1.1.- Les indications

Le diagnostic prénatal ne peut être proposé à toutes les femmes enceintes en raison du caractère exceptionnel de la trisomie 21, du caractère invasif du prélèvement, du pourcentage non négligeable d'accidents d'avortement. Le diagnostic prénatal est donc limité à des groupes à risques (45, 55) :

- Femmes âgées de 38 ans ou plus. (le dépistage par amniocentèse est pris en charge par la sécurité sociale à partir de 38 ans au jour de la ponction).
- Mères ayant déjà donné naissance à un enfant porteur d'une aberration chromosomique.
- Pères ou mères porteurs d'une anomalie de structure chromosomique.
- Malformation foetale, retard de croissance intra utérin ou anomalie quantitative du liquide amniotique découverts à l'échographie. (ces signes d'appel échographiques jouent un rôle très important dans le dépistage chez la femme de moins de 38 ans).
- Femmes présentant des signes d'appel biologique : La seule anomalie biologique spécifique est l'augmentation de la superoxyde dismutase erythrocytaire mais elle n'est pas de dosage courant.

Le dosage de l'Alpha-Foeto-Protéine (AFP) est abandonné actuellement en utilisation isolée car il existe un chevauchement trop important entre les taux observés dans les grossesses normales et dans les grossesses avec trisomie 21 (55).

L'Hormone chorionique gonadotrophique (HCG) sécrétée par le syncytiotrophoblaste peut avoir un taux plus élevé au cours des grossesses trisomiques qu'au cours des grossesses normales. Le dosage d'HCG fait à 16 semaines d'aménorrhée donne un seuil de risque de trisomie 21 en fonction de l'âge de la femme entre 30 et 37 ans. Au dessus de cette valeur seuil le risque de trisomie 21 est de 3%. Il existe des faux positifs mais aussi des faux négatifs (55). L'Estriol non conjugué est un marqueur biochimique dont les valeurs sont indépendantes de l'âge maternel (55).

Aucun de ces trois derniers tests n'est véritablement fiable, mais des études tendent à les associer.

- Présence de signes d'appels échographiques : Les signes d'appel échographiques constituent le meilleur élément de dépistage anténatal chez la femme de moins de 38 ans. Ils peuvent être dépistés lors d'une des trois échographies de la grossesse réalisées entre les 11 et 12, 21 et 23, 30 et 32^{ème} semaine d'aménorrhée. La fréquence d'une anomalie chromosomique quelle qu'elle soit est de 11,3% en cas de malformation unique, ou d'oligoamnios, ou d'hydramnios et de 26,5% en cas de malformations multiples (55). Le risque de trisomie 21 est de (52) :
 - 13,4% en cas d'hygroma kystique du cou
 - 8% en cas d'anomalie digestive
 - 1,2% en cas de spina bifida
 - 1,8% en cas d'anomalie rénale
 - 75% en cas de canal atrioventriculaire
 - 15% en cas de communication interventriculaire
 - 9% en cas tétralogie de Fallot
 - 8% en cas d'atrésie duodénale
 - Les anomalies de l'arbre urinaire sont plus rares

L'échographiste doit rechercher systématiquement certains petits signes d'appel comme :

- un retard de croissance intra utérin précoce et important
- un épaissement de la peau de la nuque
- une brachymésophalangie
- une brachycéphalie
- un fémur court
- une bouche ouverte en position de repos avec une protrusion de la langue
- une anomalie des axes articulaires
- des anomalies précoces du doppler ombilical
- une absence de la douzième paire de côtes
- des mouvements brusques et saccadés, ou de roue dentée

2.4.1.2.- Les méthodes du diagnostic prénatal

Il n'y en a qu'une c'est l'étude du caryotype. On peut obtenir des cellules foetales par différentes techniques (45) :

1 - L'amniocentèse :

Elle est habituellement pratiquée à 17 semaines de grossesse sous échographie. Le risque d'avortement est de 0,5 à 1%. Le résultat nécessite un délai de 3 semaines sa fiabilité est excellente.

Elle peut être réalisée plus tôt, avant 14 semaines sous contrôle échographique continu, mais pas avant 12 semaines d'aménorrhée. Les résultats sont fiables, il n'y a guère plus de risque que l'amniocentèse du 2^{ème} trimestre.

2 - Prélèvement de villosités choriales ou choriocentèse :

La choriocentèse peut être faite par aspiration ou biopsie après cathétérisme transcervical, ou par ponction transabdominale. Cette technique offre deux avantages : sa précocité, et l'obtention des résultats en quelques jours. Mais cette technique est beaucoup plus délicate à réaliser, expose à un plus grand nombre d'avortements, ainsi qu'à des difficultés d'interprétation.

3 - Prélèvement de sang foetal

Il est rarement proposé dans le but de réaliser un caryotype sauf si le prélèvement est fait tardivement.

2.4.2.- Le diagnostic post natal

Il repose sur l'étude du caryotype qui sera demandé devant tout syndrome dysmorphique. Le caryotype sera toujours réalisé même en cas de certitude clinique. L'étude du caryotype sera réalisée sur des lymphocytes.

2.5.- L'ANNONCE DU DIAGNOSTIC MEDICAL

Il n'existe pas de façon idéale d'annoncer à des parents que leur enfant est atteint de trisomie 21. Le diagnostic doit être annoncé le plus rapidement aux parents, mais si possible en deux temps :

- 1 - Le temps des suspicions soulevées par l'examen clinique.
- 2 - Le temps des certitudes confirmées par le caryotype.

Cette annonce doit s'accompagner d'explications suffisantes pour permettre aux parents de se restructurer et d'apprécier la nature des aides à apporter à l'enfant.

2.6.- ASPECT JURIDIQUE

La loi relative à l'interruption volontaire de grossesse du 17 janvier 1975 prévoit que l'interruption de grossesse peut être pratiquée, à toute époque si deux médecins attestent qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité, reconnue comme incurable au moment du diagnostic.

La trisomie 21 répond à ces conditions fixées par la loi.

3

LA THYROÏDE ET SA PATHOLOGIE

3.1.- LA GLANDE THYROÏDE

3.1.1.- Situation

La glande thyroïde est située en région cervicale, en avant de la trachée dont elle est solidaire. Normalement elle n'est pas palpable mais lors de la déglutition, elle monte pour se placer sous l'os hyoïde où elle peut-être sentie.

3.1.2.- Anatomie (43)

3.1.2.1.- Aspect macroscopique

La thyroïde est constituée par deux lobes latéraux piriformes à grosse extrémité inférieure, réunis par une formation médiane étroite et mince appelé l'isthme. La pyramide de Lalouette, inconstante se détache soit de la partie gauche de l'isthme, soit du lobe gauche. Cette glande remonte plus ou moins haut, et se prolonge par le tractus thyroïdologique fibreux et avasculaire qui se fixe sur l'os hyoïde. Sa taille est fonction de l'âge avec des variations individuelles.

3.1.2.2.- Aspect microscopique

3.1.2.2.1.- microscopie optique

Une mince capsule fibreuse entoure la thyroïde et la fractionne en pseudo-lobules par des prolongements pénétrant à l'intérieur de la glande.

Chaque pseudo-lobule est vascularisé par sa propre artère et contient vingt à quarante follicules encore appelés vésicules thyroïdiennes.

Ces vésicules thyroïdiennes sont séparées les unes des autres par du tissu conjonctif bien développé. Dans ce tissu conjonctif on retrouve

- 1°- Un réseau vasculaire riche comprenant des capillaires et des lymphatiques
- 2°- Des fibres adrénergiques et cholinergiques qui en régularisant le flux sanguin thyroïdien (donc l'apport de TSH, d'iode, de substrats métaboliques) influencent indirectement l'activité des follicules.
- 3°- On peut y retrouver exceptionnellement aussi des cellules para folliculaires encore appelées cellules claires ou cellules "C" ou cellules à calcitonine.

Le follicule peut-être représenté comme une sphère creuse de 20 à 900 micromètres de diamètre; il est composé de la périphérie vers le centre des différents éléments suivants :

- 1°- Une membrane basale mince riche en mucopolysaccharide
- 2°- Des cellules claires
- 3°- Des cellules épithéliales d'aspect cuboïde réparties en une seule couche (cellule folliculaire, thyrocyte, thyrocyte avec au niveau de leur membrane plasmique des récepteurs adrénergiques permettant au système nerveux d'influencer directement l'activité thyroïdienne)
- 4°- Une cavité centrale remplie de colloïde formée essentiellement de thyroglobuline.

L'aspect du follicule qui peut-être différent d'un pseudo lobule à l'autre est fonction de la stimulation par la TSH :

- Un follicule hyper stimulé est caractérisé par sa petite taille, la faible abondance de la colloïde, l'aspect haut des thyrocytes.
- Un follicule hypo stimulé est caractérisé par son aspect volumineux, l'abondance de la colloïde et l'aspect aplati des thyrocytes.

3.1.2.2.2.- Microscopie électronique

L'aspect de la cellule folliculaire varie suivant qu'elle subit ou non la stimulation par la TSH :

- Cellule folliculaire non stimulée par la TSH :

A leur pôle apical on retrouve de nombreuses micro villosités qui pénètrent dans la colloïde.

Dans le cytoplasme on retrouve :

- un noyau en position centrale ou parabasale
- un réticulum endoplasmique important
- un appareil de golgi au pôle apical
- des lysosomes
- des mitochondries

- Cellule folliculaire stimulée par la TSH :

On note la formation de pseudopode à la surface apicale des thyrocytes, et l'apparition au pôle apical de gouttelettes contenant de la colloïde prélevée dans la lumière du follicule.

Dans le cytoplasme il y a une augmentation de l'appareil de golgi

3.1.3.- L'embryologie (43)

3.1.3.1.- Morphogénèse

3.1.3.1.1.- Les ébauches thyroïdiennes

Elles sont de deux types :

1°- l'ébauche thyroïdienne médiane :

Elle sera à l'origine de la majeure partie de la thyroïde.

Elle apparaît dès le 16, 17^{ème} jour de la vie foetale, constituée d'une prolifération de cellules indifférenciées, et située sur la ligne médiane du plancher du pharynx primitif.

Cette prolifération s'invagine en un bourgeon sphérique creux qui descend devant le pharynx primitif et qui est relié à son point d'origine par le tractus thyroéglasse.

A partir du 25^{ème} jour de la vie foetale le bourgeon prend progressivement une forme bilobée, les deux lobes devenant progressivement pleins par prolifération cellulaire.

Entre le 30 et le 35^{ème} jour de la vie foetale les deux lobes sont distincts pleins, reliés par un isthme.

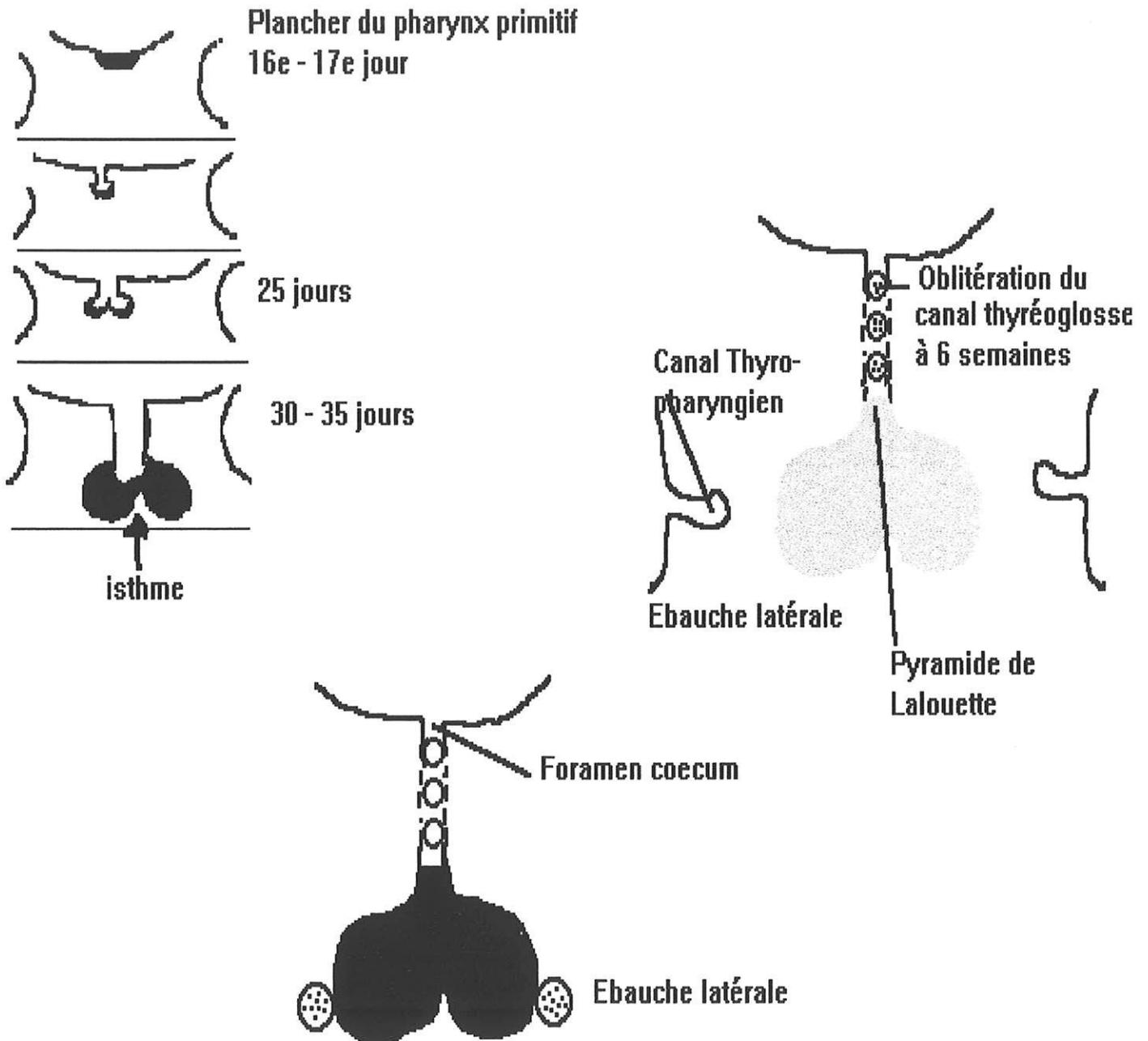
Vers la 6^{ème} semaine la partie supérieure du tractus thyroéglasse s'oblitére et régresse en grande partie, la partie inférieure deviendra glandulaire pour former la pyramide de lalouette.

2°- Les deux ébauches thyroïdiennes latérales :

Elles seront à l'origine de 10 à 15% du tissu thyroïdien, et apparaissent vers la 5, 7^{ème} semaine sous la forme d'un pédicule creux, le canal thyropharyngien. Chaque pédicule forme un bourgeon sphérique creux puis plein par prolifération cellulaire, en contact avec le lobe latéral homo latéral.

Vers 8^{ème} semaine la partie proximale creuse du pédicule disparaît, la partie distale pleine fusionne avec le lobe latéral; la fusion est terminée à 9^{ème} semaine.

schéma n° 8 - Embryologie de la thyroïde



3.1.3.1.2.- La thyroïde définitive

Elle est constituée à la 7, 9^{ème} semaine puis elle complète sa migration et atteint sa position définitive à la 10^{ème} semaine; elle continue alors à grossir parallèlement à la croissance foetale.

3.1.3.2.- Histogénèse

Selon Shepard on peut distinguer 3 stades :

- Le stade précolloïde
- Le stade colloïde
- Le stade folliculaire

3.1.3.2.1.- Le stade précolloïde

Il est caractérisé par la disposition des cellules de l'ébauche médiane en formation radiaire et leur disposition en vésicule vers la fin de la 10^{ème} semaine.

3.1.3.2.2.- Le stade colloïde

Il est caractérisé par la synthèse de la colloïde sous la forme de gouttelettes dans la lumière des vésicules dès la 12^{ème} semaine.

3.1.3.2.3.- Le stade folliculaire

Il est caractérisé par l'apparition de la synthèse hormonale qui se poursuivra jusqu'à la naissance.

3.2.- LES HORMONES THYROIDIENNES

3.2.1.- La synthèse hormonale et la sécrétion des hormones dans le sang chez l'enfant et l'adulte (43)

3.2.1.1.- Les substrats

Ils sont au nombre de deux : la thyroglobuline et l'iode minéral

1 - La thyroglobuline :

c'est une glycoprotéine.

Sa fraction protéique une fois synthétisée dans le cytosol est glycosilée dans le réticulum endoplasmique puis dans les vésicules de l'appareil de golgi. Cette thyroglobuline, encore appelée préthyroglobuline ou squelette glycoprotéique de la thyroglobuline, une fois synthétisée est ensuite déversée dans la colloïde.

La thyroïde contient 50 à 100 milligrammes de thyroglobuline par gramme de glande.

2 - L'iode minéral de la cellule folliculaire :

Son origine est double :

La partie la moins importante de l'iode provient de la captation de l'iode minéral circulant, lui-même fourni essentiellement par l'alimentation et accessoirement par la désiodation périphérique des hormones thyroïdiennes.

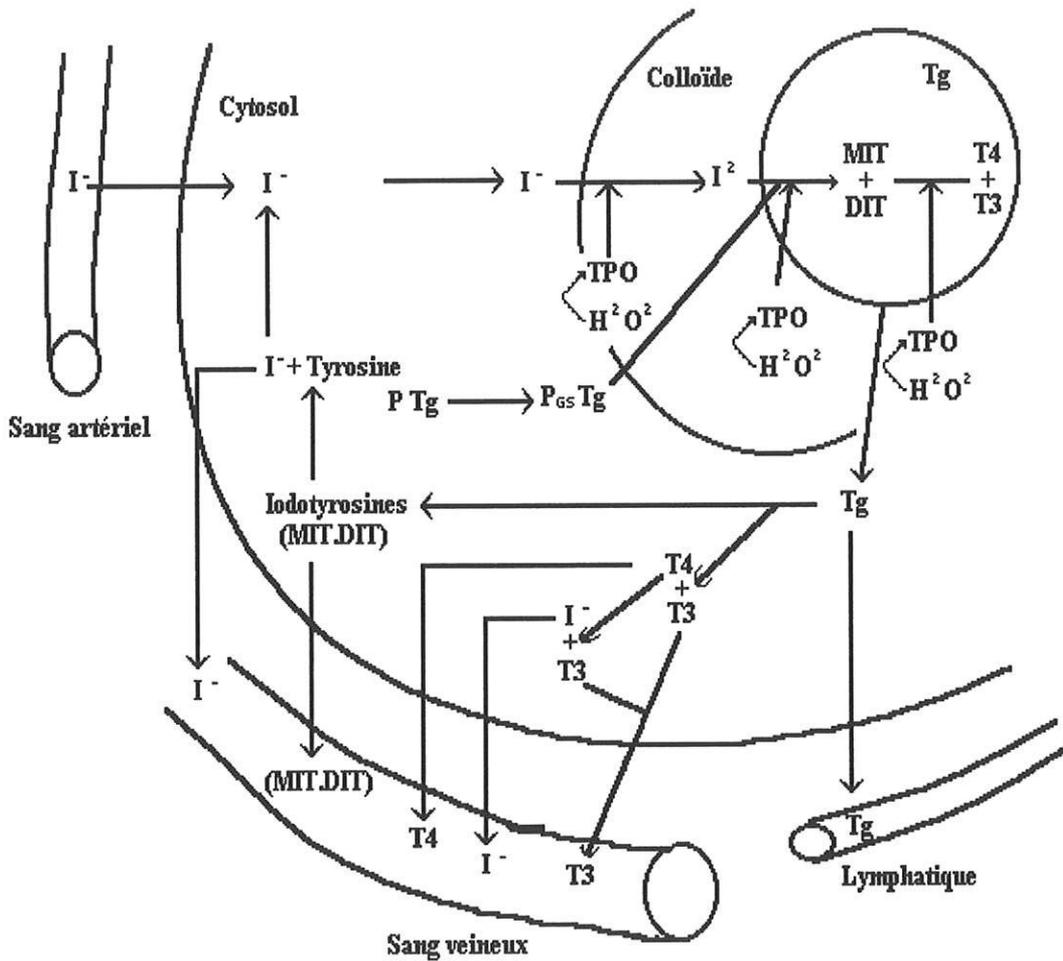
La partie la plus importante est fournie par la désiodation des iodotyrosines dans la cellule thyroïdienne (70 à 80% de l'apport-quotidien). Une faible partie de l'iode libérée par les iodotyrosines passe dans la circulation générale où elle rejoint le pool d'iode, la majeure partie est utilisée pour la synthèse de la thyroglobuline.

Tableau N°.1 : Besoin quotidien en iode

Age	Besoins en $\mu\text{g/}$	
0 à 2 mois	25	
2 à 6 mois	40	
6 à 12 mois	45	
1 à 2 ans	55	
2 à 3 ans	60	
3 à 4 ans	70	
4 à 6 ans	80	
6 à 8 ans	100	
8 à 10 ans	110	
	Garçons	Filles
10 à 12 ans	125	110
12 à 14 ans	135	115
14 à 16 ans	150	120
16 à 18 ans	150	115

3.2.1.2.- Les différentes étapes de la synthèse hormonale (1, 43)

Schéma N° 9 : Mécanisme de l'hormonogénèse



- Tg** - Thyroglobuline
- P Tg** - Fraction protéique de la thyroglobuline
- Pgs Tg** - Fraction protéique glycosylée ayant fixée de l'acide sialique
- TPO** - Thyroperoxydase
- MIT** - DIT - Mono e di-iodotyrosine
- T4** - Thyroxine
- T3** - Tri-iodothyronine

3.2.1.2.1.- La constitution d'un pool iodé intra-thyroïdien

Elle est réalisée par la captation des iodures du plasma. Le mécanisme de captation est double :

- 1 -Il est essentiellement actif se faisant contre un gradient de concentration,et nécessitant de l'énergie et un transporteur. C'est la pompe à iodure stimulé par la TSH et objet également d'une régulation autonome intrinsèque (la réponse à la TSH varie de façon inverse à la concentration intra-thyroïdienne de l'iode organique).
- 2 -Il peut également exister un transfert passif, si la concentration en iodure plasmatique est élevée

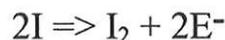
3.2.1.2.2.- Oxydation des iodures en iode minéral dans la cellule thyroïdienne

Cette oxydation se fait sous l'effet des peroxydases non spécifiques et d'une apoenzyme spécifique. Cette étape nécessite la formation d' H_2O_2 dont la production est régulée par la TSH.

