

Année: 2021

Thèse N°: 192

ASSOCIATION TRISOMIE 21 ET DYSTHYROÏDIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Fatiha LAAJILI

Née le 02 Septembre 1995 à Benslimane

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Trisomie 21; Hypothyroïdie infraclinique; Hypothyroïdie congénitale;
Troubles thyroïdiens auto-immuns; Hyperthyroïdie

Membres du Jury :

Monsieur Abdelali BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Président

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Rapporteur

Madame Asmae MDAGHRI ALAOUI

Professeur de Pédiatrie

Juge

Monsieur Thami BENOUACHANE

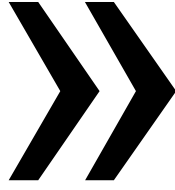
Professeur de Pédiatrie

Juge

Monsieur Hassan AIT OUAMAR

Professeur de Pédiatrie

Juge



وَإِذْ تَأَذَّنَ رَبُّكُمْ لَئِن شَكَرْتُمْ لَأَزِيدَنَّكُمْ وَلَئِن كَفَرْتُمْ إِنَّ عَذَابِي لَشَدِيدٌ ﴿٧﴾

سورة إبراهيم : الآية : 7

﴿

اللهم لك الحمد كما ينبغي لجلال
وجهك وعظيم سلطانك



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH

1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK

1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI

1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI 1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI

2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie

Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAB Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika

Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira

Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem

Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb

Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie

Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*

Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie

Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR



Dédicaces

أهدي هذا البحث الى كل طالب علم يسعى
لكسب المعرفة و تزويد رصيده المعرفي و العلم و الثقافي.

الى من ساندتني في صلاتها و دعائها
إلى من سهرت الليالي تنير دربي
الى من تشاركني افراحي و اساتي
الى نبع العطف و الحنان الى اجمل ابتسامة
في حياتي، الى ارواح امرأة في الوجود:
أمي الغالية نعيمة

إلى من علمني ان الدنيا كفاح
و سلاحها العلم و المعرفة
إلى الذي لم يبخل علي بأي شيء
الى من سعى لأجل راحتني و نجاحي
الى اعظم و أعز رجل في الكون:
أبي العزيز أحمد

الى الذين ظفرت بهم هدية من الاقدار اخوة
فعرفوا معنى الاخوة اخوتي الاحباء
: محمد، سعيد، عبد الرحيم.

إلى أخواتي العزيزات:
بشرى، خديجة، زوجة اخي حليلة.

أقدم اهداء خاص الى براعم العائلة:
ياسمين يحيى ، و. ياسين

الى صديقاتي العزيزات:
فاطمة الزهراء، منار، ريم ، لطيفة، فاطمة، أسماء، كوثر

إلى كل هؤلاء، أهدي هذا البحث المتواضع.



Remerciements

*A notre maitre et Président de thèse
Monsieur le Professeur BENTAHILA
Professeur de Pédiatrie.
A l'hôpital d'enfants de Rabat.*

*je suis sensible à l'honneur que vous me faites d'avoir accepté
de présider ce jury. je vous remercie pour votre gentillesse
et votre modestie. Veuillez trouver ici, professeur,
l'expression de mes sincères reconnaissances.*

*A Notre Maître et Rapporteur de Thèse
Monsieur le Professeur Ahmed Gaouzi
Professeur de Pédiatrie à l'hôpital d'enfants de Rabat.*

*Je vous remercie professeur pour votre confiance, votre patience,
votre disponibilité et et votre rapidité de réponse malgré l'éloignement
géographique. Veuillez croire à l'expression de ma profonde
reconnaissance et de mon grand respect.*

*A notre professeur et juge de thèse :
Monsieur le Pr. Hassan Ait Ouamar
Professeur de Pédiatrie à l'hôpital d'enfants de Rabat.*

*Vous avez honoré de votre attention ce travail en acceptant
de participer à ce jury, je souhaite vous exprimer
mon profond respect et toute ma gratitude.*