$NADPH + O_2 + H^+ \Rightarrow NADP^+ + H_2O_2$ (réaction catalysée par la NADPH oxydase)

H_2O_2 active la thyroperoxydase native inactive. La thyroperoxydase active intervient dans l'oxydation de l'iodure, qui est inhibée par les antithyroïdiens de synthèse et par les concentrations élevées d'iodure (effet Wolff-Chaikoff).

L'oxydation de l'iodure se fait selon la réaction :



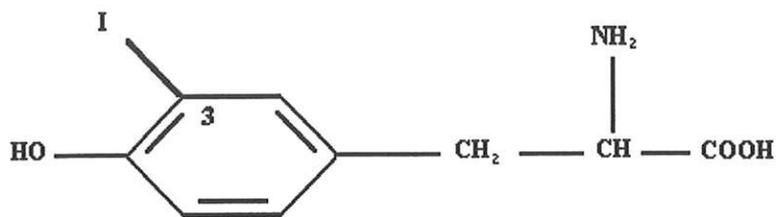
3.2.1.2.3.- Formation des iodotyrosines : MIT-DIT

Les iodotyrosines sont de deux types :

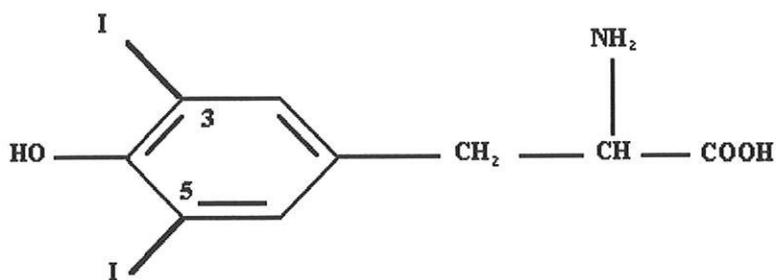
- Les monoiodotyrosines ou MIT
- Les diiodotyrosines ou DIT

Ces iodotyrosines sont constituées par la fixation de l'iode sur les radicaux thyrosyl de la thyroglobuline.

Schéma n° 10 : Formule chimique de MIT - DIT



3-Monoiodotyrosine
MIT



3,5 - Diiodotyrosine
DIT

3.2.1.2.4.- Formation des iodothyronines : T3 et T4

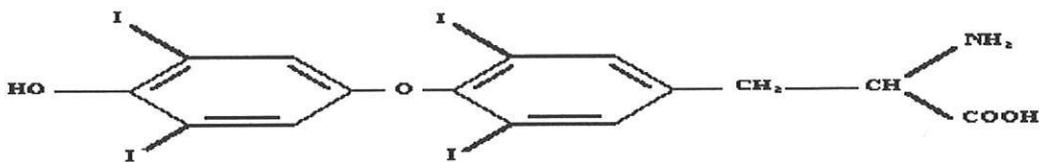
La formation des iodothyronines résulte du couplage des iodotyrosines au sein même de la molécule de thyroglobuline iodotyrosylée. Ce couplage nécessite l'action de thyroperoxydase active et la présence d'iodure dont la concentration influence la vitesse de formation de thyroxine.

Le couplage de 2 DIT \Rightarrow 3, 5, 3', 5' tétraiodo 1 thyronine = LT4 = T4

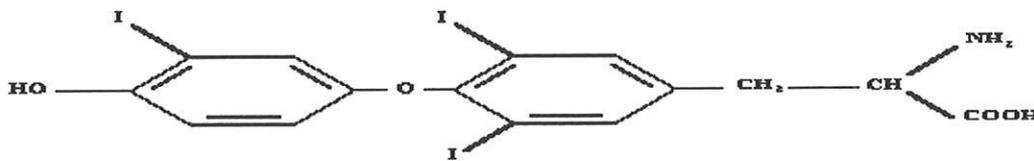
Le couplage de MIT + DIT \Rightarrow 3, 5, 3' triiodo 1 thyronine = LT3 = T3

et très peu de 3, 3', 5' triiodo thyronine = RT3

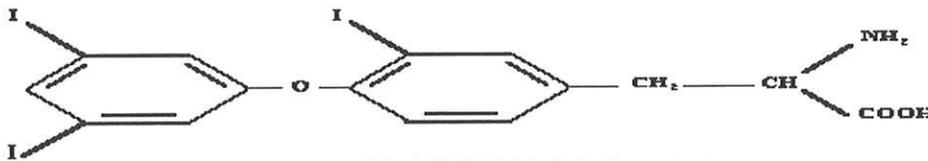
Schéma n° 11 - Formules chimiques de T3 - T4 - rT3



LT4 : (3-5-3'-5'- Tétraiodo-L-thyronine)



LT3 : (3-5-3'- Tri-iodo-L-thyronine)



RT3 (reverse T3) : 3-3'-5'- Tri-iodo-L-thyronine)

Le couplage est long et limité : Pour une molécule de thyroglobuline, il y a formation de trois ou quatre molécules de T4 et une molécule de T3 (43). Le couplage ne semble concerner que les iodotyrosines proches.

3.2.1.2.5.- Stockage de la thyroglobuline

Le stockage dans la colloïde de la thyroglobuline dite définitive (qui porte des iodotyrosines, MIT et DIT et des iodothyronines T4 et T3) est nécessaire. L'apport alimentaire en iode étant variable et les besoins en hormones thyroïdiennes irréguliers, il est indispensable d'avoir une réserve en iode et en hormones. L'importance de ce stockage varie avec l'état fonctionnel.

L'iode de la thyroglobuline constitue une réserve intra-thyroïdienne d'iode car la grande majorité des iodotyrosines de la thyroglobuline définitive sera desiodée dans la cellule folliculaire (donc ne se condensera pas en iodothyronine), l'iode étant en majeure partie réutilisée pour la synthèse hormonale et en petite partie sécrétée dans la circulation générale.

Le stockage hormonal est représenté par T4 et T3 de la thyroglobuline définitive. Chez l'adulte le contenu de la thyroïde en T4 et T3 assure un état euthyroïdien sans nouvelle synthèse hormonale pendant deux mois.

3.2.1.2.6.- Hydrolyse de la thyroglobuline en T3, T4, Iodotyrosines

De la colloïde pénètre dans la cellule thyroïdienne pour constituer des vésicules d'endocytose. Il y a disparition progressive de la colloïde et il se produit la protéolyse de la quasi totalité de la thyroglobuline, ce qui libère des acides aminés, des iodotyrosines, et des iodothyronines.

Une faible partie de la thyroglobuline est sécrétée dans les lymphatiques.

Les acides aminés libérés sont recyclés dans les synthèses protéiques de la cellule folliculaire en particulier dans la synthèse de la thyroglobuline.

Une faible fraction des iodotyrosines libérée sort des phagolysosomes et est excrétée dans la circulation générale ; la majeure partie est catabolisée dans cellule thyroïdienne.

Les iodothyronines libérées gagnent le cytosol.

3.2.1.2.7.- Destruction des iodotyrosines dans la cellule thyroïdienne

Cette destruction réalisée par une iodotyrosine deshalogénase spécifique permet la récupération d'iode. L'activité de cette deshalogénase est stimulée par la TSH.

Cette desiodation libère :

De la thyrosine qui participera aux synthèses protéiques

De l'iode dont la majeure partie est réutilisée dans la synthèse hormonale et une petite partie sécrétée dans le sang. (Il semble exister une autorégulation thyroïdienne contrôlant cette sécrétion en fonction de la concentration de l'iode dans le thyrocyte, ce qui permet d'éviter une concentration excessive d'iode donc une iodination trop importante de la thyroglobuline et donc une synthèse hormonale excessive.)

Dans la cellule thyroïdienne une partie de T4 est désiodée en T3 par une deshalogénase différente de la iodotyrosine deshalogénase ; de même il existe une désiodation de T4 en rT3 et de T3 et rT3 en T2.

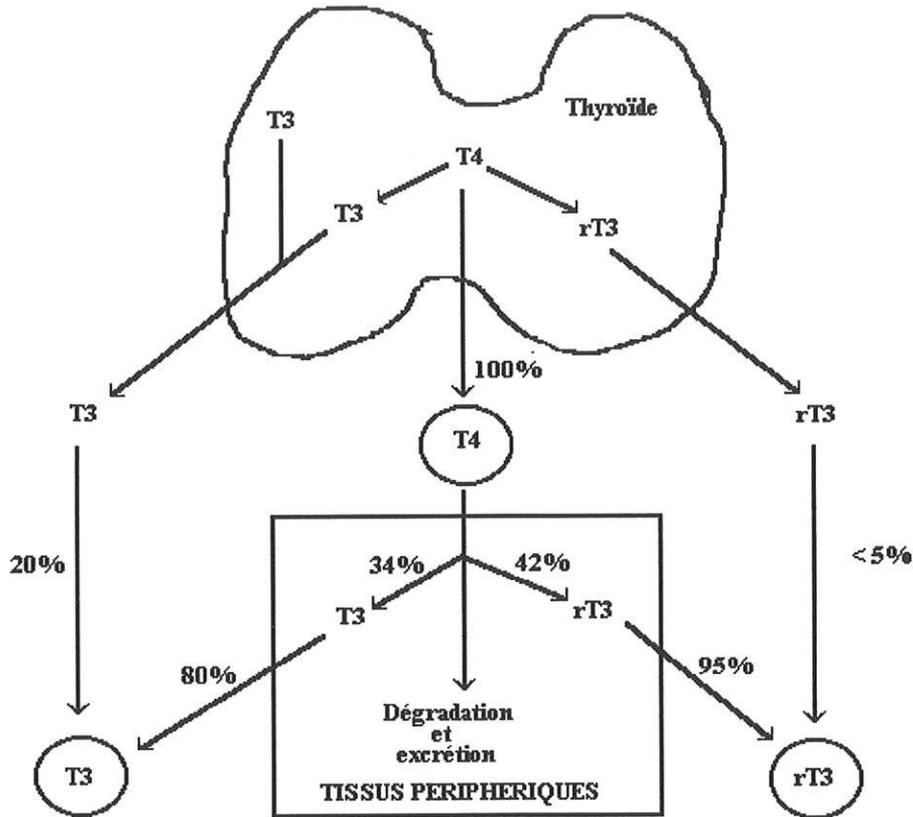
Les iodothyronines passent dans le sang. A la périphérie un système de deshalogénase récupère lui aussi l'iode après utilisation tissulaire des hormones thyroïdiennes.

3.2.1.3.- La sécrétion thyroïdienne

La thyroïde sécrète dans le sang différents produits :

- 1 - Les iodothyronines
- 2 - De la thyroglobuline non hydrolysée.
- 3 - Des iodotyrosines (MIT et DIT)
- 4 - Des iodures

Schéma n° 13 - La sécrétion thyroïdienne et les autres sources de T3 et rT3

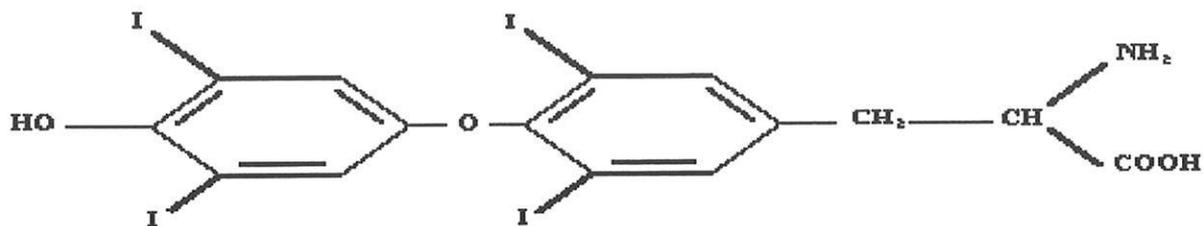


3.2.2.- Les hormones thyroïdiennes circulantes (1, 43)

Les hormones thyroïdiennes sont de deux types T4 et T3 ; elles circulent sous deux formes en équilibre : soit elles sont libres, soit elles sont liées à une protéine vécitrice.

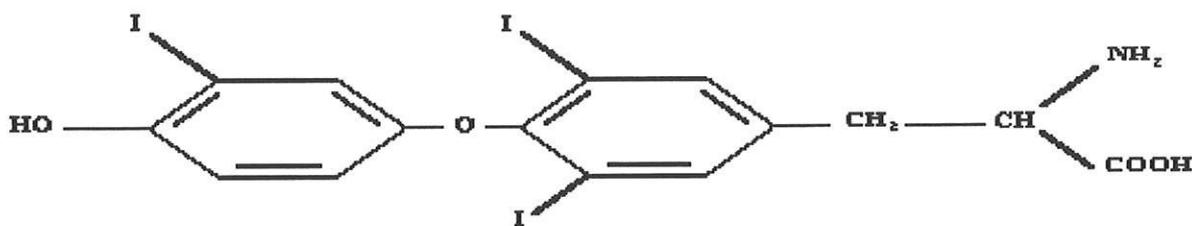
3.2.2.1.- Formules chimiques

1 - T4 = Thyroxine = 3 . 5 . 3' . 5' L Tétraiodothyronine



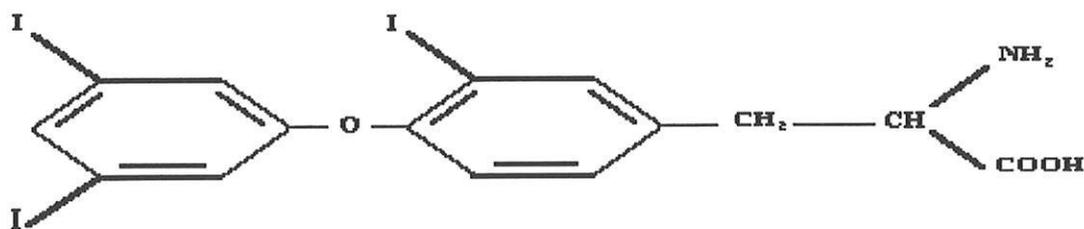
LT4 : (3-5-3'-5'- Tétraiodo-L-thyronine)

2 - T3 = 3 . 5 . 3' L Triiodothyronine (Forme active)



LT3 : (3-5-3'- Tri-iodo-L-thyronine)

Il existe également la forme isomère de la T3, la reverse T3 :
rT3 = 3 . 3' . 5' (Forme inactive)



RT3 (reverse T3) : 3-3'-5'- Tri-iodo-L-thyronine)

3.2.2.2.- Taux des hormones thyroïdiennes en fonction de l'âge

Les normes sont variables selon les laboratoires et selon l'âge.

Tableau 1 - Taux sérique de T4 (Dosage radioimmunologique)
Valeurs moyennes et limites de la normale selon :
Hung ; La franchi ; Toublanc

AGE	T4 total µg/100 ml	FT4 pmol/l
Sang du cordon	10,8 (6,5 à 17,5)	18,5 (12,9 à 32)
1 à 3 jours	16,5 (11 à 21,5)	21,6 (13,5 à 35)
1 à 2 semaines	13,2 (9,8 à 16,6)	19,6 (11,7 à 27)
2 à 4 semaines	11,1 (7 à 15,5)	16,5 (10 à 27)
1 à 4 mois	10,3 (7,2 à 14,4)	17,4 (10 à 27)
4 à 12 mois	11 (7,5 à 16,5)	15,2 (10 à 24)
1 à 5 ans	10,5 (7 à 15)	16 (10 à 24)
5 à 10 ans	9,3 (6,5 à 13,5)	18 (11 à 23)
10 à 15 ans	8,1 (5 à 11,8)	18 (11 à 24,5)
Adulte	7,3 (4,3 à 12,5)	17 (9 à 23)
Facteur de conversion	µg/100 ml => nmol/l X 12,87	pmol/l => ng/100ml X 0,0777 pmol/l <= ng/100ml X 12,87

Tableau 2 : Taux sérique de T3 (Dosage radioimmunologique)
Valeurs moyennes et limites de la normale selon :
Hung ; La franchi ; Toublanc

AGE	T3 total ng/100 ml	rT3 ng/100 ml	FT3 pmol/l
Sang du cordon	50 (15 à 85)	220 (100 à 500)	
1 à 3 jours	175 (100 à 300)	165 (50 à 280)	
1 à 4 semaines	175 (100 à 260)	90 (25 à 300)	
1 à 4 mois	163 (117 à 209)	40 (11 à 30)	
4 à 12 mois	176 (110 à 280)	40 (11 à 30)	
1 à 5 ans	165 (95 à 250)	35 (15 à 70)	7,6 (+/- 1,6)
5 à 10 ans	150 (95 à 240)	35 (15 à 70)	7,6 (+/- 1,6)
10 à 15 ans	133 (80 à 215)	40 (20 à 80)	10 à 12ans : 7,4 +/- 1,2 12 à 14ans : 6,7 +/- 1,3 14 à 16ans : 5,8 +/- 1,3
Adulte	125 (70 à 204)	40 (20 à 80)	5 (3 à 8)
Facteur de conversion	ng/100 ml => nmol/l X 0,01536	ng/100 ml => nmol/l X 0,01536	pmol/l => ng/100ml X 0,065 pmol/l <= ng/100ml X 15,36

3.2.2.3.- Les protéines vectrices

Ce sont des transporteurs physiologiques synthétisés par le foie .
Elles sont au nombre de quatre :

3.2.2.3.1.- La TBG

C'est une glycoprotéine dont le gène unique est situé sur le bras long du chromosome X.

Tableau 3 - Taux sérique de la TBG (dosage par radio-immunologie)

AGE	TBG mg/100 ml <i>Valeur moyenne</i>	TBG mg/100 ml <i>valeurs limites</i>	TBG mg/100 ml <i>Valeur moyenne Fisher</i>	TBG mg/100 ml <i>Valeur limites Fisher</i>
Sang du cordon	5,4	1,4 à 9,4	2,7	0,7 à 4,7
1 à 3 jours	4	3 à 5		
1 à 4 semaines	5	1 à 9	2,5	0,5 à 4,5
1 à 12 mois	4,4	3,1 à 5,6	2,6	1,6 à 3,6
1 à 5 ans	4,2	3 à 5,4	2,1	1,3 à 2,8
5 à 10 ans	3,8	2,5 à 5	2	1,4 à 2,6
10 à 15 ans	3,3	2,1 à 4,6	2	1,4 à 2,6
Adultes	3,7	2,1 à 5,2	2	1,4 à 2,6

On remarque que les valeurs données par FISHER sont nettement plus basses

Son taux est 1,5 fois celui de l'adulte dans le sang du cordon, puis il diminue progressivement pour atteindre ses valeurs les plus basses à 13 ou 14 ans chez la fille ; 14 à 15 chez l'homme ; puis augmente pour rejoindre le taux de l'adulte.

Sa concentration sérique est faible mais elle transporte chez l'adulte 70% de la T4 et 38% de la T3.

3.2.2.3.2.- La TBPA

C'est un tétramère dont le gène est porté par le chromosome 18. Elle transporte chez l'adulte 10% de la T4 et 27% de la T3. Son taux est faible dans l'enfance puis s'accroît pendant l'adolescence.

Tableau 4 - Taux de TBPA en fonction de l'âge selon CHOPIN et COLL

AGE	TBPA g/l
J0 à J10	0,08 +/- 0,012
J10 à J30	0,108 +/- 0,036
1 à 3 mois	0,122 +/- 0,037
3 à 1 an	0,197 +/- 0,055
1 à 2 ans	0,214 +/- 0,058
2 à 5 ans	0,182 +/- 0,029
5 à 10 ans	0,186 +/- 0,032
10 à 15 ans	0,200 +/- 0,061

3.2.2.3.3.- L'albumine

Son taux est élevé mais son affinité pour T4 et T3 est faible. Elle transporte chez l'adulte 20% de la T4 et 35% de la T3.

3.2.2.3.4.- Les lipoprotéines

3 à 6% des hormones thyroïdiennes sont liées à ces lipoprotéines

3.2.2.4.- La fraction liée des hormones

Les hormones thyroïdiennes du sang sont en quasi totalité liées de façon réversible aux protéines vectrices. La liaison à ces protéines vectrices a un double rôle :

- 1 - Eviter la déperdition urinaire des hormones et donc préserver le capital en iode
- 2 - Tamponner les fluctuations brutales de la sécrétion thyroïdienne ou de la dégradation périphérique des hormones, la fraction hormonale liée étant rapidement libérable.

T4 est vectée à 70% par la TBG
 10% par la TBPA
 20% par l'albumine.

T3 est vectée à 38% par TBG
 27% par TBPA
 35% par l'albumine.

3.2.2.5.- La fraction libre des hormones

Les hormones thyroïdiennes du sang sont en très faible quantité libres.

En euthyroïdie

la fraction libre de T4 = 1/1000 à 1/2000 (0,02%)

la fraction libre de T3 = 5/1000 (0,3%)

la fraction libre de rT3 = 0,25%

3.2.2.6.- Le rôle des hormones thyroïdiennes (43)

Seule la forme libre est active, les hormones thyroïdiennes agissent au niveau des cellules cibles, elles sont catabolisantes et exagèrent les processus d'oxydation de tous les tissus.

3.2.2.6.1.- Modalités d'action

1 - Pénétration intra-cellulaire :

Seules les hormones libres FT4 et FT3 pénètrent à l'intérieur de la cellule cible grâce à un transporteur. Il existe probablement un transporteur distinct pour T4 et pour T3. Il semble que ce transfert transmembranaire puisse se faire également de façon passive.

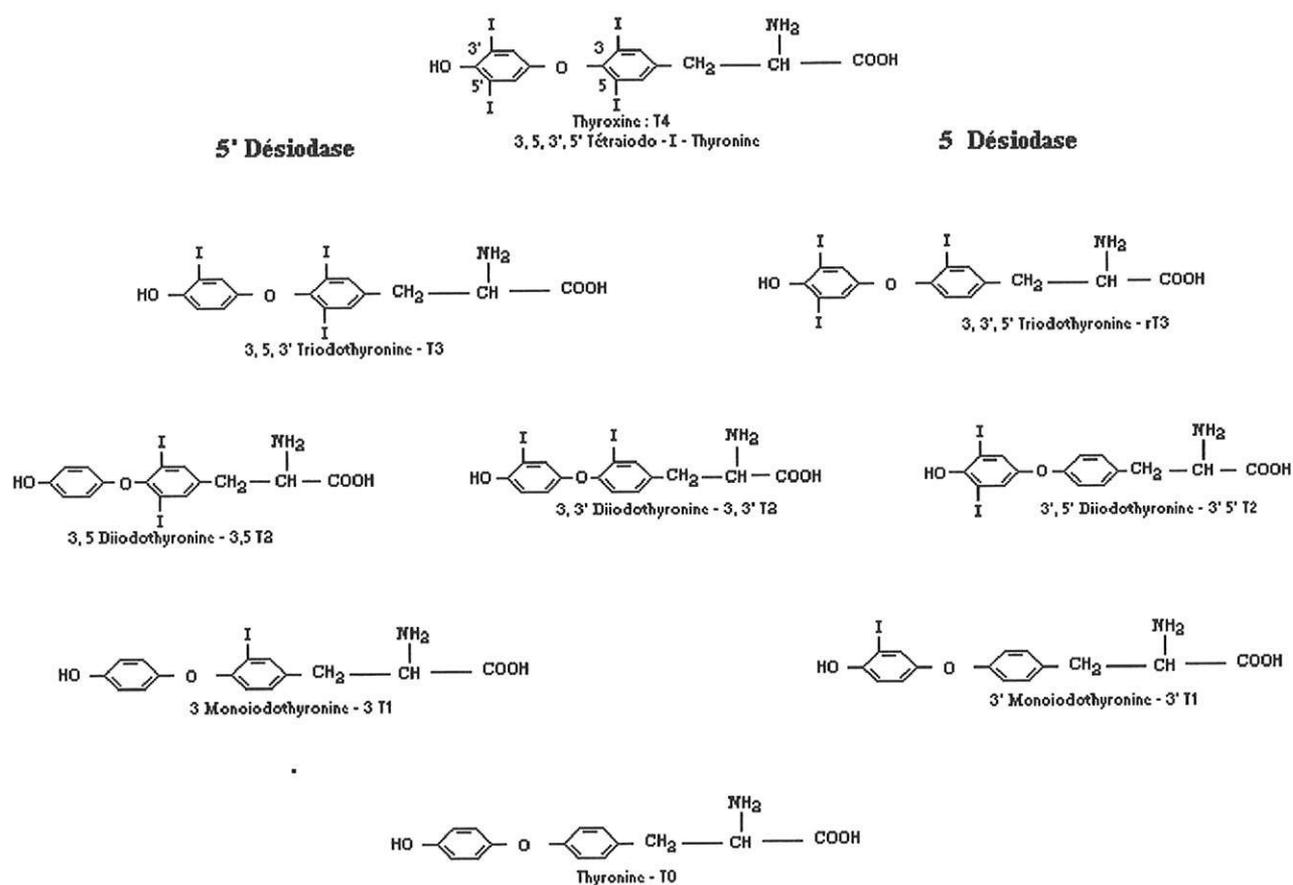
Il existe des échanges incessants entre T3 et T4 du sang circulant et T3 et T4 des tissus.

2 - Catabolisme intracellulaire :

La dégradation des hormones thyroïdiennes est réalisée essentiellement par la désiodation séquentielle, et accessoirement par d'autres processus cataboliques ; 10% à 15% des hormones thyroïdiennes sont excrétées avec les selles.

La désiodation séquentielle :

Schéma 14 : La désiodation des iodothyronines:



La désiodation de la 3, 5, 3', 5' T4 en 3, 5, 3', T3 se fait grace à une 5' iodothyronine désiodase dont il existe deux types :

1 - La 5' désiodase type 1 = D1

La T3 dont elle permet la production constitue 80% de la T3 du sang circulant.

Son action est accrue dans l'hyperthyroïdie
diminuée dans l'hypothyroïdie
stimulée par la TSH.

2 - La 5' désiodase type 2

La T3 dont elle permet la production reste en grande majorité dans les tissus et en minorité passe dans le sang. Elle maintient donc une concentration intracellulaire en T3 à un niveau constant.

Son activité est accrue dans l'hypothyroïdie où la T4 plasmatique est basse.
diminuée dans l'hyperthyroïdie où la T4 plasmatique est élevée.

La désiodation de T4 en rT3 3, 3', 5' nécessite l'action de la 5' iodothyronine désiodase encore appelée la iodothyronine désiodase de type 3.

La rT3 produite passe en partie dans le sang dont elle est la source principale, le reste est dégradé dans la cellule.

Son activité est accrue dans l'hyperthyroïdie et diminuée dans l'hypothyroïdie.

La désiodation de 3, 5, 3' T3 en 3, 5, T2 et en 3, 3' T2 rT3 3, 3', 5' T3 en 3, 3' T2 et 3', 5' T2 nécessite également des désiodases.

T3 et rT3 non dégradées sont éliminées dans les selles et les urines.

Leurs produits de dégradation, les diiodothyronines, sont désiodés en monoiodothyronines 3 T1 et 3' T1, elles même désiodées et éliminées par les urines en thyronine.

L'iode libérée, lors de ces désiodations séquentielles, rejoint en grande partie la circulation générale, une petite partie est éliminée par les selles et les urines.

Les autres processus cataboliques

Ils sont au nombre de trois :

- 1 - La désamination oxydative.
- 2 - La glycoro conjugaison.
- 3 - La sulfoconjugaison.

3.2.2.6.2.- Actions des hormones thyroïdiennes

Elles sont dûes à T3 libre. En effet, il ne semble pas exister de preuve d'une activité propre de T4, tant que sa conversion en T3 est possible.

- 1 - Au niveau de la membrane cellulaire des cellules cibles :

T3 libre stimule :

- la pompe à sodium (Na) membranaire grace à l'activation de l'ATPase Na/K dépendante.
- Le transfert transmembranaire des acides aminés et des glucides.
- La production d'AMP cyclique et l'activation de l'adipolyse.

- 2 - Au niveau des mitochondries :

l'action de T3 sur la mitochondrie est indépendante de son action sur le noyau. Elle active rapidement les phosphorylations oxydatives et l'activité de l'alpha-glycérophosphate deshydrogénase mitochondriale et plus tardivement la synthèse mitochondriale d'ARN et donc la synthèse protéique.

- 3 - Au niveau du noyau :

La fixation de T3 sur son récepteur nucléaire stimule les synthèses protéiques au niveau des cellules cibles sauf au niveau des cellules thyrotropes de l'antéhypophyse où la fixation de T3 inhibe la synthèse de la TSH.

Dans le cortex cérébral, l'hypophyse, la graisse brune, plus de la moitié de la T3 provient de la désiodation locale de T4 sous l'effet de la 5' désiodase de type 2. Ainsi qu'elles que soient les variations des taux sanguins de T4 et T3, la concentration intracellulaire de T3 est constante, ce qui est indispensable au développement mental (cortex), à la croissance (hypophyse), à la survie lors de l'agression thermique de la naissance (graisse brune).

3.2.2.6.3.- Effets des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes ont une action sur les différents métabolismes, la croissance, le développement du système nerveux central et sur les viscères.

1 - Effets sur les métabolismes

Les hormones thyroïdiennes stimulent globalement les métabolismes, elles entraînent un accroissement de la calorigénèse et de la consommation d'oxygène.

Ainsi la thyroïde, en association avec les catécholamines, joue un rôle important dans la régulation thermique :

- Les hypothyroïdiens sont hypothermes
- Les hyperthyroïdiens sont hyperthermiques et présentent une thermophobie

On constate que jusqu'à 2, 3ans, une exposition au froid entraîne une sécrétion de TRH, donc de TSH, donc d'hormones thyroïdiennes calorigéniques. L'exposition à la chaleur entraîne par contre une diminution de la sécrétion thyroïdienne.

- Effets sur le métabolisme protidique :

A dose physiologique, les hormones thyroïdiennes, stimulent les synthèses protéiques.

A forte dose, l'effet catabolique prédomine avec une fonte musculaire, une élévation de la créatinurie, et un bilan azoté négatif.

- Effets sur le métabolisme lipidique :

Les hormones thyroïdiennes sont lipolytiques, elle agissent sur la synthèse et sur le catabolisme des lipides. En activant la lipolyse, elles augmentent le taux d'acide gras libre du sérum qui sera oxydé par les mitochondries ; ceci constitue un des facteurs de la calorigénèse induite par les hormones thyroïdiennes.

- Effets sur le métabolisme glucidique :

Les hormones thyroïdiennes ont une action hyperglycémiant en accélérant l'absorption intestinale de glucose
inhibant la synthèse du glycogène
activant la glycogénolyse et la gluconéogénèse
ceci malgré l'activation de l'utilisation périphérique du glucose.

- Effets sur le métabolisme phosphocalcique :

Les hormones thyroïdiennes stimulent la résorption osseuse en augmentant l'activité cellulaire des ostéoclastes et stimulent également la formation d'os nouveaux en augmentant l'activité cellulaire des ostéoblastes ; l'action de résorption est plus importante que l'action de formation.

2 - Effets sur la croissance :

La thyroïde joue un rôle dans la croissance et la maturation osseuse. Durant la vie foetale, le rôle de la thyroïde sur la croissance staturale semble limité car le fœtus athyrotique a une croissance normale. La croissance normale peut-être dûe à un transfert materno-foetal hormonal de FT3 et/ou FT4. Par contre les hormones thyroïdiennes influencent la maturation osseuse, ainsi, les hypothyroïdiens ont un retard de maturation osseuse (42, 51) proportionnel au degré du déficit hormonal et le nouveau né hyperthyroïdien peut présenter une avance de l'âge osseux.

Après la naissance, les hormones thyroïdiennes jouent un rôle essentielle dans la croissance et la maturation osseuse. Ainsi l'hypothyroïdien non traité présente un retard statural avec un retard beaucoup plus marqué de l'âge osseux et parfois dysgénésie épiphysaire, alors que l'hyperthyroïdien non traité présente une grande taille avec avance de l'âge osseux.

3 - Effets sur le développement du système nerveux central :

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans le développement post-natal du système nerveux central ; elles interviennent par l'intermédiaire du Nerve Growth Factor de façon essentielle dans le développement des axones, des ramifications dendritiques et dans la myélinisation des fibres nerveuses ; ainsi un hypothyroïdien congénital non traité présente un retard mental important (39).

Dans le cerveau ces hormones interviennent sur une période allant du milieu de la gestation à la deuxième année post-natale et dans le cervelet de la trentième semaine de gestation à la première année post-natale. Ainsi une hypothyroïdie survenant après l'âge de 2 ans n'est responsable que d'un simple ralentissement intellectuel régressif avec un traitement et ne peut pas entraîner de retard mental définitif. Par contre le rôle des hormones thyroïdiennes dans le développement cérébral foetal semble moins important, ainsi le fœtus athyrotique a un périmètre crânien normal et le sujet

athyrotique traité dès la naissance a un développement mental quasi normal.

On peut expliquer le rôle peu important des hormones thyroïdiennes du fœtus dans son développement cérébral de deux manières :

- 1 - Les hormones thyroïdiennes ont des taux plasmatiques et tissulaires faibles chez le fœtus et il existe un défaut quantitatif et qualitatif des récepteurs nucléaires de T3 au niveau des cellules nerveuses, récepteurs qui se développent après la naissance. Ainsi un déficit hormonal thyroïdien ne peut avoir de conséquences importantes puisque le rôle des hormones est normalement peu important.
- 2 - Il existe un passage transplacentaire de FT4 et FT3 maternelle avec désiodation électivement cérébrale de T4 en T3, suffisant à assurer un développement cérébral quasi normal durant la vie fœtale, développement s'altérant chez le sujet athyrotique après la naissance car il ne reçoit plus d'hormone maternelle.

4 - Effets viscéraux :

- Cardiovasculaire :

L'hyperthyroïdie entraîne une tachycardie, une augmentation du débit cardiaque et de la vitesse circulatoire.

L'hypothyroïdie est responsable des effets inverses.

- Appareil digestif :

L'hyperthyroïdie entraîne une diarrhée.

L'hypothyroïdie entraîne une constipation

- Système hématopoiétique :

Les hormones thyroïdiennes stimulent la synthèse rénale de l'érythropoïétine

3.2.3.- La régulation de l'activité thyroïdienne

L'activité thyroïdienne est sous le contrôle de deux facteurs (26, 43) :

- L'axe hypothalamohypophysothyroïdien
- Une régulation autonome

3.2.3.1.- Axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien

3.2.3.1.1.- La sécrétion hypothalamique de TRH

La TRH (thyrothropin releasing hormone) est encore appelée TRF (thyrothropin releasing factor) ou également thyrolibérine. La TRH est synthétisée par l'hypotalamus puis gagne l'antéhypophyse par le système portal hypothalamo hypophysaire de la tige pituitaire et atteint les cellules thyroïdiques antéhypophysaires où elle exerce son action. La TRH sera ensuite dégradée en quelques minutes.

La TRH a une grande affinité pour les récepteurs spécifiques de la membrane des cellules thyroïdiques de l'antéhypophyse sur lesquels elle se fixe. Elle va stimuler à court terme la sécrétion de la TSH et à moyen terme sa synthèse.

La TRH joue un rôle dans la thermorégulation centrale : le froid déclenche sa sécrétion, et c'est au refroidissement dû au passage de l'utérus à l'air ambiant qu'est attribuée l'élévation brutale de la TSH du nouveau né sous l'effet de la TRH (la TSH s'élève pour atteindre son maximum à 30 minutes de vie, vers 75 micro unités par millilitre soit dix à quinze fois le taux du cordon).

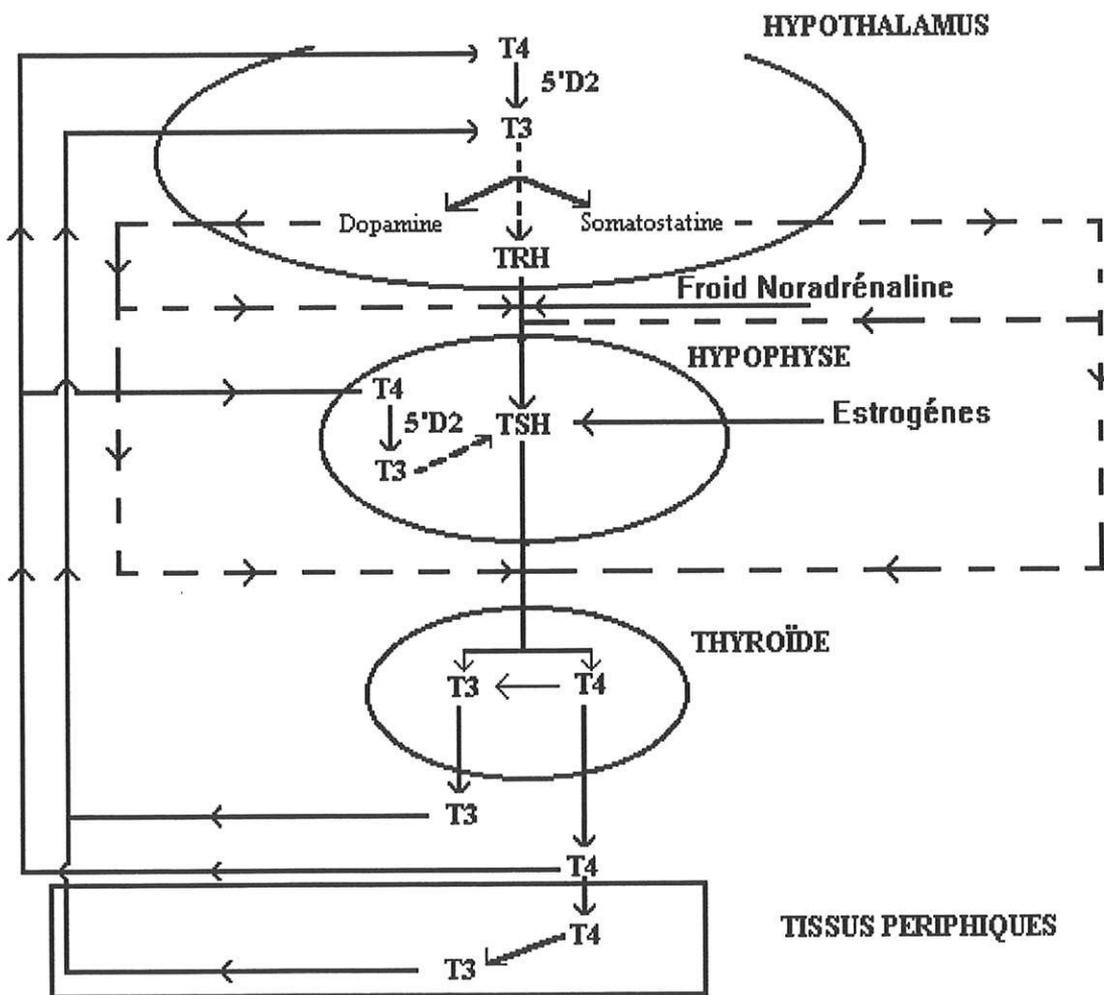
3.2.3.1.2.- La sécrétion hypophysaire de la TSH (Thyroïd stimulating hormone)

Les cellules thyroïdiques de l'antéhypophyse synthétisent la TSH. La sécrétion de la TSH est sous contrôle de la TRH et suit un rythme circadien avec un maximum entre 21h00 et 05h30 et un minimum entre 16h00 et 19h00. Dans le sang circulant la TSH est libre ce qui explique la brièveté de sa demi-vie (54 minutes). Une fois sécrétée dans le sang la TSH se fixe sur les récepteurs membranaires des cellules folliculaires thyroïdiennes où elle exerce son action. La TSH stimule toutes les étapes de la biosynthèse ainsi que la sécrétion des hormones thyroïdiennes, elle agit également sur le développement, la morphologie, la vascularisation de la glande thyroïde. L'inactivation de la TSH se fait probablement dans le rein.

3.2.3.1.3.- La régulation de l'axe hypothalamohypophysothyroïdien

La TRH augmente la sécrétion de TSH, la sécrétion de TSH est régulée selon un rétrocontrôle négatif par la fraction libre des hormones thyroïdiennes circulantes T3 et T4 (37, 43).

Schéma 15 : Régulation hypothalamo-hypophyso-thyroïdienne



Les flèches aboutissant à TRH, à TSH, à T3 ou T4, indiquent l'action sur la synthèse de ces hormones.
 Les flèches aboutissant à une autre flèche indique l'action sur la sécrétion de l'hormone sus-jacente.
 Les flèches en trait plein indiquent l'activation.
 Les flèches en trait pointillé indiquent l'inhibition.

Le rétrocontrôle négatif par les hormones thyroïdiennes circulantes

Au niveau de l'antéhypophyse :

- Les hormones libres T4 et T3 pénètrent dans les cellules thyroïdiques et exercent un rétrocontrôle négatif.
L'hypophyse est plus sensible à FT4 qu'à FT3, ainsi la TSH s'élève quand FT4 plasmatique s'abaisse même si FT3 reste normal. Cependant la sécrétion de TSH est modulée par T3 intra-cellulaire, qui modifierait le nombre et l'affinité des récepteurs pour TRH des cellules thyroïdiques. Il existe également un autre système de régulation indépendant de la TRH : La régulation négative par T3 de la synthèse de TSH.

Au niveau de l'hypothalamus

- La sécrétion de TRH est modulée par les taux de FT4 et FT3 plasmatique selon un rétrocontrôle négatif.

Les autres intervenants dans le contrôle de la sécrétion thyroïdienne

Au niveau de l'hypothalamus

- Le froid jusqu'à 2, 3ans semble stimuler la libération de la TRH. La sécrétion de TRH est stimulée par la Noradrénaline et inhibée par les opioïdes, les glucocorticoïdes et la dopamine.

Au niveau de l'hypophyse

- Les hormones synthétisées par l'hypothalamus interviennent dans la sécrétion de la TSH. La somatostatine dont la sécrétion par l'hypothalamus est stimulée par les hormones thyroïdiennes inhibe la sécrétion de TSH. La dopamine et le cortisol à forte dose inhibent la sécrétion de TSH.

Au niveau de la thyroïde

- La TSH peut moduler sa propre action sur la thyroïde : La stimulation répétée de la cellule thyroïdienne par la TSH induit une diminution de la réponse aux stimulations, c'est le phénomène de désensitivation. Ce phénomène réversible protège la thyroïde contre un excès de stimulation.

3.2.3.2.- La régulation autonome

3.2.3.2.1.- Au niveau de la captation de l'iodure plasmatique

Il existe une régulation autonome de la captation de l'iodure plasmatique : quelque soit le taux de TSH plasmatique, le taux de captation thyroïdienne de l'iodure varie en sens inverse de l'apport d'iodure exogène.

3.2.3.2.2.- Au niveau de la synthèse hormonale

Un excès d'apport alimentaire en iodure entraîne une élévation de l'iodure plasmatique, de l'iodure intra-cellulaire, de la synthèse des iodotyrosines et des hormones thyroïdiennes. Mais à partir d'un certain apport il va se produire une baisse de l'organification de l'iodure d'où une diminution de la synthèse des iodotyrosines et iodothyronines, c'est l'effet Wolffchaikoff, de même qualitativement il se produit une synthèse préférentielle de diiodotyrosine favorisant la synthèse de T4 (pas directement active) alors qu'inversement la carence en iode favorise la synthèse de monoiodotyrosine donc celle de T3 directement active. Si l'apport excèsif d'iodure se poursuit il apparaît dans les quarante huit heures un phénomène d'échappement, la baisse de la concentration intra-thyroïdienne d'iode inorganique devenant insuffisante pour maintenir l'effet Wolffchaikoff.