*A notre maître et juge de thèse :
Monsieur Thami BENOUACHANE,
Professeur de Pédiatrie à l'hôpital d'enfants de Rabat.*

*vous avez honoré de votre attention ce travail en acceptant
de participer à ce jury, je souhaite vous exprimer
mon profond respect et toute ma gratitude.*

A notre maître et juge de thèse :
Madame le professeur Asmaa MDAGHRI ALAOUI
Professeur de Pédiatrie
A l'hôpital des enfants de RABAT

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.
Je vous présente ma profonde et respectueuse
reconnaissance pour votre disponibilité



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

AACE	: Association américaine des endocrinologues cliniques
AAP	: American Academy of Pediatrics
Ac	: Anticorps
ADNlcT21	: ADN libre circulant dans le sang maternel du chromosome 21
AFP	: α -foetoprotéine
AIRE	: Régulateur auto-immun
AMKL	: Leucémie aiguë mégacaryoblastique
Anti-NIS	: Anti-symporteur de l'iodure
Anti-RTSH	: Anti-récepteurs de la TSH
Anti-Tg	: Anti-thyroglobuline
Anti-TPO	: Anti-thyroperoxydase
APP	: Protéine Précurseur de l'Amyloïde
APS – 1	: Syndrome polyendocrinien de type 1
ATP	: Adénosine triphosphate.
ATS	: Antithyroïdiens de synthèse
CAA	: Communication Alternative Augmentée
CN	: Clarté Nucale
DIT	: Di-iodotyrosine
DPNI	: Dépistage prénatal non invasif.
DS	: Déviation standard
ECG :	: Electrocardiogramme
EEG	: Electroencéphalogramme
ETA	: Association européenne de la thyroïde
ETT	: Echocardiographie transthoracique
F	: Fille
FT3	: T3 libre
FT4	: T4 libre
G	: Garçon
GH	: Hormone de croissance
HANDS	: Les anomalies hématologiques chez un nouveau-né trisomique.

HAS	: Haute Autorité de santé
HC	: Hypothyroïdie congénitale
HCG	: Hormone chorionique gonadotrope
HT	: Hormones thyroïdiennes
HTAP	: Hypertension artérielle pulmonaire
ICP-MS	: Spectrométrie de masse à couplage inductif
IMG	: Interruption Médicale de Grossesse
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
J	: Jour
Kg	: kilogramme
La TSH	: Thyréostimuline hormone
LCC	: Longueur CranioCaudale
LMC	: Leucémie myéloïde chronique (LMC)
MIT	: Mono-iodotyrosine
PAPP-A	: Pregnancy-Associated Plasma Protein-A
PHA	: Phytohémagglutinine
Pmol/l	: Picamol par litre
PPT21	: Personne(s) Porteuse(s) de Trisomie 21
PT21	: Porteuse(s) de Trisomie 21
QI	: Quotient Intellectuel
RAI	: Radioactif iodine
RGO	: Reflux Gastro-Œsophagien
SA	: Semaines d'aménorrhée
SAOS	: Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
SD	: Syndrome de down
T3	: Tri- iodothyronine
T4	: Tétra-iodothyronine (thyroxine)
TBG	: Thyroxine binding globuline
TBG	: Thyroxine binding globulin.
TBII	: immunoglobuline inhibitrice de la liaison de la TSH (Thyroid Binding Inhibitory Immunoglobulin).
TBPA	: Thyroxine binding Prealbumine
TDM	: Tomodensitométrie

TFT	: Test de la fonction thyroïdienne
Tg	: Thyroglobuline
TPO	: Thyroperoxydase
TRAb	: Ac anti-récepteurs TSH
TRH	: Thyrolibérine ou TSH-releasing hormone
TTR	: Transthyrétine.
uE3	: Oestriol non conjugué
VN	: Valeur normale
μUI/ml	: Micro-unité par millilitre