3.2.3.3.- Le rôle de ces régulations

La régulation par la TSH vise à maintenir constant le taux plasmatique des hormones thyroïdiennes et à assurer un apport suffisant aux cellules cibles.

La régulation autonome vise à maintenir constant le stock intra-thyroïdien d'hormones quels que soient les apports en iode qui sont susceptibles de varier largement.

3.2.4.- Physiologie thyroïdienne pendant la période périnatale et lors de l'adaptation à la vie extra-utérine

L'axe hypothalamohypophysothyroïdien du fœtus se développe indépendamment de l'influence de l'axe thyroïdien maternel

Le placenta est perméable et synthétise en plus de la TRH, par contre il a une perméabilité très faible pour T4 et il est imperméable à T3 et TSH. Le tissu placentaire contient également une monodésiodase qui convertit T4 en rT3 et T3 en T2.

Les taux de TRH dans la circulation maternelle sont à peine mesurable.

Le taux de TRH foetal est élevé mais on ne comprend pas pourquoi, la TRH n'étant pas nécessaire pour stimuler la sécrétion de TSH avant la 26^{ème} semaine.

Trois actions des hormones sont importantes pendant la période néonatale :

- 1 - Elles stimulent la synthèse protéique, ce qui permet la croissance.
- 2 - Elles stimulent la lipolyse du tissu adipeux d'où un effet thermogénique.

- 3 - Elles agissent sur la croissance et le développement du cerveau. Il existe une certaine indépendance du cerveau face aux hormones thyroïdiennes circulantes dans une phase précoce de gestation car le cerveau possède un système enzymatique intra-cellulaire convertissant T4 en T3. Un déficit en T4 ne se manifesterait qu'à la 2^{ème} ou 3^{ème} semaine de la vie d'où l'intérêt d'un traitement substitutif précoce dans la prévention du retard mental.

3.2.4.1.- L'hormonogénèse foetale

L'iode minérale nécessaire à la synthèse des hormones thyroïdiennes provient de la mère.

Les cellules folliculaires peuvent synthétiser la thyroglobuline dès le 29^{ème} jour de gestation mais la thyroïde du fœtus ne peut capter et concentrer l'iode minérale de la circulation foetale qu'à partir de la 10^{ème}, 12^{ème} semaine de gestation. Vers la fin du 1^{er} trimestre apparaît la capacité d'ioder la tyrosine et de synthétiser, la T4 et la T3. La quantité d'hormones synthétisées ira croissante avec l'âge gestationnel.

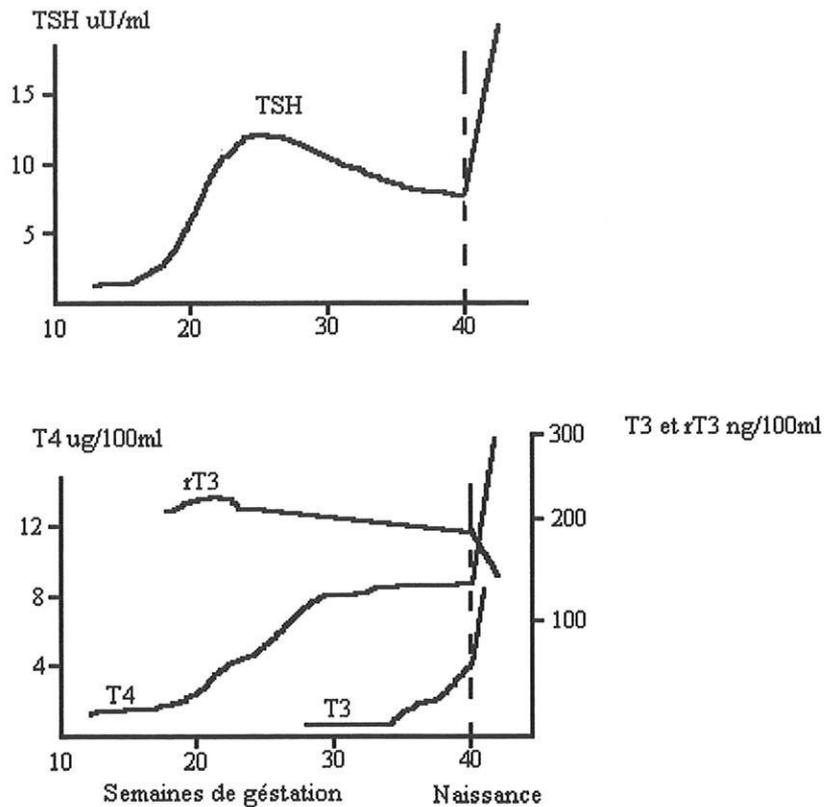
Les hormones synthétisées passent dans la circulation foetale et les hormones thyroïdiennes de la circulation foetale proviennent uniquement de la thyroïde du fœtus.

Les taux sériques des hormones thyroïdiennes ont pu être précisés grâce à la ponction du sang veineux du cordon ombilical :

T4 apparaît dans le sérum vers la 12^{ème} semaine et atteint le taux d'adulte à 36 semaines.

T3 et FT3 sont indétectables jusqu'à 30 semaines de gestation selon l'étude de Fisher et Klein et 15 semaines selon l'étude de Thorpe pour T3.

Schéma 16 : Taux sérique de TSH, T4, T3, rT3 durant la vie foetale (Etude de Thorpe-Beeston chez 62 foetus de 12 à 37 semaines de gestation)



Les hormones thyroïdiennes diffusent ensuite dans l'organisme foetal dans le liquide amniotique, et au niveau des cellules cibles. T3 va jouer un rôle essentiel dans la maturation du cerveau. Il n'y a pas de transfert transplacentaire foetomaternel de T4, T3 et rT3 inversement, il existe un transfert maternofœtal de FT4 et de T3, celui de FT3 est possible mais limité.

L'antéhypophyse est identifiée chez l'embryon humain dès la 4^{ème} semaine de la vie foetale, mais ce n'est que vers la 14^{ème} semaine que la glande peut synthétiser l'ensemble des hormones.

Entre la 18^{ème} et la 24^{ème} semaine la TSH augmente dans l'antéhypophyse et dans le sérum du fœtus (corrélé à la maturation du système sanguin Porte hypothalamohypophysaire), puis le taux sérique diminue et à la fin de la grossesse il est 10 fois plus faible que chez l'adulte.

La thyroïde est en place dès la 10^{ème} semaine, l'antéhypophyse n'influence pas l'embryogénèse thyroïdienne mais empêche son développement ultérieur car TSH a une action trophique.

Le développement de l'hypothalamus se fait entre la 10^{ème}, 12^{ème} semaine et la 30^{ème}, 35^{ème} semaine. La TRH est décelable dans l'hypothalamus dès la 10^{ème}, 12^{ème} semaine de vie foetale selon Fisher et Klein, sa concentration augmente durant le 3^{ème} trimestre. Mais même si la TRH maternelle traverse le placenta, la TRH trouvée dans l'hypothalamus est synthétisée.

Le rôle de la TRH dans la sécrétion de la TSH est discuté car la TSH plasmatique est sensiblement normale chez les anencéphales.

La connection entre l'hypophyse et l'hypothalamus par le système Porte hypothalamohypophysaire est réalisée vers la 18^{ème}, 24^{ème} semaine.

Les récepteurs à TRH des cellules thyroïdiques apparaissent dès la 10^{ème}, 14^{ème} semaine de vie foetale mais ils ne sont matures que vers la 26^{ème}, 28^{ème} semaine de gestation.

La TSH contrôle la sécrétion des hormones thyroïdiennes : T4 plasmatique foetale augmente en même temps que la TSH. Il se produit en fin de gestation une maturation thyroïdienne rendant la thyroïde plus sensible à l'action de la TSH.

L'hormonémie thyroïdienne contrôle la sécrétion de TRH et de TSH : La sécrétion de TRH est dépendante du taux de T3
La sécrétion de TSH est contrôlée par TRH
T3 (rétrocontrôle négatif)

L'autorégulation intrinsèque qui permet à la glande d'adapter sa captation de l'iode circulant, sa formation d'iodothyrosine et sa sécrétion hormonale en fonction de l'apport en iode maternel, n'existe pas avant la 36^{ème}, 40^{ème} semaine de gestation.

3.3.- LES DIFFERENTES METHODES D'USAGE COURANT D'EXPLORATION DE LA THYROIDE CHEZ L'ENFANT

3.3.1.- Exploration hormonale

3.3.1.1.- Dosage dans les conditions basales

3.3.1.1.1.- Les hormones thyroïdiennes circulantes

Les dosages se font aujourd'hui par méthode radio-immunologique ou par méthode immuno-enzymatique, les valeurs normales seront fonction de la technique de dosage (15, 56).

T4 totale : Le taux sérique de T4 total diminue avec l'âge (cf tableau N° 1 chapitre 3.2.2.2).

Chez le nouveau né sain à terme le taux sérique de T4 total dans le sang du cordon est égal à celui de la mère donc est relativement élevé. Puis le taux s'élève quelques heures après la naissance par augmentation de la sécrétion de TSH, est maximum peu après 24 heures de vie puis diminue progressivement.

T3 totale : (cf tableau N° 2 chapitre 3.2.2.2)

Chez le nouveau né à terme : le taux de T3 s'élève brusquement entre 1 et 4 heures de vie (l'augmentation brusque de la sécrétion de la TSH entraîne la libération de T3 stockée dans la thyroïde). Puis entre la 4^{ème} et la 24^{ème} heure de vie, il se produit une augmentation progressive de T3 par accroissement de la conversion périphérique de T4 en T3. Puis ce taux diminue progressivement mais de façon moins rapide et moins importante que pour le taux de T4.

Hormonémie libre : Malgré la faible concentration des hormones libres circulantes (FT4 représente 0,02% de T4 et FT3 représente 0.3% de T3), leur dosage est de pratique courante.

3.3.1.1.2.- La TSH

Le dosage de la TSH couplé au dosage des hormones thyroïdiennes circulantes T3 et T4 libres permet d'étudier le fonctionnement de la glande (14, 25). Les taux plasmatiques normaux sont inférieurs à 4 uU/ml (entre 0,5 et 5).

Tableau 5 : Taux sérique de TSH (Dosage radioimmunologique)
Valeurs moyennes et limites de la normale selon :
Hung ; La Franchi ; Toublanc

AGE	TSH total uU/ml
Sang du cordon	9 (2,5 à 17,5)
1 à 3 jours	8 (2,5 à 13,3)
2 à 4 semaines	4 (0,6 à 10)
1 à 4 mois	< 2,5
4 à 12 mois	2,1 (0,6 à 6,3)
1 à 5 ans	2 (0,6 à 6,3)
5 à 10 ans	2 (0,6 à 6,3)
10 à 15 ans	1,9 (0,6 à 6,3)
Adulte	1,8 (0,2 à 4,5)

Un taux de TSH indétectable avec une augmentation des taux de T4 et T3 libres est un signe d'hyperthyroïdie.

Un taux de TSH élevé (de 10 à 200 fois la valeur normale) avec ou sans effondrement des hormones thyroïdiennes est un bon paramètre de l'insuffisance thyroïdienne (55).

Un taux de base très élevé, supérieur à 50 uU/ml, fait donc suspecter à lui seul un déficit thyroïdien périphérique et c'est sur ce fait qu'est basé le principe de dépistage de l'hypothyroïdie néonatal par la mesure de la TSH (14, 55).

Chez le nouveau né à terme, immédiatement après la naissance, il se produit une hypersécrétion de TSH secondaire à plusieurs causes (refroidissement, stress de la naissance, section du cordon).

Le taux sérique de TSH s'élève très vite, est maximum vers la 30ème, 90ème minute puis diminue rapidement.

3.3.1.1.3.- Les autres dosages

On peut également doser, mais ceci n'est pas fait en pratique courante : l'iode et les produits iodés non hormonaux, les protéines de transport, la calcitonémie, l'autoimmunité thyroïdienne

La recherche de l'autoimmunité thyroïdienne peut s'avérer très utile et consiste en la recherche de différents anticorps :

- Anticorps antithyroïdiens :
 - anticorps. antithyroglobuline
 - anticorps. antimicrosomaux ou anticorps. antithyroperoxydase

Ces anticorps. sont retrouvés à titre faible chez les sujets adultes normaux, leur titre augmente avec l'âge (30). Chez l'enfant normal leur titre n'est pas déterminé, il est probablement très faible est ceci d'autant plus que l'enfant est jeune.

- Anticorps. antirécepteur de la TSH :

Ils se lient au récepteur de la TSH, certains ont une action analogue à celle de la TSH, d'autres entrent en compétition avec la TSH.

- Anticorps. antihormones thyroïdiennes :

3.3.1.2.- Exploration dynamique

3.3.1.2.1.- Test au TRH

C'est un test qui explore la réserve hypophysaire en TSH (26).

7ug/kg de TRH (ne pas donner plus de 200 ug chez l'enfant) élèvent normalement la TSH à plus de 7uU/ml dans les 30 minutes qui suivent.

Il permet de distinguer les insuffisances thyrotropes d'origine hypophysaire où la sécrétion de TSH est nulle et non influencée par la TRH des atteintes d'origine hypothalamique où le taux de base est bas mais la réponse de la TSH au TRH est ample.

Au cours des hyperthyroïdies la réponse de la TSH à la stimulation par la TRH reste plate.

Dans l'hypothyroïdie primitive le taux de base de TSH est élevé et s'accroît de manière ample après stimulation par la TRH (6).

3.3.1.2.2.- Les autres épreuves dynamiques

Elles ont moins d'intérêt. Il s'agit de :

La courbe de stockage de l'iode avec test de stimulation de Querido : la glande capte en effet l'iode* progressivement, chez un sujet normal, si on donne de la TSH, la captation sera plus rapide. S'il existe une hypothyroïdie biologique, en cas d'insuffisance antéhypophysaire, la courbe de fixation se relève sous stimulation par TSH.

L'épreuve de freination de Werner : elle est basée sur le fait que les hormones thyroïdiennes freinent la sécrétion endogène donc diminuent la fonction hormonale de la thyroïde. Donc normalement si on apporte des hormones thyroïdiennes, la courbe de stockage devient nulle. Dans la maladie de Basedow, aucune freination n'est observée.

3.3.2.- Exploration échographique

C'est une bonne méthode d'étude, car la thyroïde est superficielle et les tissus autour ont une échogénicité différente (5).

Chez l'enfant on ne retrouve pas de nodularité physiologique.

Les dimensions de la glande varient avec l'âge (5).

Chez le nouveau né le diamètre transversal de chaque lobe est compris entre 5 à 9 mm, la largeur entre 6 à 12 mm, la hauteur entre 10 à 15 mm. L'isthme doit toujours être visible.

A la fin de la croissance, un lobe normal mesure de 40 à 50 mm de haut, et de 20 à 25 mm de large.

On a pu établir en fonction des études de Chanoine des standards de référence concernant le volume thyroïdien. Le volume varie de 0,4 ml (+/- 0,38) chez le nouveau né à 2,7 ml (+/- 0,8) à la phase prépubertaire.

La détermination du volume thyroïdien peut être très utile quand il s'agit d'apprécier un goitre modéré ou encore de faire le diagnostic différentiel entre une glande normale et l'aspect dit de loge vide quand en période néonatale le dépistage a révélé un taux pathologique de TSH.

3.3.3.- Exploration isotopique

La thyroïde est depuis longtemps connue comme étant l'organe le plus riche en iode de tout l'organisme. En 1949, a été réalisée la première scintigraphie qui est un examen morphologique qui utilise une partie de la fonction thyroïdienne.

De nombreux traceurs peuvent être utilisés :

L'iode 131 dont la demi-vie est de 8 jours est le traceur de référence mais son risque génétique potentiel réduit son utilisation chez les jeunes enfants

L'iode 123 avec sa demi-vie courte est le meilleur isotope mais il est cher et difficile à se procurer.

L'iode 125 de demi-vie longue est potentiellement dangereux.

L'iode 132 a une demi vie brève, ce qui permet des études répétées dans un court délai.

Le technetium dont le métabolisme est voisin de l'iode est utilisable pour les cartographies mais ne permet pas l'étude de la fixation.

L'isotope choisi est administré soit par la bouche soit par voie veineuse.

Il existe une limite à cet examen, quand le corps thyroïde est saturé en iodure du fait d'une thérapeutique ou d'examen radiologique. Il est également contre indiqué lors de la grossesse.

Cet examen permet l'étude de la cartographie et de la fixation thyroïdienne. La cartographie permet l'étude de la taille, de la morphologie, et de l'activité fonctionnelle du corps thyroïde.

Il peut exister des asymétries physiologiques des deux lobes dont la taille varie en fonction de l'âge : Dans le premier mois chaque lobe mesure 20 mm de haut et 8 à 10 mm de largeur, ces dimensions augmentent progressivement et à la puberté on atteint la taille d'une thyroïde adulte (5 à 6 cm de haut sur 2 cm de large).

La fixation thyroïdienne étudie l'activité fonctionnelle du corps thyroïde. La fixation normale est de 10 à 40 % à la 6^{ème} heure pour l'iode 131 et 20 à 50 % à la 24^{ème} heure.

Son intérêt, limité en pédiatrie, reste indispensable chez le très jeune enfant suspect d'hypothyroïdie car elle permet d'affirmer l'existence d'une thyroïde en place et fonctionnelle ou au contraire elle montrera l'existence d'une fixation ectopique plus haut située. Elle est utile également pour l'exploration des thyroïdes hétérogènes en précisant les capacités de fixation de l'iode.

3.3.4.- Indications

3.3.4.1.- Le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie

Il est généralisé en France et dans les pays développés (55). Il est effectué au 5ème, 6ème jour, Trois techniques sont possibles :

- Dosage de T4 : Il permet le dépistage de l'hypothyroïdie d'origine centrale mais il existe beaucoup de faux positifs et il peut laisser passer une ectopie thyroïdienne encore compensée à la naissance
- Dosage de TSH : il dépiste les ectopies mais pas les hypothyroïdies centrales. Il donne moins de faux positifs.
- Dosage couplé T4, TSH : Le meilleur des dosages mais cher.

3.3.4.2.- Diagnostic des hypothyroïdies de l'enfant

- Le dosage de T3, T4, TSH est suffisant en général.
- Le test au TRH est utile (6, 15) pour le diagnostic d'une hypothyroïdie partielle compensée ou quand on suspecte une origine centrale.
- La cartographie au technétium ou à l'iode 123 sera utile
- L'étude de la fixation n'est utile que si le corps thyroïde est en place.

3.3.4.3.- Exploration d'un goitre

On utilisera le dosage de T3, T4, la cartographie à l'iode 131, et la recherche des anticorps antithyroïdiens.

3.3.4.4.- Exploration d'une hyperthyroïdie

On utilise le dosage de T3, T4, l'épreuve au TRH, la cartographie et l'étude de la fixation thyroïdienne après injection d'iode 131. Le test de Werner n'est pas indispensable.

3.4.- LES DYSTHYROÏDIES

3.4.1.- L'hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie est un syndrome endocrinien rare chez l'enfant, beaucoup moins fréquent que l'insuffisance thyroïdienne. Elle résulte d'une hyper sécrétion permanente des hormones thyroïdiennes, ce qui entraîne des signes cliniques de thyrotoxicose avec les signes classiques de la maladie et les signes spécifiques de l'enfant (1, 43).

Son étiologie principale est représentée par la maladie de Basedow, les autres causes sont très rares (adénome toxique, thyroïdite, hyperthyroïdie d'origine centrale, origine iatrogène). Nous prendrons la maladie de Basedow comme type de description puis nous décrirons séparément l'hyperthyroïdie néonatale qui constitue une entité particulière.

3.4.1.1- La maladie de Basedow de l'enfant

C'est une maladie rare chez l'enfant, rencontrée plus fréquemment chez les filles (3 à 7 fois plus de filles que de garçons atteints dans les séries publiées) avec un pic maximal de fréquence entre 10 et 15 ans (75%), elle est rare avant 10 ans.

3.4.1.1.1- Etiopathogénie

L'étiopathogénie exacte de la maladie de Basedow est mal connue mais il semble qu'il s'agisse d'une affection auto-immune (1).

Adams et Purves ont découvert les premiers en 1956, la présence d'un facteur de stimulation de la thyroïde dans le sérum des sujets atteints de la maladie de Basedow. Il s'agissait d'une immunoglobuline encore appelée Long Acting Thyroïd Stimulator = LATS. Ce LATS n'est retrouvé que dans 60% des cas de la maladie de Basedow. La négativité de la recherche du LATS chez certains Basedow s'expliquerait par la présence dans le plasma de protecteur de LATS : Le LATS P.

Dans 80 à 100% des cas de maladie de Basedow, on retrouve également d'autres immunoglobulines.

Ces immunoglobulines sont considérées comme des anticorps dirigés contre les récepteurs membranaires de la TSH de la membrane cellulaire thyroïdienne. Ils ont une activité thyroïdienne, TSH like, donc entraînent une stimulation de la sécrétion thyroïdienne qui bloque en retour la régulation hypophysaire de TSH. On ne connaît pas réellement le facteur déclenchant l'apparition de ces immunoglobulines. On peut cependant envisager deux hypothèses :

- Le mécanisme initial pourrait être une anomalie de l'immunorégulation des lymphocytes T suppresseurs, ce qui permettrait la formation d'un clone anormal de lymphocyte Helper T dirigé contre les récepteurs membranaires de la TSH.
- On peut aussi penser à une origine génétique de l'affection, on retrouve souvent un terrain familial prédisposé (goitre thyroïdite, hypothyroïdie), et une plus grande fréquence de l'affection chez les sujets HLAB8 et DrW3.

3.4.1.1.2.- Signes cliniques

- Les signes de début sont en général peu évocateurs et conduisent souvent à des erreurs de diagnostic (1) : Les troubles du comportement et du caractère sont d'installation précoce et sont quasi constants. On retrouve ainsi une agitation psychomotrice excessive, une instabilité, une hyperémotivité, des tremblements avec comme conséquence des difficultés scolaires. Le diagnostic différentiel se pose avec les troubles du comportement de l'enfant caractériel ou secondaires aux conflits familiaux.
- Les signes cardinaux de la maladie apparaissent plus tardivement et sont inconstants :

Le goitre présent dans 95% des cas est souvent modéré diffus, indolore, de consistance ferme et élastique. C'est toujours un goitre vasculaire avec un thrill palpable et un souffle à renforcement systolique.

Les signes oculaires sont importants : l'exophtalmie n'est retrouvée que dans 2/3 des cas mais on retrouve de façon constante la rétraction de la paupière supérieure, l'occlusion palpébrale incomplète, une asynergie oculopalpébrale, un éclat du regard avec rareté du

clignement. L'exophtalmie oedémateuse maligne ne se voit pas chez l'enfant.

La tachycardie est constante, supérieure à 90 au repos, exagérée par les facteurs émotionnels. Elle s'accompagne souvent d'HTA systolique, de pouls ample, de bruits du coeur claqués. Les signes d'insuffisance cardiaque, de cardiomyopathie sont exceptionnels chez l'enfant.

Les signes neuromusculaires sont moins constants : Les tremblements des extrémités sont souvent remplacés par de grands mouvements ou par une agitation psychomotrice. La force musculaire est souvent très diminuée pouvant réaliser un tableau pseudo myasthénique.

Les troubles vasomoteurs sont fréquents.

L'amaigrissement par contre n'est retrouvé que dans 50% des cas. On retrouve soit une stagnation pondérale soit un ralentissement de la prise pondérale.

- On retrouve des signes spécifiques à l'enfant :

La vitesse de croissance est très souvent accélérée et s'accompagne d'une avance de la maturation osseuse, l'âge osseux étant égal à l'âge statural.

Les troubles de la soif et de la faim sont retrouvés dans 4/5 des cas avec boulimie, polyuropolydipsie et énurésie.

Les difficultés scolaires sont secondaires à l'agitation l'instabilité de l'enfant, et aux troubles de l'écriture.

Les troubles du comportement sont parfois prédominants.

3.4.1.1.3.- Examens complémentaires

1.- Les dosages plasmatiques

Généralement T3, T4 et l'index de thyroxine libre sont franchement élevés et ce dosage suffit au diagnostic.

Les cas où seule T3 est élevée alors que T4 est normale sont très rares chez l'enfant.

Seuls les cas douteux, où l'augmentation des hormones plasmatiques est modérée, sont justifiables d'explorations complémentaires.

2.- Test au TRH

Il explore la réserve hypophysaire en TSH. Dans le Basedow cette réserve est absente et les taux plasmatiques de TSH restent indétectables.

3.- Exploration thyroïdienne par les isotopes

La cartographie thyroïdienne montre une hyperplasie diffuse de la glande et une absence de nodule.

La courbe de fixation à l'iode 123 montre une captation très rapide et importante supérieure à 50% dès la 6^{ème} heure et est suivie d'une décroissance appelée l'angle de fuite.

4.- L'immunologie

La recherche des anticorps antithyroïdiens est positive dans un cas sur deux mais non spécifique. La recherche du LATS n'est pas indispensable.

5.- L'étude de la maturation osseuse

On constate une avance de la maturation osseuse en concordance avec l'avance staturale.

3.4.1.1.4.- Diagnostics différentiels

Ils sont basés sur l'absence de signe oculaire.

1.- Le goitre pubertaire simple

En général on constate une absence de tachycardie et de signe oculaire. Les taux plasmatiques de T3 peuvent être légèrement augmentés. Au moindre doute on réalise le test à la TRH.

2.- Thyroïdite d'Hashimoto

L'absence de signe oculaire et l'hétérogénéité du goitre doivent faire évoquer le diagnostic. On retrouve des signes inflammatoires, un taux de PBI plasmatique anormalement élevé et un taux plasmatique très élevé d'anticorps antithyroïdiens. La scintigraphie et éventuellement la biopsie peuvent être utiles au diagnostic.

3.- Le nodule chaud ou adénome toxique

Il est exceptionnel chez l'enfant (22 cas décrits).

4.- Hyperthyroïdie centrale dûe à un adénome ou à un hypersécrétion fonctionnelle de TSH

5.- Syndrome de résistance périphérique aux hormones thyroïdiennes

6.- Cancer thyroïdien

3.4.1.1.5.- Traitement

Le traitement médical par anti-thyroïdien de synthèse (ATS) est prioritaire, le traitement chirurgical n'aura lieu quand cas d'échec du traitement médical. L'emploi de l'iode radioactif est à proscrire chez l'enfant, il existe cependant une série dans la littérature avec un recul de 8 à 25 ans.

1.- Le traitement médical

- les thérapeutiques symptomatiques :

Le repos

Les sédatifs (barbituriques, anxiolitiques).

Les bêtabloquants.

- Les ATS :

Ils bloquent la synthèse des hormones thyroïdiennes et agissent parfois en périphérie en empêchant la désiodation de T4 en T3.

L'ATS le plus utilisé est le carbimazole = néomercazole à la dose de 0,5 à 1 mg par kg en deux ou trois prises par jour ; certains auteurs préfèrent le propylthiouracyl à la dose de 200 à 300 mg par jour.

On peut associer de petites doses de thyroxine (50 à 100 mcg/jour) pour éviter l'hyperTSHémie réactionnelle.

Le traitement initial est maintenu deux à trois mois jusqu'à obtention de l'euthyroïdie clinique et biologique, puis les doses initiales seront diminuées de moitié pour le traitement d'entretien. La durée du traitement varie selon les auteurs de deux à six ans.

La surveillance repose sur la clinique, le dosage de T3 et éventuellement T4 tous les mois pendant trois mois, puis tous les trois mois. Le test au TRH peut-être réalisé après six mois de traitement.

2.- Le traitement chirurgical

Il est proposé en cas d'incidents hématologiques dûs au traitement par ATS et nécessitant leur arrêt, et quand il réapparaît des manifestations d'hyperthyroïdie malgré un traitement bien suivi.

Il consiste en une thyroïdectomie subtotale après préparation médicale soigneuse de quatre à six semaines par ATS pour obtenir l'euthyroïdie et par Lugol fort pour diminuer la vascularisation du goitre (34).

Il existe des complications :

La paralysie des récurrents et l'hypoparathyroïdie sont exceptionnelles.

On ne constate pas de décès post-opératoire.

La fréquence de l'hypothyroïdie est par contre assez élevée (10 à 60%) d'où un traitement thyroïdien dégressif systématique pendant un mois après l'intervention.

3.- Le traitement par iode radioactif

Il n'est quasiment pas utilisé dans les pays européens du fait des risques carcinologiques et génétiques (34); par contre c'est un traitement largement utilisé aux USA où l'on constate une absence de cancer ou de leucémie à dix ans. Par contre l'hypothyroïdie secondaire sera retrouvée dans 92% des cas.

3.4.1.2.- L'hyperthyroïdie néonatale

C'est une affection rare avec moins de 100 cas connus survenant chez les nouveaux nés de mère hyperthyroïdienne traitée ou non. Elle résulte du passage transplacentaire des facteurs de stimulation LATS ou TSI. L'évolution est habituellement transitoire mais le pronostic est grave avec décès dans la moitié des cas par crise thyrotoxique aigüe ou compression trachéale.

3.4.2.- L'insuffisance thyroïdienne de l'enfant (43)

L'hypothyroïdie avec un cas pour 4000 naissances (45) est l'endocrinopathie la plus fréquente de l'enfance. C'est également une des plus graves, car un déficit en hormones thyroïdiennes est responsable de séquelles neuropsychiques graves. Afin d'éviter tout retard au diagnostic de cette affection et mettre en route un traitement précoce, certains pays réalisent un dépistage biologique systématique à la naissance (55). Les résultats, montrant un développement normal des enfants dépistés, justifient cette mesure de prévention qui a fait disparaître la débilité liée à cette maladie.

3.4.2.1.- Les grandes causes d'insuffisance thyroïdienne

Elles sont au nombre de trois :

- Insuffisance thyroïdienne congénitale
- Insuffisance thyroïdienne acquise
- Insuffisance thyroïdienne d'origine centrale

3.4.2.1.1.- - Insuffisance thyroïdienne congénitale

1.- Etiologies

Elles sont au nombre de trois :

- Les athyréoses.
- Les ectopies.
- Les troubles de l'hormonogénèse avec glande en place.

La dysgénésie thyroïdienne est responsable de 80 à 90% des mixoedèmes congénitaux. Son incidence est deux à trois fois plus élevée chez les filles, son étiologie est inconnue. Elle est secondaire à un trouble de la migration ou de la formation de l'ébauche glandulaire. Le corps thyroïde peut cependant garder une valeur fonctionnelle pendant un temps plus ou moins prolongé de la vie foetale et extra utérine. On subdivise cette étiologie en deux groupes :

- Les athyréoses qui représentent 37% des dysgénésies, et réalisent un tableau de myxoedème congénital profond à début précoce.

- Les ectopies thyroïdiennes qui représentent 63% des dysgénésies. La date d'apparition et le degré d'hypothyroïdie seront très variables en fonction de la taille du foyer.

Le pronostic mental des ectopies est meilleur que celui des athyréoses car la présence de tissu fonctionnel protège le fœtus des conséquences cérébrales du déficit hormonal.

Les troubles de l'hormonogénèse sont responsables de 10 à 20% des mixoedèmes congénitaux avec 1 cas pour 40.000 naissances. Le corps thyroïde est en place, on retrouve souvent un goitre et une surdité, les signes cliniques seront tardifs et les signes d'hypothyroïdie plus ou moins marqués. Il s'agit d'une affection héréditaire. Les signes biologiques d'insuffisance thyroïdienne sont souvent francs avec une baisse de T3 et T4 et une élévation de TSH, mais parfois l'insuffisance thyroïdienne est modérée et révélée seulement par le test au TRH : La réponse forte de TSH qui contraste avec la réponse faible ou subnormale de T3 est un signe d'hypothyroïdie partielle compensée.

2.- Les formes cliniques

En principe grâce au dépistage on ne devrait plus voir les formes cliniques du mixoedème congénital (15).

Formes à révélation précoce :

Elles sont dues essentiellement aux athyréoses, parfois aux ectopies majeures et accessoirement aux troubles de l'hormonosynthèse.

A la naissance, il n'y a pas de diagnostic possible car la taille est le plus souvent normale. Le diagnostic pourrait être évoqué devant les petits signes suivants de début qui seront cependant retrouvés rétrospectivement dans la moitié des cas (16, 32, 57):

- On retrouve un hirsutisme dorsolombaire avec persistance du lanugo.
- Les fontanelles, antérieure et postérieure, sont larges.
- L'ictère néonatal se prolonge au delà de huit jours.
- L'infiltration des muqueuses est responsable de troubles respiratoires, de voix rauque, de respiration embarrassée, de cyanose péribuccale et périnariaire.
- La langue est grosse.

Au cours des 2 à 3 premiers mois

le tableau devient plus caractéristique (16, 32, 57).

- On retrouve une stagnation staturale avec augmentation du poids.
- les troubles digestifs sont fréquents avec anorexie et constipation.
- La macroglossie entraîne des troubles de la succion, de la déglutition, et parfois des fausses routes.
- L'infiltration mixoedémateuse des cordes vocales et du larynx entraîne une respiration nasale bruyante et une raucité du cris.
- La musculature abdominale est hypotonique et la hernie ombilicale fréquente.
- La fontanelle présente une ouverture excessive.
- L'enfant a un comportement anormal, il est trop sage, ne pleure pas, dort trop bien, mais cela n'inquiète que rarement les parents.

A la fin du 3ème mois

On retrouve le tableau de mixoedème congénital précoce qui associe :

- Un retard statural dysharmonieux avec brachyskélie et poids excessif pour la taille.
- Une dysmorphie faciale avec un faciès lunaire, un teint blafard, des traits grossiers, un hypertélorisme, une infiltration des téguments, une macroglossie, des lèvres entrouvertes avec un langue protuse.

- Des anomalies cutanées avec une peau sèche, froide, épaisse, infiltrée, peu colorée et ne transpirant pas.
- Les cheveux sont secs, rares, cassants, les sourcils peu développés.
- Les troubles digestifs sont très fréquents avec anorexie, constipation, abdomen distendu, et hernie ombilicale.
- Le retard psychomoteur est évident, l'enfant est trop sage, il ne crie pas, et les acquisitions motrices sont retardées.
- L'hypotonie musculaire contraste avec l'hypertrophie musculaire en particulier des mollets.

Formes à révélation tardive

Elles sont dûes le plus souvent aux ectopies thyroïdiennes dont le volume est initialement compatible avec une croissance subnormale, mais également aussi aux troubles de l'hormogénèse. Elles se révèlent après l'âge de un an depuis le dépistage.

Le tableau peut-être celui d'une hypothyroïdie franche, mais le plus souvent on ne retrouve que des signes discrets ou isolés d'insuffisance thyroïdienne. Le principal signe est le retard de croissance staturale qui s'accroît avec l'âge, aboutissant à un nanisme dysharmonieux. On retrouve en général aussi un retard intellectuel plus ou moins important avec marche tardive, retard du langage. On peut retrouver aussi une peau sèche, des ongles dystrophiques, des cheveux rares, des sourcils peu développés dans leur partie externe, une fontanelle ouverte à un âge avancé, une dentition retardée. L'enfant de profil sera caractéristique avec un gros ventre, une ciphose dorsale, une ensellure lombaire et une marche genoux fléchis. Exceptionnellement l'hypothyroïdie se révélera par un tableau de puberté précoce, les signes pubertaires disparaissant sous traitement thyroïdien substitutif.

3.- Examens complémentaires d'orientation diagnostic

- Les examens radiologiques :

Le retard de maturation est un des signes fondamentaux de l'hypothyroïdie (42). Précoce, pratiquement constant, généralisé et symétrique il se caractérise par un retard d'apparition des points d'ossifications.

Âge osseux < Âge statural < Âge chronologique.

Les quatre points suivants (42, 51) seront très évocateurs :

Absence des points fémoraux inférieurs et tibiaux supérieurs normalement présents chez le nouveau né à terme.

Absence des points du genou et du cuboïde dans les premiers mois.

Absence des points huméraux ou fémoraux supérieur à six mois.

Un carpe vide plus tard.

Les dysgénésies osseuses épiphysaires sont pratiquement pathognomoniques, elles sont bilatérales et symétriques, particulièrement nettes au niveau des grosses épiphyses où le noyau a un aspect tigré, muriforme, au niveau des petits os du carpe et du tarse, et au niveau des vertèbres lombaires avec un aspect en cadre.

Les autres signes radiologiques sont plus accessoires : retard de fermeture des fontanelles et des sutures, persistance des os wormiens, aspect ballonisé de la selle turcique, densification exagérée des os de la voûte et de la base, retard du développement dentaire, élargissement intervertébral, hypoplasie des corps vertébraux.

- Les examens biologiques

Le dosage des taux de T3, T4 permet d'affirmer l'hypothyroïdie. Ces valeurs seront variables selon l'ancienneté de l'insuffisance thyroïdienne et son étiologie. On peut retrouver également une dissociation des taux de T3, qui peuvent être normaux, et des taux de T4 qui peuvent être abaissés.

Le dosage de la TSH, statique ou dynamique au cours du test au TRH, permet de préciser l'étiologie de l'hypothyroïdie :

Dans l'hypothyroïdie primaire, la TSH de base initialement élevée augmente encore après injection de TRH, la T3 ne s'élevant pas.

Dans l'hypothyroïdie secondaire, si elle est d'origine hypothalamique, la TSH initialement basse s'élève, si elle est d'origine hypophysaire, elle ne s'élèvera pas.

- L'exploration isotopique

L'iode 131 en principe contre indiquée avant l'âge de deux ans est remplacée par l'iode 123.

La scintigraphie permet de distinguer les hypothyroïdies par glande ectopique, par athyréose, avec glande en place. Elle apprécie également le volume de l'ectopie.

La fixation thyroïdienne est réservée à l'exploration des hypothyroïdies avec glande en place où l'on soupçonne un trouble de l'hormonosynthèse.

La cartographie peut montrer :

Un corps thyroïde en place, augmenté de volume, ce qui est un signe de troubles de l'hormonogénèse.

Un îlot thyroïdien fixant dans la région sublinguale, ce qui est un signe d'ectopie.

Une absence de fixation, qui signe l'athyréose.

4.- Le dépistage systématique de l'insuffisance thyroïdienne (55)

Ce dépistage est justifié par la fréquence de l'affection (1/3380 naissances) et par la nécessité d'un traitement précoce pour éviter les séquelles cérébrales. Son caractère systématique est justifié par le fait que le diagnostic clinique est tardif. Ce dépistage a d'abord été instauré par Dussault et Alt au Canada en 1973, il est réalisé en France depuis 1976.

Actuellement en France ce test est réalisé au 5ème jour après la naissance et consiste en le dosage de TSH seul ou associé à T4 (le dosage de T4 seul manquant de sensibilité et de spécificité).

3.4.2.1.2.-Insuffisance thyroïdienne acquise

1.- Crétinisme endémique goitreux

disparu en France, secondaire à une carence en iode des eaux de boisson.

2.- Hypothyroïdie iatrogène

Thyroïdectomie pour cancer du corps.

D'origine médicamenteuse, de nombreux produits pris par la femme enceinte traversant la barrière placentaire et bloquant la synthèse hormonale ou lésant la thyroïde foetale

3.- Thyroïdite

Seule la thyroïdite d'Hashimoto est rencontrée chez l'enfant avec une prédominance chez la fillette de sept ans.

Deux tableaux sont possibles : soit un goitre avec une insuffisance thyroïdienne latente, soit une hypothyroïdie progressive sans goitre.

Les signes cliniques étant souvent frustrés le diagnostic est en général biologique devant une VS accélérée, une augmentation de α_2 et γ globuline, la présence d'anticorps. antithyroïdiens, qui sont caractéristiques mais qui disparaissent en quelques années.

Le diagnostic de certitude se fait par la biopsie thyroïdienne.

L'évolution peut être transitoire mais peut également aboutir à une hypothyroïdie définitive.

3.4.2.1.3.- Insuffisance thyroïdienne d'origine centrale

Le tableau clinique est généralement frustré, représenté essentiellement par un retard de croissance. Le diagnostic est assuré par la biologie, le test à la TRH permet de localiser le niveau de l'atteinte :

Si l'origine est hypothalamique, T4 et T3 seront diminuées et l'élévation de la TSH sera faible et tardive au test à la TRH. Si l'origine est hypophysaire, T4 et T3 seront diminuées mais il y aura une absence de réponse de TSH au test au TRH.

3.4.2.2.- Le traitement

3.4.2.2.1.- Les produits

Les extraits thyroïdiens : comprimés à 1 cg, 5 cg, 10 cg à la dose de 10 cg par m² de surface corporelle en une prise matinale.

La T4 avec ses différentes présentations :

La DL T4 = à thyroxine, 66 mcg par goutte

La L T4 dosée à 5 mcg par goutte ou à 50 γ par comprimé

La posologie moyenne est de 5 mcg à 8 mcg par kilo par jour la première année de 4 à 5 mcg par kilo par jour de un à six ans et de 3 à 4 mcg par kilo par jour ensuite.

La L T3 = Triiodothyronine = cynomel

Un comprimé à 25 mcg de L T3 correspond à 5 cg d'extrait thyroïdien

L'iode ou Lugol :

Il peut être utilisé dans le traitement de certains troubles de l'hormonogénèse.

Association L T3 + L T4 :

Elle est peu utilisée chez le nourrisson et l'enfant.

3.4.2.2.2.- Modalités pratiques (15, 45)

Dans les formes dépistées à la naissance, la dose maximale est instituée d'emblée. Un contrôle biologique de T4 et TSH est réalisé le 15^{ème} jour, le 1^{er}, 2^{ème}, 4^{ème}, 6^{ème}, 9^{ème}, 12^{ème} mois, puis tous les six mois. Le but est d'obtenir un taux normal pour l'âge de T4 plasmatique, le taux de TSH pouvant rester au dessus des valeurs normales.

Dans les formes non dépistées à la naissance : Les doses sont variables selon les individus. Classiquement la dose de L T4 ou d'extrait thyroïdien est augmentée progressivement par palier successif jusqu'à disparition des signes cliniques et normalisation des valeurs hormonales.

3.4.3.- Pronostic et résultats

Plus le diagnostic sera porté précocément et donc un traitement efficace débuté rapidement, meilleur sera le pronostic fonctionnel et intellectuel (39, 55). A partir d'un an la surveillance est effectuée tous les six mois, elle est basée sur la croissance staturale et pondérale, le degré de maturation osseuse et les résultats biologiques.

La croissance est bonne si le traitement est bien conduit. Le rattrapage statural est complet quand l'enfant est traité avant l'âge de deux ans, incomplet si le traitement a lieu après quatre ans.

La maturation osseuse est influencée par le traitement avec une certaine latence. Malgré le traitement, il persiste souvent un retard de l'âge osseux de un à deux ans par rapport à l'âge chronologique, et il existe souvent des lésions séquellaires des hanches, le noyau dysgénétique s'applatissant, se fragmentant et glissant, il peut se constituer une coxapla.

Le développement pubertaire est normal en cas de traitement correct.

Le pronostic mental : Avant dépistage un enfant sur trois était considéré comme débile à l'âge adulte et nécessitait une prise en charge complète. Le pourcentage des sujets au développement normal ne dépassait pas 25%, les autres se trouvaient dans une zone marginale d'insuffisance avec un QI entre 70 et 90.

Les différents facteurs intervenant dans les résultats du développement psychomoteur :

La précocité de l'apparition des symptômes est un élément de mauvais pronostic. Si les premiers signes apparaissent entre zéro et trois mois 15% des QI sont supérieurs à 90, entre six mois et un an 37% des QI sont supérieurs à 90, après quatre ans 100% des QI sont supérieurs à 90.

L'étiologie est essentielle, les athyréoses sont plus graves que les ectopies. D'après Pierson 62% des QI sont inférieurs à 80 dans les athyréoses et 30% dans les ectopies.

Le rôle du traitement précoce est admis par tous. Mac Faul a montré que 78% des QI sont supérieurs à 85 si le traitement a lieu avant trois mois, 25% s'il a lieu entre le 5^{ème} et le 7^{ème} mois, 0% au-delà.

Après mise en route du traitement, le développement fait un bond, puis le rattrapage se stabilise après douze à vingt quatre mois de traitement. Une amélioration est encore possible, le milieu familial joue un rôle fondamental.

Les troubles neurologiques associés sont à l'origine d'une mauvaise adaptation scolaire malgré des QI subnormaux.

C'est la connaissance de ces mauvais résultats malgré une prise en charge thérapeutique précise qui a conduit à envisager un dépistage néonatal précoce permettant d'améliorer le pronostic mental des enfants dépistés. Les premiers résultats avec un recul de quatre à cinq ans montrent une transformation complète du pronostic mental des hypothyroïdies (39). Les résultats actuels peuvent être considérés comme normaux, la distribution des résultats étant superposable à celle d'une population témoin de même âge.

TROUBLES DE LA FONCTION THYROÏDIENNE CHEZ L'ENFANT TRISOMIQUE 21

Davis en 1975 a été le premier auteur à remarquer la grande fréquence des anomalies du fonctionnement de la thyroïde chez les patients trisomiques 21 (51). De nombreuses études ont ensuite confirmé l'étroite relation entre les désordres thyroïdiens et la trisomie 21 (6, 10, 12, 15, 16, 23, 39, 41, 49, 51, 56, 58)

Plusieurs auteurs ont démontré le taux important d'hypothyroïdie congénitale et de troubles acquis de la fonction thyroïdienne chez l'enfant trisomique 21 (15, 23, 39, 49, 50). Pour Thorpe un taux anormal de T4 et de TSH sera retrouvé dans 10% des cas chez le trisomique 21, par contre un taux anormal d'une seule de ces deux hormones sera retrouvé dans 37% des cas (39). Les chiffres concernant la fréquence de survenue des problèmes thyroïdiens chez l'enfant trisomique 21 varient beaucoup selon les études (de 0,7% à 37%), cependant tous les auteurs sont d'accord pour trouver que les problèmes thyroïdiens sont beaucoup plus fréquents chez les enfants trisomiques 21 que dans la population enfantine normale.

4.1.- MATERIELS, METHODES

Les études ont porté sur des enfants trisomiques 21, garçons et filles, ne vivant pas en institution, ne présentant pas de maladie aigüe ou chronique autre que la trisomie 21 et un éventuel dysfonctionnement thyroïdien. Pour chaque enfant trisomique, un témoin sain du même sexe et du même âge a été étudié.

Un examen clinique avec détermination du poids de la taille du périmètre crânien, de l'âge osseux et des fonctions intellectuelles, a été réalisé pour les malades et les témoins.

Des dosages biologiques de TSH, FT3, FT4, T3, T4, rT3 ont été effectués ainsi que la recherche d'anticorps anti-thyroïde.

On pose le diagnostic d'hypothyroïdie primaire persistante devant une T4 basse (inférieure à 6 ug/dl), avec TSH augmentée (supérieure à 10uIU/ml), sur les tests initiaux et sur les différents contrôles, qu'il existe ou non des signes cliniques.

L'hypothyroïdie transitoire se définit par les mêmes anomalies sur les tests initiaux, mais les tests suivants retrouvent une normalisation des valeurs hormonales.

Dans les cas limites, on dose également la TRH, et la réponse de la TSH à l'injection de TRH. Une réponse exagérée de TSH à la TRH avec un taux de FT4 bas, fera le diagnostic d'hypothyroïdie (6).

4.2.- QUELQUES ETUDES

- Pour Coleman selon une étude de 1984 (6), qui portait sur 206 enfants trisomiques 21 de moins de dix huit ans, 8% d'entre eux ont développé une hypothyroïdie. Sur ces 16 enfants, 7 avaient moins de cinq ans, 3 avaient plus de quinze ans, 15 avaient une thyroïdite lymphocytaire, 1 avait un goitre.

- Fort en 1984, à partir des programmes de dépistage néonatal de certains retards mentaux évitables mis en place dans de nombreuses régions, a signalé la très grande fréquence de l'hypothyroïdie congénitale chez le nouveau né trisomique 21 (10, 15, 51). Avec 1 cas sur 141 naissances, l'hypothyroïdie congénitale est vingt huit fois plus fréquente chez les trisomiques 21 que chez les non trisomiques (1/3800 cas). L'hypothyroïdie congénitale transitoire est retrouvée sur 1/377 naissances.

Son étude portait sur 1130 enfants trisomiques 21, 11 avaient un trouble de la fonction thyroïdienne persistant chez 8 enfants et transitoire chez les 3 autres.

Sur les tests initiaux, 5 enfants sur 12 avaient une T4 basse, les 7 autres avaient une T4 normale. La TSH était normale pour 2 patients et faiblement augmentée pour les 10 autres ; ceux qui avaient le taux le plus bas de T4 n'avait pas forcément le taux le plus élevé de TSH. Un des deux enfants avec une TSH initiale normale avait une T4 basse, l'autre avait une T4 normale. La recherche d'anticorps fût réalisée sur six patients et fût négative. L'échographie n'a pas trouvé d'athyréose ou d'ectopie, la glande était normale pour cinq patients et augmentée de volume pour un.

Onze patients ont ensuite été retestés.

8 présentaient une hypothyroïdie persistante avec T4 basse et TSH élevée; certains avaient une hypothyroïdie sévère avec T4 égale à 2,6 ug/dl et TSH à 750 uU/ml, d'autres avaient une hypothyroïdie modérée. Un patient a présenté à trois semaines une augmentation transitoire de T4 (19,5 ug/dl) avec une TSH normale. Tous ces patients dès que T4 avait une valeur basse ont été traités par L Thyroxine.

3 présentaient une hypothyroïdie transitoire. Sur les tests initiaux deux avaient un taux de T4 légèrement bas avec une TSH normale ou modérément augmentée, le troisième avait une T4 diminuée et une TSH augmentée. Sur les tests de contrôle tout était rentré dans l'ordre et aucun n'a été traité.

- Cutler en 1986 confirma les résultats de Fort (10) avec une étude portant sur 49 enfants trisomiques 21 de quatre mois à trois ans dont trois présentaient une hypothyroïdie congénitale. Un de ces trois enfants avaient une maladie de Hirsprung, les deux autres une atrésie duodénale. Aucun d'eux n'avaient d'anticorps anti-thyroïdien, et leur glande thyroïdienne était normale à l'échographie. Sur les 46 enfants restant, un présenta une hypothyroïdie acquise à quinze mois avec présence d'anticorps anti-microsomes et anti-thyroglobuline, un autre enfant présenta une hyperthyroïdie avec taux faiblement positif d'anticorps anti-microsomes. 13 autres enfants sur les 44 restant (27%) avaient une hypothyroïdie compensée avec TSH légèrement augmentée et T4 normale, aucun n'avait d'anticorps anti-thyroïdien. 8 enfants sur ces 13 virent leur taux de TSH revenir ensuite à des valeurs normales.

Pour les 31 enfants restant T4 et TSH étaient normaux, les anticorps absents, mais sur les examens refaits quelques temps après, 5 avaient toujours une T4 normale et une TSH modérément augmentée de valeur, mais sans qu'il y ait besoin de mettre en route un traitement.

- Stoll en 1989 (51) a étudié 60 enfants trisomiques 21 de trois mois à seize ans (26 filles et 34 garçons). La TSH est significativement plus élevée chez les trisomiques 21 avec une moyenne de 3,66 uU/ml contre 2,53 chez les témoins.

La FT4 et la T4 ne diffèrent pas significativement dans les deux groupes avec une FT4 à 17,7 umol/l chez le trisomique 21 et 14,9 chez les témoins.

La FT3 et la T3 ne diffèrent pas non plus avec une FT3 à 4,58 umol/l chez le trisomique 21 et 4,62 umol/l chez les témoins et une T3 à 199,5 umol/l chez le trisomique 21 et 185,5 umol/l chez les témoins.

Par contre le taux moyen de rT3 chez le trisomique 21 est égal à 310,72 umol/l et est significativement plus bas que celui des témoins à 408,10 umol/l.

Le rapport du taux moyen de rT3 sur le taux moyen de TSH est de 84,89 chez le trisomique 21 et de 161,30 chez les témoins la différence est donc très significative.

- Loudon en 1985 (28) a étudié 106 enfants trisomiques 21 (60 garçons et 49 filles) de neuf mois à dix ans avec une moyenne d'âge de 11,3 ans pour les garçons et de 12,8 pour les filles. Trois de ces enfants avaient une hypothyroïdie avec une T4 basse et une TSH élevée, suggérant une hypothyroïdie primaire et un autre enfant était hyperthyroïdien. Il n'y avait pas de différence entre les taux de T4 selon les sexes. La recherche d'anticorps a été faite chez 95 patients. Un anticorps anti-thyroglobuline fût trouvé chez 8 patients et un anticorps anti-microsome chez 26 patients. La présence d'un anticorps était donc retrouvée chez 28 de ces patients donc dans 29% des cas avec 32% de garçons et 24% de filles. Dans la population normale on ne trouve des anticorps que dans 0 à 7% des cas. Les 3 patients hypothyroïdiens avaient des anticorps à des taux bas.

Dans l'étude des familles, 35 (30%) avaient un taux d'anticorps positif et le titre d'anticorps anti-thyroïde était plus élevé chez ces enfants. Dans 11 familles, les deux anticorps étaient positifs. Dans 17 familles, on retrouvait une pathologie thyroïdienne mais dans 5 cas seulement, les enfants avaient un anticorps.

Chez 5 enfants, on a retrouvé une alopécie associée dont 3 garçons qui avaient tous des anticorps et 2 enfants étaient hypothyroïdiens. Une fille développa un diabète.

- Sélikowitz en 1993 (48) étudia 101 trisomiques 21 sur 5 ans, (52 filles et 49 garçons) âgés de 2 semaines à 11 ans et 4 mois. Un enfant avait un hypothyroïdie congénitale diagnostiquée à la naissance. Sa thyroïde était normale et la recherche d'anticorps négative. Deux enfants avaient lors du premier test une hypothyroïdie compensée les autres avaient des tests thyroïdiens normaux. Pendant les contrôles, 8 autres enfants développèrent une hypothyroïdie compensée. 5 de ces 10 hypothyroïdies compensées disparurent spontanément, aucun n'avait un taux d'anticorps positif. Les 5 autres présentèrent une hypothyroïdie compensée tout le long de l'étude, seul 2 enfants parmi ces 5 avaient un taux d'anticorps positif. Un seul enfant qui avait une hypothyroïdie compensée développa une hypothyroïdie décompensée : cette fillette était entrée dans l'étude à dix ans et deux mois, à onze ans et un mois elle développa une hypothyroïdie compensée, les anticorps anti-thyroglobuline et anti-microsome étaient augmentés à douze ans et deux mois et elle décompensa son hypothyroïdie à quatorze ans et quatre mois. Elle fût traitée et ne développa pas de goitre.

La croissance et la fonction intellectuelle des enfants avec une hypothyroïdie compensée étaient identiques à ceux qui avaient une fonction thyroïdienne normale. Deux enfants développèrent une élévation modérée de T4 pendant deux ans qui disparut spontanément. Cette élévation de T4 fût accompagnée d'une élévation concomitante de TSH elle aussi spontanément résolutive après deux ans. Aucun n'a développé de signe d'hyperthyroïdie ou d'auto anticorps anti-thyroïdien.

4.3.- ETIOPATHOGENIE DES TROUBLES THYROÏDIENS

Les différentes études constatent des troubles très différents de la fonction thyroïdienne. Les anomalies de la fonction thyroïdienne peuvent être transitoires ou persistantes (39, 49). Selikowitz a ainsi décrit quatre formes de troubles de la fonction thyroïdienne chez ses 101 patients trisomiques 21 (48) : Hypothyroïdie congénitale, hypothyroïdie compensée transitoire avec TSH élevée et T3, T4 normales, hypothyroïdie décompensée avec TSH augmentée et T3, T4 basses, hyperthyroïdie secondaire transitoire.

Chez l'enfant trisomique 21, l'hypothyroïdie peut être soit congénitale, qu'il s'agisse d'une athyréose (15) ou d'un trouble de l'hormonogénèse (41) soit acquise, qu'elle soit secondaire à une thyroïdite lymphocytaire ou à une dysplasie (41).

La majorité des études retrouve que l'hypothyroïdie compensée est le trouble fonctionnel thyroïdien le plus fréquemment rencontré chez les patients trisomiques 21 (15, 48, 51). Selikowitz a trouvé que dans 40% des cas cette hypothyroïdie régressait spontanément (48) sans que se développe une hypothyroïdie franche ou une augmentation du taux d'anticorps. Seul 2% des enfants avec une hypothyroïdie compensée présentaient une décompensation, ce qui est inférieur au chiffre retrouvé dans d'autres études (mais peut être que les autres études incluait des enfants plus âgés).

On a décrit quelques cas d'hyperthyroïdie et de trisomie 21 (11, 27, 48). On retrouve assez souvent chez les trisomiques 21 l'association hyperthyroïdie, exophtalmie, hypoparathyroïdie et présence d'anticorps anti-thyroglobuline et anti-microsome. Ces cas d'hyperthyroïdie ont été mis sur le compte d'un stade précoce de thyroïdite auto-immune. La maladie de Basedow semble plus rare chez le trisomique 21. Dans l'étude de Selikowitz (48) les désordres étaient transitoires et la TSH était augmentée. Aucun des deux enfants avec une hyperthyroïdie n'avait d'anticorps ou n'a développé ultérieurement d'hypothyroïdie.

Donc ces hyperthyroïdies chez les enfants trisomiques 21 peuvent ne pas être d'origine auto-immune mais être secondaires à une sécrétion inappropriée de TSH due plutôt à une disfonction hypothalamohypophysaire qu'à une pathologie thyroïdienne.

On ne sait pas bien pourquoi la TSH est augmentée chez les enfants avec une hypothyroïdie compensée.

Thorpe - Beeston (23) en 1991 étudièrent le sang veineux de quinze foetus porteurs d'anomalies chromosomiques. Les cinq foetus trisomiques 21 avaient un taux augmenté de TSH et une absence d'auto anticorps circulant anti-thyroïdien, alors que la plupart des foetus avec des anomalies chromosomiques autres que la trisomie 21, avaient des taux normaux de TSH.

Sharav (49) a étudié 147 patients trisomiques 21 âgés de 4 mois à 27 ans. 60% d'entre eux avaient un taux de TSH supérieur à 5,7 mU/l, associé à un taux de T4 normal ou augmenté. Les 40% restant avaient un taux de TSH normal ou bas. Un taux élevé de TSH était surtout trouvé chez les 94 patients de moins de 4 ans et ce pendant la phase de croissance active. Avec l'augmentation de l'âge il y avait ensuite une moindre élévation de la TSH. Chacun des 94 enfants avait une croissance retardée et ceci pour tous les paramètres : périmètre crânien, taille, poids. La croissance était particulièrement retardée chez les enfants avec un taux de TSH supérieur à 5,7 mU/l. Dans cette étude, on a remarqué une nette proportion de filles atteintes, peut-être parce que l'hypothyroïdie est plus fréquente dans le sexe féminin.

Donc les dysfonctionnements thyroïdiens (dont les plus fréquents s'expriment souvent par un taux augmenté de TSH, avec des taux de T3 et T4 normaux et une absence d'anticorps antithyroïdien) sont souvent associés à un retard de croissance chez les trisomiques 21 de moins de 4 ans. De même, dans cette étude on a constaté que dans le groupe où la TSH était augmentée, T4 était également plus élevée. Or, en général une TSH augmentée est signe d'hypothyroïdie qu'elle soit débutante ou compensée et est plutôt associée à une T4 basse. De façon physiologique T4 est élevée dans la période néonatale pour diminuer pendant la première année, TSH est également augmentée à la naissance et rediminue dans les cinq jours qui suivent.

Donc les valeurs élevées de T4 et TSH pourraient être une prolongation du processus physiologique normal. Selon cette étude, une T4 augmentée ou normale, associée à une élévation de la TSH, est secondaire à une sécrétion inappropriée de TSH dont les causes peuvent être soit une résistance périphérique aux hormones thyroïdiennes (33), soit une insensibilité de la thyroïde à la TSH, ou un désordre central perturbant la sécrétion de TRH et de TSH (15).

La résistance périphérique aux hormones thyroïdiennes peut s'expliquer : l'étude cytologique des cellules des enfants trisomiques 21 met en évidence au niveau des membranes cellulaires, des anomalies biochimiques en particulier au niveau de leurs récepteurs (dont les récepteurs hormonaux thyroïdiens). L'immaturité de l'axe hypothalamohypophysothyroïdien de l'enfant trisomique 21 peut venir de la sécrétion d'une TSH immunologiquement compétente mais biologiquement moins active (15, 48, 49).

Une autre cause d'augmentation transitoire de TSH (15) peut être due au passage transplacentaire d'immunoglobines maternelles inhibant les récepteurs à la TSH ou au passage d'un anticorps acquis maternel anti-TSH.

Stoll (51) retrouve lui aussi un excès de TSH chez les trisomiques 21 et il confirme le déficit en rT3, déjà observé par Lejeune en 1988, et la baisse du rapport rT3 sur TSH. On sait que la rT3 a un taux très élevé chez le fœtus, qu'il diminue après la naissance, pour atteindre des taux très bas. Sous l'effet de certaines stimulations comme l'hyperthermie et le jeun, la rT3 augmente brusquement pendant la durée de la stimulation. Le rôle exact de rT3 n'est pas bien connu. L'âge osseux est en retard par rapport à l'âge chronologique chez un tiers des enfants trisomiques 21. Tout se passe comme si l'accroissement du taux de TSH entraînait une sécrétion pratiquement normale de T4 et de T3, mais un déficit en rT3. On sait que la rT3 peut stimuler l'hormone de croissance, et on a déjà remarqué que les trisomiques 21 étaient de petite taille. Donc dans son étude Stoll a essayé de rechercher une corrélation entre ces deux faits mais il n'a pas remarqué d'anomalie du taux du hGH chez les trisomiques 21.

Cutler (10) pense que l'hypothyroïdie compensée serait un signe précoce d'hypothyroïdie auto-immune, mais sur son étude aucun des hypothyroïdiens congénitaux n'avaient d'anticorps anti-thyroïdien. Cette absence d'anticorps pourrait être due à des taux trop bas pour être détecté par les méthodes usuelles (2). Il est assez fréquent de ne pas retrouver la présence des auto-anticorps anti-thyroïdiens lors du diagnostic clinique, car les auto-anticorps sont présents plusieurs années avant l'apparition des signes cliniques d'hypothyroïdie et peuvent disparaître à l'apparition de ces signes (41).

Fort (15) aboutit à la même conclusion car lui aussi n'a retrouvé aucune trace d'auto-anticorps chez les trois enfants qui présentaient une hypothyroïdie congénitale. Selon lui, soit les méthodes ne sont pas assez sensibles, soit la thyroïdite n'est qu'au stade de début, soit un taux bas d'anticorps anti-thyroïdiens inférieur à 1/100 est quand même significatif chez les enfants.

La cause de l'hypothyroïdie congénitale n'est pas vraiment bien connue (23). Quelques cas d'athyréose ont été décrits (48) dans les études de Verma en 1971, de Zergollern en 1974 et Hook en 1980. Mais l'étude échographique des thyroïdes des enfants trisomiques 21 hypothyroïdiens congénitaux selon Selikowitz (48), Fort (15), Cutler (10), ne montrait pas d'anomalie importante. La thyroïde à l'échographie était parfois augmentée de volume, alors qu'il n'y avait pas de goitre clinique, ce qui pourrait être un signe en faveur d'une dyshormonogénèse (15). Benda (10) en 1970 a trouvé des glandes thyroïdes très anormales chez les trisomiques 21, contenant beaucoup de colloïde et de fibrose. Ainsi le mauvais développement de la glande thyroïde du fœtus prédisposerait les enfants trisomiques 21 à un taux élevé d'hypothyroïdie congénitale, peut être secondaire à une dyshormonogénèse.

L'absence fréquente de goitre suggère cependant que l'hypothyroïdie congénitale n'est pas toujours due à un trouble de l'hormonogénèse.

On peut penser également que les problèmes thyroïdiens peuvent avoir une origine auto-immune même si on ne retrouve pas toujours d'auto anticorps chez ces patients.

Selikowitz (48) dans son étude retrouvait la présence d'anticorps chez les enfants qui présentaient une hypothyroïdie compensée, et le seul enfant qui a fait une hypothyroïdie réelle faisait partie de ceux-ci.

Les maladies thyroïdiennes auto-immunes sont très rares chez les jeunes enfants, mais on les retrouve souvent en association avec la trisomie 21 (23). Cutler en 1986 a retrouvé deux cas (une hypothyroïdie, une hyperthyroïdie) chez 49 patients trisomiques 21 (4%) âgés de 4 mois à 3 ans ; ces deux enfants avaient des auto anticorps suggérant une origine auto-immune. Aucun des autres enfants trisomiques 21 n'avait d'anticorps.

Loudon dans son étude en 1985 (28) trouve la présence d'auto anticorps dans 29% des cas. Ces taux élevés confirment ceux de Lobo avec ses 30% et de Sare qui trouve des anticorps anti-mitochondrie dans 30% des cas et anti-thyroglobuline dans 22% des cas chez des enfants de 13 à 20 ans. Mais si Sare trouvait autant de filles que de garçons positifs, Loudon trouve que les garçons sont plus souvent atteints. Les auto anticorps se trouvent aussi chez les très jeunes, 20% des enfants de moins de 10 ans étaient positifs.

L'étiopathologie des hypothyroïdies primaires constitutionnelles est obscure. Un trouble plus général de l'embryogénèse a été invoqué, du fait de la relative fréquence par rapport à la population générale de malformation congénitale associée (43). Ainsi outre les cardiopathies congénitales, luxations de hanche, on retrouve une incidence de la trisomie 21 anormalement élevée. Donc un même agent tératogène pourrait être responsable à la fois de dysgénésie thyroïdienne et des malformations associées, ou encore les anomalies thyroïdiennes et les malformations associées pourraient relever de mécanismes héréditaires multifactoriels.

4.4.- LA FONCTION IMMUNITAIRE CHEZ LES TRISOMIQUES 21

La concentration des anticorps anti-microsomaux est plus élevée (retrouvés chez 30% des individus) dans la population des trisomiques 21 (25, 39, 56), bien que beaucoup de trisomiques 21 soient euthyroïdiens. Dans la population normale, il y a un accroissement des taux d'anticorps anti-microsomaux (25) avec l'âge, or cet accroissement n'est pas retrouvé chez les trisomiques 21 (25, 56). Mariotti émet l'hypothèse que c'est la conséquence de la mortalité plus élevée des trisomiques 21. Trois explications sont possibles pour expliquer ce taux élevé d'anticorps anti-thyroïde :

1°- Le trisomique 21 a un triple gène qui code pour le récepteur alpha, bêta interféron, ce qui peut interférer sur la maturation des monocytes

2°- Il peut y avoir association entre certains antigènes HLA et la thyroïdite auto-immune.

3°- Les infections virales, les problèmes endocrinologiques et les anomalies chromosomiques peuvent être aussi en relation.

Les patients trisomiques 21 ont une fonction immunitaire déficiente, (15, 23, 44) d'où une propension à développer des infections parfois mortelles, à être porteurs de l'antigène de l'hépatite B (23, 56), à développer des maladies types leucémies, en plus de leur tendance à développer des maladies auto-immunes.

Beaucoup de trisomiques 21 ont des auto anticorps, qu'ils soient antithyroïdiens ou dirigés contre d'autres cibles. Mais surtout ils présentent un défaut de maturation et de fonction des lymphocytes T, cellules médiatrices de l'immunité (23, 28, 40.). Ainsi le thymus chez le trisomique 21 a des modifications morphologiques et on trouve moins de thyrocytes donnant des cellules T type CD1, CD4, CD8.

Il peut y avoir une interaction accrue entre les cellules du système immunitaire et les tissus cibles tels que les cellules épithéliales thyroïdiennes. Des modifications de sécrétion de substances immunomodulatrices telles que alpha foeto protéine par le placenta peuvent être importantes.

Les effets d'un taux élevé d'HCG qui peut se lier aux cellules thyroïdiennes et modifier leur fonction peuvent expliquer en partie pourquoi les problèmes thyroïdiens sont fréquents chez le trisomique 21.

Napolitano (33) a mis en évidence lui aussi que les trisomiques 21 se caractérisaient par un défaut immunitaire dû à une atrophie thymique précoce. Une baisse des hormones thymiques peut être causée par un taux bas de zinc, ce qui est fréquent chez le trisomique 21.

Rabinowe (40) trouve chez les enfants trisomiques 21 des taux de cellules T3G5⁺ identiques à ceux trouvés dans la population normale âgée de 50 à 70 ans. Ainsi la présence de cellules T activées et de cellules T vieillissantes, prédisposerait les trisomiques 21 à l'auto-immunité contre certains organes et au vieillissement (ce qui expliquerait pourquoi on retrouve chez le trisomique 21 des lésions cérébrales identiques à celles trouvées dans la maladie d'Alzheimer).

Les cellules T Ia connues pour être augmentées dans les états d'hyperimmunité (responsable de diabète de type I, de maladie d'Addison), sont retrouvées à des taux anormalement élevés chez 27% des trisomiques 21.

4.5.- RELATIONS ENTRE LES PROBLEMES THYROÏDIENS, LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES ET LA TRISOMIE 21

Les modifications de la fonction immunitaire sont souvent expliquées par un chromosome 21 altéré (39). Le chromosome 21 contient des gènes qui codent pour un certain nombre de protéines qui ont un rôle essentiel dans l'élaboration de la réponse immunitaire.

Un gène ou plusieurs situés sur le chromosome 21 joueraient un rôle (35) dans le développement de maladies thyroïdiennes auto-immunes.

La trisomie 21 qui est un syndrome génétique est souvent associée à un certain nombre de pathologies liées à des gènes situés sur la partie distale du chromosome 21 (40). Ces gènes comprennent entre autre un oncogène peut être responsable de leucémies, un gène en relation avec une forme de maladie d'Alzheimer, et deux gènes récepteurs à l'interféron.

Les maladies thyroïdiennes maternelles pourraient prédisposer à la survenue d'anomalies chromosomiques chez le fœtus (39), mais dans l'étude de Thorpe, la concentration de TSH, T3, T4 libres chez les femmes porteuses de fœtus trisomique 21 n'est pas sensiblement différente de celles des femmes dont le fœtus n'a pas d'anomalie chromosomique.

4.6.- CROISSANCE CHEZ LES ENFANTS TRISOMIQUES 21 PRESENTANT DES TROUBLES DE LA FONCTION THYROÏDIENNE

Une élévation transitoire de TSH est nuisible au développement de l'enfant (60). Les enfants de moins de 4 ans dont les taux de TSH sont les plus élevés, sont ceux qui auront un retard de croissance le plus marqué, et ceci que T4 soit normale ou augmentée. Le score des possibilités intellectuelles des trisomiques 21 est plus élevé chez ceux qui ont une fonction thyroïdienne normale par rapport à ceux qui ont une TSH élevée même si les taux de T3 et de T4 sont normaux (2).

Les dysfonctions thyroïdiennes (qui s'expriment souvent par un taux élevé de TSH) sont souvent associées à un retard de croissance chez les enfants trisomiques 21 de moins de 4 ans (2, 42, 45, 48, 49, 51, 60,). Le retard de croissance touche tous les paramètres (périmètre crânien, poids, taille). Le retard de l'âge osseux est quelque fois très marqué.

Dans l'étude de Stoll (51) l'âge osseux est retardé chez 19 des 60 trisomiques étudiés et parfois de façon très marquée : un enfant trisomique 21 de 14 mois avait un âge osseux de 2 mois, un autre de 35 mois avait un âge osseux de 12 mois et un autre de 6 ans un âge osseux de 4 ans. Deux enfants avaient une avance de l'âge osseux.

L'âge osseux est donc en retard par rapport à l'âge chronologique chez beaucoup d'auteurs, chez un tiers des enfants trisomiques 21 environ. Ce retard de l'âge osseux qui est constant dans l'hypothyroïdie est un élément de plus pour pouvoir affirmer que le fonctionnement thyroïdien des enfants trisomiques 21 n'est pas normal. Dans l'étude de Selikowitz (48), la croissance et la fonction intellectuelle des enfants trisomiques 21 avec une hypothyroïdie compensée sont identiques à ceux dont la fonction thyroïdienne est normale.

On ne sait pas pourquoi les hypothyroïdiens ont un problème pour grandir. Les hormones thyroïdiennes sont essentielles à une croissance normale, elles agissent sur l'hypophyse en augmentant la synthèse de GH (42). Sur les animaux on a pu prouver que les hormones thyroïdiennes avaient une action directe sur la croissance du squelette. Les hormones thyroïdiennes accélèrent le développement des dents et leur éruption (42).

On a décrit un manque de facteur de croissance chez les trisomiques 21 (42, 49) responsable du retard de croissance. Il existe peut être également une baisse de l'action de l'hormone de croissance quand les hormones thyroïdiennes sont absentes (49).

La petite taille est une caractéristique de la trisomie 21 et quand on note en plus une baisse de la courbe de croissance, c'est souvent un signe de pathologie associée (42).

Un traitement substitutif chez les enfants avec un déficit en TSH a montré une accélération de la croissance pendant le traitement.

4.7.- LES PATHOLOGIES ASSOCIEES

4.7.1.- D'origine auto-immune

Les patients atteints de trisomie 21 ont une tendance connue à développer des maladies auto-immunes (3, 41) autre que la thyroïdite tel que le diabète de type I, l'anémie pernicieuse, l'alopécie (10, 46), vitiligo (28), maladie d'Addison (45), hépatite active chronique (3, 44).

Ainsi Radetti (41) a décrit le cas d'un enfant trisomique 21 qui a développé à 8 ans un diabète sucré et à 17 ans une hypothyroïdie avec un tableau de mixoedème mis sur le compte d'une origine auto-immune. On n'a pas retrouvé d'anticorps anti-thyroïdien mais un HLA Dr5 qui est souvent retrouvé dans la thyroïdite de Hashimoto. On a également retrouvé un auto anticorps anti-paroigastrique mais la biopsie n'a montré qu'une gastrite superficielle.

Il existe une fréquence augmentée de désordre thyroïdien autoimmun chez le patient diabétique insulino-dépendant et vice-versa (44). Il existe également une association fréquente diabète type I et maladie coeliaque. Ainsi on a décrit une jeune fille trisomique 21 de 17 ans qui avait une maladie coeliaque et diabète de type I ; son HLA était A3, A9, B8, B15, Dr3, Dr5. On a pu noter une association fréquente entre l'allele Dr3 et des maladies endocriniennes auto-immunes et de maladie coeliaque. L'association B8, B15 augmente le risque de développer un diabète ou une maladie coeliaque, encore plus que si un seul est présent.

On a décrit une triade unique (3) trisomie 21, hyperthyroïdie auto-immune et hypoparathyroïdie chez une fillette de 13 ans HLA, Dr7, Dr1, mais B13, B15 et Dr3 négatifs. Les anticorps anti-surrénal, anti-ilot de langhérens, anti-paroi gastrique étaient négatifs. Des signes évidents de pathologie thyroïdienne auto-immune existaient chez l'enfant, l'apparition simultanée de l'hypoparathyroïdie est inexplicable. Il s'agit probablement d'une origine auto-immune, mais ne pouvant pas détecter d'auto anticorps anti-parathyroïde, cette hypothèse n'est pas affirmée.

De nombreux cas d'alopecie (46) ont été décrits chez les trisomiques 21. Le traitement par vitamines B et C n'avait aucun effet, par contre comme on avait constaté une élévation minimale de TSH concomitante à l'alopecie, un traitement substitutif a été instauré et on a constaté une repousse des cheveux.

4.7.2.- La maladie d'Alzheimer

Beaucoup de trisomiques 21 ont des signes caractéristiques de maladie d'Alzheimer (2, 37) à l'autopsie. Dans la population générale les dysfonctions thyroïdiennes sont un facteur de risque important pour développer une maladie d'Alzheimer (37).

La maladie d'Alzheimer est associée à des modifications caractéristiques histopathologiques et neurochimiques comme une baisse de l'activité de la noradrénaline, de l'acetylcholine transférase et de la somatostatine (2). Les neurotransmetteurs jouent un rôle dans la régulation de la sécrétion des hormones hypophysaires.

Ainsi dans la maladie d'Alzheimer on constate souvent une augmentation de TSH avec un taux de T3, T4 normal dûe à la baisse de la somatostatine qui inhibe normalement la TSH; de même la GF augmente par baisse de la somatostatine.

Chez tous les trisomiques 21 de plus de 40 ans, on retrouve les mêmes modifications histopathologiques retrouvées dans la maladie d'Alzheimer. Les trisomiques 21 sont donc particulièrement sensibles pour développer une démence présénile qui ressemble beaucoup à une maladie d'Alzheimer.

4.7.3.- Epanchement péricardique

L'épanchement péricardique est assez fréquent chez les adultes hypothyroïdiens (30%), il est beaucoup plus rare chez les enfants. Chez les enfants trisomiques 21, on a constaté de nombreux cas d'épanchement péricardique (20, 50, 57, 58) voire même exceptionnellement de tamponnade.

Cet épanchement dans tous les cas étudiés a régressé avec un traitement substitutif par T4, alors que son drainage a toujours été suivi d'une récurrence. Donc devant tout enfant trisomique 21, sans pathologie cardiaque associée, et qui présente une dyspnée, il faut toujours suspecter une hypothyroïdie décompensée et un épanchement péricardique.

4.7.4.- Problèmes ophtalmologiques

On a remarqué chez la femme trisomique 21 un déficit assez fréquent en vitamine A, responsable d'ulcère de cornée (59). L'hypothyroïdie secondaire à la thyroïdite auto-immune fréquente chez la femme trisomique 21 peut être un diagnostic également possible d'ophtalmopathie responsable de rougeurs, douleurs oculaires bilatérales, gonflements, ulcères cornéens, cécité.

4.7.5.- Troubles du métabolisme du zinc

On a remarqué l'existence d'un trouble du métabolisme du zinc dans les dysfonctions thyroïdiennes (33). Les patients trisomiques 21 ont donc une incidence élevée d'hypothyroïdie, de désordre immunologique, d'atteinte du thymus et des taux sériques de zinc bas. Une déficience en zinc serait une cause d'hypothyroïdie infraclinique chez le trisomique 21, par interférence avec la fonction hypophysaire, entraînant une baisse de la TSH et donc des hormones thyroïdiennes. Une étude en 1990 a montré que 30% des trisomiques 21 avaient une hypothyroïdie infraclinique et que chez 17 de ces patients, après administration orale de sulfate de zinc il y avait une réduction de T3 libre ; chez 9 de ces patients on a noté une amélioration de la fonction thyroïdienne. Tous les patients traités ont eu une amélioration de leur capacité intellectuelle et une accélération de leur croissance.

4.8.- FONCTION THYROÏDIENNE CHEZ LES PARENTS DE PATIENTS TRISOMIQUES 21

Certains auteurs comme Dinani, Baxter, Sare (12), Loudon (28) ont trouvé une augmentation des troubles thyroïdiens chez les parents de trisomique 21 avec entre autre une augmentation du taux d'auto-anticorps. Mais l'étude de Pozzan en 1990 sur 73 parents étudiés ne trouva qu'un seul cas d'hypothyroïdie et des auto-anticorps anti-thyroïdiens chez 8% des parents (une étude générale sur la région de Vénétó retrouvait des auto anticorps chez 7% des individus).

4.9.- DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DE L'HYPOTHYROÏDIE CHEZ LE TRISOMIQUE 21

Tous les auteurs sont unanimes pour admettre qu'un diagnostic précoce de l'hypothyroïdie et donc la mise en route d'une traitement sans délai permettent d'éviter des complications majeures telle la tamponnade cardiaque (20, 50). Un diagnostic clinique d'hypothyroïdie chez un enfant trisomique 21 est très difficile (3, 6, 12, 24, 31, 32, 45, 56, 57, 60), les patients n'étant pas capables de commniquer leurs symptômes (16), beaucoup de signes étant en commun comme la peau sèche, la langue protruse, le faciès hébété (20), et un retard de croissance chez l'adolescent n'est pas évident à remarquer chez le trisomique 21 souvent obèse et court (20).

Il est donc indispensable de réaliser des tests thyroïdiens régulièrement. Même si les premiers tests à la naissance sont négatifs, il faut les recontrôler tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans. La médecine préventive joue un rôle essentiel (50) dans le bon développement de l'enfant trisomique 21. La relation entre une baisse de QI et l'hypothyroïdie est bien reconnue chez le trisomique 21 (16). Ne pas traiter les troubles thyroïdiens peut avoir de grosses conséquences sur le développement ultérieur des trisomiques 21 qui peuvent perdre encore de leur capacité intellectuelle.

Pushel (39) sur 151 patients trisomiques 21 prouve que l'atteinte intellectuelle de ceux qui ont une concentration anormale de TSH et de thyroxine est beaucoup plus profonde que ceux qui ont une fonction thyroïdienne normale ou seulement une concentration anormalement élevée de TSH.

L'intérêt d'un traitement adapté est reconnu par tous (6, 10, 15,).

Thorpe (39) pense qu'une hypothyroïdie intra-utérine précoce peut être la cause de dommages irréversibles et être responsable de déficience mentale rencontrée chez les enfants porteurs d'anomalies chromosomiques ainsi la supplémentation intra-utérine d'hormones pourrait diminuer le développement de troubles neurologiques.

Tout enfant trisomique 21 avec un taux d'hormones thyroïdiennes bas confirmé sur plusieurs tests (15) doit avoir un traitement substitutif le plus rapidement possible car une baisse même transitoire des hormones thyroïdiennes a un rôle énorme sur le développement mental pendant la vie immédiate post-natale (un enfant traité tardivement à partir du 27ème jour aura des scores moins bons aux différents tests passés à l'âge de 36 mois qu'un enfant traité plus précocément).

Pour Fort (15) tous les trisomiques 21 avec une hypothyroïdie congénitale persistante doivent être traités par L thyroxine. Tout enfant trisomique 21 avec une T4 basse inférieure à 8,5 ug/dl sur les différents tests, avec ou sans élévation de TSH, doit être traité jusqu'à 3 ans, le problème étant réévalué ensuite. On peut également donner un traitement aux enfants qui ont un taux de TSH élevé mais un taux de T4 normal, tant qu'il y a un risque de décompensation, c'est à dire pendant les 3 premières années.

On a déjà vu le rôle bénéfique du traitement substitutif thyroïdien dans la guérison de l'alopecie (3, 36) même si biologiquement il était limite de traiter et dans la guérison de l'épanchement péricardique (58).

Mais une supplémentation en hormones thyroïdiennes, de façon empirique, dans la trisomie 21, sans qu'il ne soit mis en évidence d'anomalies biochimiques du fonctionnement thyroïdien n'a pas prouvé ses résultats sur le fonctionnement mental (49); un traitement donné à tort peut également entraîner une craniosténose (6).

CONCLUSION

Malgré la possibilité d'un dépistage néonatal qui doit devenir encore plus performant dans les années futures, la trisomie 21 représente une naissance sur sept cents.

Cette maladie est génératrice d'un handicap mental sévère et n'est pas accessible à un traitement efficace.

Plus que tout autre enfant, le trisomique 21 sera particulièrement exposé à certaines affections et maladies qui nuiront gravement à son développement normal, physique et intellectuel. En particulier il présentera souvent des troubles thyroïdiens dont le plus fréquent est l'hypothyroïdie compensée. Ces thyroépathies peuvent altérer gravement sa santé et son intellect.

Le traitement de ces dysthyroïdies est bien codifié et donne de bons résultats, mais les manifestations cliniques évocatrices de l'hypothyroïdie congénitale ne sont pas toujours évidentes à reconnaître de façon précoce chez l'enfant trisomique 21. Avant le dépistage le diagnostic était souvent fait avec plusieurs semaines de retard, il en résultait un pronostic mental médiocre. Il est donc indispensable de réaliser un dépistage systématique à la naissance pour tous les enfants et ensuite les enfants trisomiques 21 devront subir régulièrement des tests d'évaluation de la fonction thyroïdienne.

Les enfants trisomique 21 sont des sujets particulièrement fragiles qu'il convient de protéger et pour lesquels la médecine préventive doit jouer un rôle essentiel.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

Cette bibliographie reprend toutes les références consultées pour ce travail, y compris celles qui n'ont pas été citées dans le texte.

- 1 - ALLANIC - H ; GUILHEM - I
Hyperthyroïdie
Revue du Praticien (Paris) - 1995 - 45, 1281 - 1286
- 2 - BHAUMIK - S ; COLLACOTT - R A ; GARRICK - P ;
MITCHELL - C
Effect of thyroid stimulating hormone on adaptive behaviour in Down's syndrome
J-Men-Defic-Res . 1991 Dec ; 35 (Pt 6) : 512 - 520
- 3 - BLUMBERG - D ; AVRUSKIN - T
Down's syndrome autoimmune hyperthyroidism, and hypoparathyroidism : a unique triad
Am-J-Dis-Child . 1987 nov ; 141 (11) : 1149
- 4 - CARMENA - DIAZ - S ; DE - MIGUEL - Y - MANZANO - B ;
DIAZ - TIRADO - C ; CUADRADO - SANGUINO - F
Down's syndrome and changes in thyroid function
Aten-Primaria . 1993 Apr 30 ; 11 (7) : 376 - 377
- 5 - CHANOINE - JP ; TOPPET
Détermination of thyroid volume
EUR J Pédiatr, 1991, 150, 395 - 399
- 6 - COLEMAN - M ; ABBASSI - V
Down's syndrome and hypothyroidism : coincidence or consequence ? [letter]
Lancet . 1984 Mar 10 ; 1 (8376) : 569
- 7 - COLOMBO - M L ; BONA - G ; QUAGLIA - P ; ZAFFARONI - M ;
MAINA - D ; LUOTTI - D
Thyroid function in children with Down's syndrome
Minerva-Pediatr . 1992 Jan - Feb ; 44 (1-2) : 11 - 16

- 8 - CRISCUOLO - T ; PERRONE - L ; SINISI - AA ;
BELLASTELLA - A ; FAGGIANO - M
Subclinical hypothyroidism in children with Down's syndrome.
Minerva-Endocrinol . 1986 Jul - Sep ; 11 53° : 169 - 171
- 9 - CUILLERET - M
Trisomie 21 : Aides et conseils
Abrégés - Masson - 1992
- 10 - CUTLER - A T ; BENEZRA - OBEITER - R ; BRINK - S J
Thyroid function in young children with Down syndrome
Am-J-Dis-Child . 1986 May ; 140 (5) : 479 - 483
- 11 - DIEZ - JARILLA - J L ; GARCIA - DIEZ - L C ; GARCIA -
IGLESIAS - C ; LUNA - RODRIGO - G ; DE - CASTRO - DEL -
POZO - S
Hyperthyroidism, Down's syndrome and ferropenic anemia.
Rev-Clin-Esp . 1984 Sep 30 ; 174 (6) : 263 - 265
- 12 - DINANI - S ; CARPENTER - S
Down's syndrome and thyroid disorder.
J-Ment-Defic-Res . 1990 Apr ; 34 (Pt 2) : 187 - 193
- 13 - EVENHUIS - H M
Frequently occurring but little recognized disorders in adults with Down's syndrome
Ned-Tijdschr-Geneskd . 1991 Aug 31 ; 135 (35) : 1581 - 1584
- 14 - FELIZ - DE - VARGAS - PASTOR - J ; GARCIA - JIMENEZ - I ;
GARCIA - LOPEZ - P ; SANCHEZ - MIRAMON - F ; BONE -
CALVO - J ; BALDELLOU - VAZQUEZ - A
Autoimmune thyroiditis diagnosed while studying pericardial effusion in a Down
syndrome patient
An-Esp-Pediatr . 1993 Jan ; 38 (1) : 68 - 70
- 15 - FORT - P ; LIFSHITZ - F ; BELLISARIO - R ; DAVIS - J ;
LANES - R ; PUGLIESE - M ; RICHMAN - R ; POST - E M ;
DAVID - R
Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome
J-Pediatr . 1984 Apr ; 104 (4) : 545 - 549

- 16 - FRIEDMAN - D L ; KASTNER - T ; POND - W S ; O'BRIEN - D R
Thyroid dysfunction in individuals with Down syndrome.
Arch-Intern-Med . 1989 Sep ; 149 (9) : 1990 - 1993
- 17 - GIAMPALMO - A
Evidence of pathology in the history of the representational arts
Pathologica . 1992 Jan - Feb ; 84 (1089) : 1 - 24
- 18 - HALL - K ; SARA - V R
Somatomedin levels in childhood, adolescence and adult life.
Clin-Endocrinol-Metab . 1984 Mar ; 13 (1) : 91 - 112
- 19 - HASSOLD - T J ; JACOBS - P A
Trisomy in man.
Annu-Rev-Genet . 1984 ; 18 : 69 - 97
- 20 - HEYDARIAN - M ; KELLY - P J
Radiological case of the month . Cardiac tumpomade heralding hypophyroidism in
Down's syndrome
Am-J-Dis-Child . 1987 Jun ; 141 (6) : 641 - 642
- 21 - HOEKSTRA - E O ; VELDHUIZEN - A G ;
VAN - AALDEREN - W M
Down syndrome, epiphysiolysis of the femoral head and hypothyroidism : a wellknown
association ?
Med-Tijdschr-Geneskd . 1988 Dec 17 ; 132 (51) : 2330 - 2332
- 22 - HSIANG - Y H ; BERKOVITZ - G D ; BLAND - G L ;
MIGEON - C J ; WARREN - A C
Gonadal function in patients with down syndrome.
Am-J-Med-Genet . 1987 Jun ; 27 (2) : 449 - 458
- 23 - KENNEDY - R L ; JONES - T H ; CUCKLE - H S
Down's syndrome and the thyroid .
Clin-Endocrinol-Oxf . 1992 Dec ; 37 (6) : 471 - 476
- 24 - KINNEL - H G ; GIBBS - N ; TEALE - J D ; SMITH - J
Thyroid dysfunction in institutionalised Down's syndrome adults
Psychol-Med . 1987 May ; 17 (2) : 387 - 392

- 25 - KOHEN - D ; WISE - P H
Autoantibodies in Down's syndrome [letter ; comment]
Lancet . 1992 Aug 15 ; 340 (8816) : 430
- 26 - LEGER - J ; CZERNICHOW - P
L'hypophyse
EMC - 4107 - D¹⁰, 10 - 1990 - Page 2, Page 3
- 27 - LOPEZ - GAVILANEZ - E ; HERRERA - POMBO - J L
Hyperthyroidism and Down's syndrome (letter)
Rev-Clin-Esp . 1992 Feb ; 190 (2) : 99
- 28 - LOUDON - M M ; DAY - R E ; DUKE - E M
Thyroid dysfunction in Down's syndrome.
Arch-Dis-Child . 1985 Dec ; 60 (12) : 1149 - 1151
- 29 - LOWERY - R C Jr ; SYPHAX - B S
Hypothyroidism [letter]
J-Natl-Med-Assoc . 1986 Aug ; 78 (8) : 715
- 30 - LUGHETTI - L ; CASSARO - F ; DE - FANTI - A ; VANELLI - M
OTTAVIANI - A
Autoimmun endocrinopathies and Down's syndrome : a case report
Pediatri-Med-Chir . 1993 Mar Apr ; 15 (2) : 207 - 208
- 31 - MANI - C
Hypothyroidism in Down's syndrome .
Br-J-Psychiatry . 1988 Jul ; 153 : 102 - 104
- 32 - MITCHELL - C ; BLACHFORD - J ; CARLYLE - M J ;
CLARSON - C
Hypothyroidism in patients with Down syndrome [letter]
Arch-Pediatr-Adolesc-Med . 1994 Apr ; 148 (4) : 441 - 442
- 33 - NAPOLITANO - G ; PALKA - G ; LIO - S ; BUCCI - I ;
DE -REMIGIS - P ; STUPPIA - L . MONACO -F
Is zinc deficiency a cause of subclinical hypothyroidism in Down syndrome ?
Ann-Genet . 1990 ; 33 (1) : 9 - 15

- 34 - NIBHANUPUDY - J R ; STREETER - O E Jr ; KING - G C ;
 MAHAN - J ; TALLEY - G ; LANDER - C ; ASHAYERI - E
 Treatment of a Down's syndrome patient for hyperthyroidism with radioactive iodine.
 J-Natl-Med-Assoc . 1986 Feb ; 78 (2) : 139, 142 - 143
- 35 - NICHOLSON - L B ; WONG - F S ; EWINS - D L ; BUTLER - J ;
 HOLLAND A ; DEMAINE - A G ; MC GREGORE - A M
 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 - 383
- 36 - PATEL - F
 Diabetic death bed : post-mortem determination of hypoglycaemia
 Med-Sci-Law . 1994 Jan ; 34 (1) : 84 - 87
- 37 - PERCY - M E ; DALTON - A J ; MARKOVIC - V D ; CRAPPER -
 McLACHLAN - D R ; GERA - E ; HUMMEL - J T ; RUSK - A C ;
 SOMERVILLE - M J ; ANDREWS - D F ; WALFISH - P G
 Autoimmune thyroiditis associated with mild "subclinical" hypothyroidism in adults with
 Down syndrome : a comparison of patients with and without manifestations of Alzheimer
 disease.
 Am-J-Med-Genet . 1990 Jun ; 36 (2) : 148 - 154
- 38 - POZZAN - G B ; RIGON - F ; GIRELLI - M E ; RUBELLO - D ;
 BUSNARDO B ; BACCICHETTI - C
 Thyroid function in patients with Down syndrome : preliminary results from non-
 institutionalized patients in the Veneto region.
 Am-J-Med-Genet-Suppl . 1990 ; 7 : 57 - 58
- 39 - PRASHER - V P ; CORBETT - J A
 Thyroid function in fetuses with chromosomal abnormalities [letter]
 BMJ . 1991 May 11 ; 302 (6785) : 1151 - 1152
- 40 - RABINOWE - S L ; RUBIN - I L ; GEORGE - K L ; ADRI - M N ;
 EISENBARTH - G S
 Trisomy 21 (Down's syndrome) : autoimmunity, aging and monoclonal antibody -
 defined T - cell abnormalities.
 J-Autoimmun . 1989 Feb ; 2 (1) : 25 - 30

- 41 - RADETTI - G ; DREI - F ; BETTERLE - C ; MENGARDA - G
Down's syndrome, hypothyroidism and insulin - dependent diabetes mellites.
Helv-Paediatr-Acta . 1986 Oct ; 41 (4) : 377 - 380
- 42 - REULAND - BOSMA - W ; DIBBETS - J M
Mandibular and dental development subsequent to thyroid therapy in a boy with Down syndrome : report of case .
ASDC-J-Dent-Child . 1991 Jan - Feb ; 58 (1) : 64 - 68
- 43 - ROCHICCIOLI - P ; DUTAU - G ; SABLAYROLLES - B
Pathologie de la glande thyroïdienne chez l'enfant
EMC - 4105 - A¹⁰, 9 - 1983
- 44 - RUCH - W ; SCHURMANN -K ; GORDON - P ;
BURGIN - WOLFF - A ; GIRARD - J
Coexistent coeliac disease, Graves' disease and diabetes mellitus type 1 in a patient with Down syndrome.
Eur-J-Pediatr . 1985 May ; 144 (1) : 89 - 90
- 45 - SCHINDLER - A M
Hypothyroidism in a child with Down syndrome.
Hosp-Pract-Off-Ed . 1989 Mar 15 ; 24 (3) : 227, 231 - 232
- 46 - SCOTSON - J
A patient with Down's syndrome, mild hypothyroidism and alopecia.
Practitioner . 1989 Feb 8 ; 233 (1462) : 121
- 47 - SCRIVER - C R
Population screening : report of a workshop.
Prog-Clin-Biol-Res . 1985 ; 163B : 89 - 152
- 48 - SELIKOWITZ - M
A five-year longitudinal study of thyroid function in children with Down syndrome
D-Med-Child-Neurol . 1993 May ; 35 (5) : 396 - 401
- 49 - SHARAV - T ; COLLINS - R M Jr ; BAAB - P J
Growth studies in infants and children with Down's syndrome and elevated levels of thyrotropin.
Am-J-Dis-Child . 1988 Dec ; 142 (12) : 1302 - 1306

- 50 - SMITH - D S
Hypothyroidism in children with Down's syndrome
Am-J-Dis-Child . 1988 Feb ; 142 (2) : 127
- 51 - STOLL - C ; ALEMBIK - Y ; DOTT - B ; FINCK - S
Anomalies in thyroid function in children with trisomy 21.
J-Genet-Hum . 1989 Dec ; 37 (4-5) : 389 - 393
- 52 - TAILLEMITE - JL
Aberration chromosomique constitutionnelle
EMC (Paris, France), Pédiatrie - 4002 - T³⁰, 9 - 1995 - 14 p
- 53 - TAMBYAH - P A ; CHEAH - J S
Hyperthyroidism and Down syndrome
Ann-Acad-Med-Singapore . 1993 jul ; 22 (4) : 603 - 605
- 54 - TIROSH - E ; TAUB - Y ; SCHER - A ; JAFFE - M ;
HOCHBERG - Z
Short - term efficacy of thyroid hormone supplementation for patients with Down syndrome and low-borderline thyroid function.
Am-J-Ment-Retard . 1989 May ; 93 (6) 652 - 656
- 55 - VIDAILHET - M
Prénatal and postnatal diagnosis (trisomy 21 phénylketonuria, hypothyroidism) .
Méthods, indications, légal and ethical aspects.
Rev - Prat . 1994 may 1 ; 44 (9) : 1241 - 1248
- 56 - VLADUTIU - A O ; CHUN - T C ; VICTOR - A ; GIENAU - L ;
BANNERMAN - R M
Down's syndrome and hypothyroidism : a role for thyroid autoimmunity ? [letter]
Lancet . 1984 Jun 23 ; 1 (8391) : 1416
- 57 - WERDER - E A ; TORRESANI - T . NAVRATIL - F ;
ARBENZ - U ; EIHOLZER - U ; PELET - B ; BURRI - M ;
SCHWARZENBACH - P ; HUNZIKER - U
Pericardial effusion as a sign of acquired hypothyroidism in children with Down syndrome
Eur-J-Pediatr . 1993 May ; 152 (5) : 397 - 398

- 58 - WILLIAMS - L H ; JAYATUNGA - R ; SCOTT - O
Massive pericardial effusion in a hypothyroid child.
Br-Heart-J . 1984 Feb ; 51 (2) : 231 - 232
- 59 - ZELMANOVOTZ - F ; GROSS - J L
Clinical problem - solving : remembering the ABC's [letter]
N-Engl-J-Med . 1994 aug 25 ; 331 (8) : 551
- 60 - ZORI - R T ; SCHATZ - D A ; OSTRER - H ; WILLIAMS - C A ;
SPILLAR - R ; RILEY - W J
Relationship of autoimmunity to thyroid dysfunction in children and adults with Down
syndrome.
Am-J-Med-Genet-Suppl 1990 ; 7 : 238 - 241

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	
CHAPITRE 1 : CAS CLINIQUE	10
1.1.- Damien D	10
1.2.- Christophe F	13
1.3.- Estelle R	15
CHAPITRE 2 : TRISOMIE 21	17
2.1.- GENERALITES	17
2.2.- SIGNES CLINIQUES	17
2.2.1.- Signes généraux	18
2.2.2.- Syndrome dysmorphique	18
2.2.2.1.- Crânio-facial	18
2.2.2.2.- Thoraco-abdominal	19
2.2.2.3.- Membres	19
2.2.3.- Malformations viscérales	19
2.2.3.1.- Cardiaque	19
2.2.3.2.- Digestive	20
2.2.3.3.- Urinaire	20
2.2.4.- Encéphalopathie et troubles neuro-psychiques	20
2.2.5.- Fonction gonadique	20
2.2.6.- Evolution	21
2.2.6.1.- L'hypotonie	21
2.2.6.2.- Le développement staturo-pondéral	21
2.2.6.3.- Le syndrome dysmorphique	21
2.2.6.4.- Le retard intellectuel	21
2.2.6.5.- La mortalité	21
2.2.7.- Troubles immunologiques	22
2.2.8.- Troubles de la régulation glycémique	22
2.3.- DIAGNOSTIC CHROMOSOMIQUE, LES 3 FORMES DE TRISOMIE 21	23
2.3.1.- Rappel	23
2.3.1.1.- Le chromosome	23
2.3.1.1.1.- Définition	23
2.3.1.1.2.- Phase d'étude	23
2.3.1.1.3.- Aspect du chromosome au microscope électronique	23
2.3.1.2.- Le caryotype humaine	25
2.3.1.2.1.- Matériel d'étude	25
2.3.1.2.2.- Technique de marquage des chromosomes	25
2.3.1.2.3.- Réalisation du caryotype	26
2.3.1.2.4.- Description du caryotype normal	26
2.3.1.3.- La méiose normale	27
2.3.2.- La trisomie 21 libre	28
2.3.2.1.- Le caryotype	28
2.3.2.2.- Le mécanisme	28
2.3.2.3.- Facteurs de risques	30
2.3.2.4.- La prévention	30
2.3.3.- La trisomie 21 en mosaïque	30
2.3.3.1.- Le caryotype	30
2.3.3.2.- Le mécanisme	31
2.3.3.3.- Facteurs de risques	31
2.3.3.4.- Le tableau clinique	31
2.3.4.- La trisomie 21 par translocation	31
2.3.4.1.- Le caryotype	31
2.3.4.2.- Le mécanisme	32
2.3.4.2.1.- La translocation par fusion centrique	32

2.3.4.2.2.- La translocation simple	34
2.3.4.2.3.- La translocation réciproque	35
2.3.4.3.- Les facteurs de risque	38
2.3.4.4.- La prévention	38
2.3.4.5.- Le tableau clinique	38
2.3.5.- La trisomie partielle 21	38
2.4.- INDICATIONS A LA REALISATION D'UN CARYOTYPE	39
2.4.1.- Diagnostic prénatal	39
2.4.1.1.- Les indications	39
2.4.1.2.- Les méthodes du diagnostic prénatal	40
2.4.2.- Le diagnostic post-natal	41
2.5.- L'ANNONCE DU DIAGNOSTIC MEDICAL	41
2.6.- ASPECT JURIDIQUE	41
 CHAPITRE 3 : LA THYROÏDE ET SA PATHOLOGIE	 42
3.1.- LA GLANDE THYROÏDE	42
3.1.1.- Situation	42
3.1.2.- Anatomie	42
3.1.2.1.- Aspect macroscopique	42
3.1.2.2.- Aspect microscopique	42
3.1.2.2.1.- Microscopie optique	42
3.1.2.2.2.- Microscopie électronique	44
3.1.3.- L'embryologie	45
3.1.3.1.- Morphogénèse	45
3.1.3.1.1.- Les ébauches thyroïdiennes	45
3.1.3.1.2.- La thyroïde définitive	47
3.1.3.2.- Histogénèse	47
3.1.3.2.1.- Le stade précolloïde	47
3.1.3.2.2.- Le stade colloïde	47
3.1.3.2.3.- Le stade folliculaire	47
3.2.- LES HORMONES THYROÏDIENNES	48
3.2.1.- La synthèse hormonale et la sécrétion des hormones dans le sang chez l'enfant et l'adulte	48
3.2.1.1.- Les substrats	48
3.2.1.2.- Les différentes étapes de la synthèse hormonale	50
3.2.1.2.1.- La constitution d'un pool iodé intra-thyroïdien	51
3.2.1.2.2.- Oxydation des iodures en iodes minérales	51
3.2.1.2.3.- Formation des iodotyrosines	51
3.2.1.2.4.- Formation des iodothyronines	53
3.2.1.2.5.- Stockage de la thyroglobuline	54
3.2.1.2.6.- Hydrolyse de la thyroglobuline	54
3.2.1.2.7.- Destruction des iodotyrosines	55
3.2.1.3.- La sécrétion thyroïdienne	55
3.2.2.- Les hormones thyroïdiennes circulantes	56
3.2.2.1.- Formules chimiques	57
3.2.2.2.- Taux des hormones thyroïdiennes en fonction de l'âge	58
3.2.2.3.- Les protéines vectrices	59
3.2.2.3.1.- La TBG	59
3.2.2.3.2.- La TBPA	60
3.2.2.3.3.- L'albumine	61
3.2.2.3.4.- Les lipoprotéines	61
3.2.2.4.- La fraction liée des hormones	61
3.2.2.5.- La fraction libre des hormones	62
3.2.2.6.- Le rôle des hormones thyroïdiennes	62
3.2.2.6.1.- Modalités d'action	62
3.2.2.6.2.- Action des hormones thyroïdiennes	65
3.2.2.6.3.- Effets des hormones thyroïdiennes	66
3.2.3.- La régulation de l'activité thyroïdienne	68
3.2.3.1.- Axe hypothalamohypophysothyroïdien	69

3.2.3.1.1.- La sécrétion hypothalamique de TRH	69
3.2.3.1.2.- La sécrétion hypophysaire de TSH	69
3.2.3.1.3.- La régulation de l'axe hypothalamohypophysiothyroïdien	70
3.2.3.2.- La régulation autonome	72
3.2.3.2.1.- Au niveau de la captation de l'iodure plasmatique	72
3.2.3.2.2.- Au niveau de la synthèse hormonale	72
3.2.3.3.- Le rôle de ces régulations	73
3.2.4.- Physiologie thyroïdienne pendant la période périnatale	73
3.2.4.1.- L'hormonogénèse foetale	74
3.3.- LES DIFFERENTES METHODES D'USAGE COURANT D'EXPLORATION DE LA THYROÏDE CHEZ L'ENFANT	77
3.3.1.- Exploration hormonale	77
3.3.1.1.- Dosage dans les conditions basales	77
3.3.1.1.1.- Les hormones thyroïdiennes circulantes	77
3.3.1.1.2.- La TSH	78
3.3.1.2.- Exploration dynamique	80
3.3.1.2.1.- Test au TRH	80
3.3.1.2.2.- Les autres épreuves dynamiques	80
3.3.2.- Exploration échographique	81
3.3.3.- Exploration isotopique	81
3.3.4.- Indications	83
3.3.4.1.- Le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie	83
3.3.4.2.- Diagnostic des hypothyroïdies de l'enfant	83
3.3.4.3.- Exploration d'un goitre	83
3.3.4.4.- Exploration d'une hyperthyroïdie	83
3.4.- DYSTHYROÏDIÉS	84
3.4.1.- Hyperthyroïdie	84
3.4.1.1.- La maladie de Basedow	84
3.4.1.1.1.- Etiopathogénie	84
3.4.1.1.2.- Signes cliniques	85
3.4.1.1.3.- Examens complémentaires	86
3.4.1.1.4.- Diagnostic différentiel	87
3.4.1.1.5.- Traitement	88
3.4.1.2.- L'hyperthyroïdie néonatale	90
3.4.2.- L'insuffisance thyroïdienne de l'enfant	90
3.4.2.1.- Les grandes causes d'insuffisance thyroïdienne	90
3.4.2.1.1.- Insuffisance thyroïdienne congénitale	90
3.4.2.1.2.- Insuffisance thyroïdienne acquise	96
3.4.2.1.3.- Insuffisance thyroïdienne d'origine centrale	96
3.4.2.2.- Le traitement	97
3.4.2.2.1.- Les produits	97
3.4.2.2.2.- Modalités pratiques	97
3.4.3.- Pronostic et résultats	98
CHAPITRE 4 : TROUBLES DE LA FONCTION THYROÏDIENNE CHEZ L'ENFANT TRISOMIQUE 21	100
4.1.- MATÉRIELS, MÉTHODES	100
4.2.- QUELQUES ÉTUDES	101
4.3.- ÉTIOPATHOGENIE DES TROUBLES THYROÏDIENS	105
4.4.- LA FONCTION IMMUNITAIRE CHEZ LES TRISOMIQUES 21	110
4.5.- RELATIONS ENTRE LES PROBLÈMES THYROÏDIENS, LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES ET LA TRISOMIE 21	111
4.6.- CROISSANCE CHEZ LES ENFANTS TRISOMIQUES 21 PRÉSENTANT DES TROUBLES DE LA FONCTION THYROÏDIENNE	112
4.7.- LES PATHOLOGIES ASSOCIÉES	113
4.7.1.- D'origine auto-immune	113
4.7.2.- La maladie d'Alzheimer	114
4.7.3.- Épanchement péricardique	115
4.7.4.- Problèmes ophtalmologiques	115

4.7.5.- Troubles du métabolisme du zinc	116
4.8.- FONCTION THYROÏENNE CHEZ LES PARENTS DE PATIENTS TRISOMIQUES 21	116
4.9.- DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DE L'HYPOTHYROÏDIE CHEZ LE TRISOMIQUE 21	117
CONCLUSION	120
BIBLIOGRAPHIE	121

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 33

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Avec une naissance sur sept cents, la trisomie 21 est une maladie fréquente. Cette pathologie est génératrice d'un handicap mental sévère et n'est pas accessible à un traitement efficace. Les enfants trisomiques 21, particulièrement fragiles, ont tendance à développer d'autres pathologies associées tels que les dysfonctionnements thyroïdiens. Ces thyroépathies dont l'origine demeure encore inconnue nuisent gravement à la santé et au développement de l'enfant si elles ne sont pas diagnostiquées et traitées rapidement. Le diagnostic clinique précoce de ces thyroépathies est très difficile à établir chez les enfants trisomiques 21, il est donc indispensable de réaliser dès la naissance, puis régulièrement des tests d'évaluation de la fonction thyroïdienne.

MOTS CLES :

- Trisomie 21
- Mongolisme
- Troubles thyroïdiens