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURE

Figure 1: incidence de la trisomie 21 en fonction de l'âge maternel.	6
Figure 2: les étapes nécessaires pour l'établissement du caryotype.	10
Figure 3: Caryotype normal : A) 46, XX ; B) 46,XY	11
Figure 4: Caryotype d'un enfant trisomique 21.....	12
Figure 5: caractéristiques cliniques d'un enfant atteint de trisomie 21	18
Figure 6: clarté nucale normale	34
Figure 7: hyperclarté nucale	34
Figure 8: Technique d'amniocentèse	38
Figure 9: Choriocentèse abdominale	38
Figure 10: Dépistage de la Trisomie 21 depuis l'arrêté du 14 décembre 2018.	40
Figure 11: Follicule thyroïdien d'un nouveau-né (flèche verte), de taille très différente de celle observée chez les adultes	43
Figure 12: Follicules thyroïdiens évidents chez l'adulte	43
Figure 13: structure microscopique de la glande thyroïde	44
Figure14: la position du diverticule glande thyroïdien	46
Figure 15: Trajet de migration de la thyroïde.....	46
Figure 16: structure des hormones thyroïdiennes et leurs précurseurs	47
Figure 17: Désiodation de la thyroxine comme cause majeure de production de la T3 et de la rT3. .	53
Figure 18: Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	55
Figure 19: Boucle de rétroaction hypothalamo-hypophyso-thyroïdienne.....	57
Figure 20: les différents mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes.	61
Figure 21: évolution des concentrations de T3, T4, rT3 et TSH au cours de la période périnatale....	64
Figure 22: Goitre chez un enfant	87
Figure 23: Exophtalmie bilatérale	88
Figure 24: Programme de dépistage de l'hypothyroïdie congénitale au Maroc	96

Figure 25: examen de la glande thyroïde chez l'enfant	101
Figure 26: répartition selon le sexe.....	121
Figure 27: les pathologies thyroïdiennes chez nos patients.....	122
Figure 28: formes de l'hypothyroïdie chez nos patients.	123

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les critères diagnostic de Hall pour le Down Syndrome.....	17
Tableau II : présente les différentes substances décelables dans le sang maternel et utilisables comme marqueurs d'un risque accru de grossesse d'enfant trisomique :	33
Tableau III : Hormones thyroïdiennes et protéines porteuses	52
Tableau IV : Les désiodases	54
Tableau V : fourchettes de références de TSH en fonction de l'âge selon : hubner et al	62
Tableau VI : valeurs normales de FT4 et T4 selon : hubner et al	62
Tableau VII : valeurs normales de FT3 et T3 selon : hubner et al.....	63
Tableau VIII: Les facteurs responsables d'une augmentation ou d'un abaissement de la TSH.	66
Tableau IX: Limites supérieures des normes de TSH (97,5e percentile), d'après M.I. Surks	69
Tableau X: Les principales causes de variation de la concentration en TBG sont les suivantes	73
Tableau XI: Excrétion urinaire de l'iode.....	75
Tableau XII: Causes des hyperthyroïdies de l'enfant.....	84
Tableau XIII: Signes oculaires de la maladie de Basedow de l'enfant d'après Zimmerman et al.....	88
Tableau XIV: Principales causes de l'hypothyroïdie congénitale.....	94
Tableau XV: Principales causes de l'hypothyroïdie acquise.	99
Tableau XVI: Classification du goitre selon l'Organisation mondiale de la santé	102
Tableau XVII: TFT recommandés par les lignes directrices dans le cadre d'évaluation de la fonction thyroïdienne des sujets trisomiques 21.	143



Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
TRISOMIE 21:	4
I/ GENERALITES :	5
II/ ETUDE GENETIQUE :	7
1. Caryotype humain :	7
1.1 Définition :	7
1.2 Technique d'obtention du caryotype métaphasique :	7
1.3 Le caryotype humain normal :	10
2. Mécanisme de la trisomie 21	12
2.1 Trisomie 21 libre :	12
2.2 Trisomie 21 en mosaïque :	13
2.3 Trisomie 21 par translocation :	13
3. Le conseil génétique :	14
III/ ETUDE CLINIQUE :	15
1/ Les traits morphologiques caractéristiques	16
1.1 Les dysmorphies crâniofaciales :	16
1.2 Les dysmorphies du tronc et des membres :	16
2. Les particularités du développement psychomoteur :	19
3. Profil neurocognitif chez les trisomiques 21 :	20
4. Croissance staturo-pondérale :	21
5. Malformations et pathologies associées à la trisomie 21 :	22
5.1 Cardiopathies congénitales :	22
5.2 Malformations Gastro-intestinales :	22
5.3 Anomalies endocriniennes :	23
5.4 Anomalies hématologiques et immunologiques :	24
5.5 Anomalies neurologiques :	25
5.6 Anomalies ORL :	27
5.7 Anomalies ophtalmologiques :	27

5.8 Troubles du sommeil :	28
5.9 Anomalies dermatologiques :	28
5.10 Malformations Néphrologiques et urologiques :	28
5.11 Malformations orthopédiques :	30
5.12 Anomalies bucco-dentaires :	30
IV/ DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC PRENATAL :	32
1. Dépistage prénatal :	32
2. Diagnostic prénatal :	37
La Glande thyroïde et sa pathologie.....	41
I/ RAPPEL.....	42
1. Anatomie :	42
2. Aspect et morphologie :	42
3. Embryologie de la glande thyroïde	45
II/ PHYSIOLOGIE :	47
2. 1. Structure des hormones thyroïdiennes :	47
2.2. Synthèse des hormones thyroïdiennes	48
2.2.1. Sources de l'iode de l'organisme	48
2.2.2. Transport de l'iodure et synthèse de la thyroglobuline.....	49
2.2.2.1. Transport de l'iodure	49
2.2.2.2. Synthèse de la thyroglobuline (Tg).....	50
2.2.3. Oxydation de l'iodure et synthèse des hormones thyroïdiennes	50
2.2.3.1 L'organification (oxydation) de l'iode :	50
2.2.3.2. Synthèse hormonale	50
2.3. Sécrétion et transport plasmatique des hormones	51
2.4. Régulation de la fonction thyroïdienne :	56
2.5. Effets biologiques des hormones thyroïdiennes.....	58
A - Effets sur la croissance et le développement.....	58
A.1 – Croissance et développement du système nerveux central	58
A.2 – Croissance et développement du squelette	58
B - Effets métaboliques :	59

C - Effets tissulaires Par leur action ubiquitaire,.....	60
III/ TAUX DES HORMONES THYROÏDIENNES EN FONCTION DE L'AGE :.....	62
IV/ LES DIFFERENTES METHODES D'EXPLORATIONS DE LA THYROÏDE :.....	68
A - Exploration fonctionnelle statique de la thyroïde :	68
1. TSH	68
2. Les hormones thyroïdiennes : T3 et T4 :.....	69
3. La thyroglobuline :.....	70
4. Les anticorps antithyroïdiens :.....	71
a.Les anticorps antithyroperoxydase (anti-TPO)	71
b.Les anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg).....	71
c.Les anticorps anti-récepteurs de la TSH (anti-RTSH).....	72
d.Les autres anticorps	72
5. La TBG :.....	73
6. Iodémie et iodurie :	74
7. La T3 inverse : 3, 3', 5' triiodothyronine (rT3) :.....	75
8. Calcitonine :.....	75
B - Exploration dynamique.....	75
a - Test au TRH :	75
b - Autres tets dynamiques :.....	77
C - Imagerie thyroïdienne :.....	78
C.1 - L'échographie thyroïdienne.....	78
C.2 - Scintigraphie thyroïdienne :.....	81
C.3 - Radiographie pulmonaire :	82
C.4 - Imagerie conventionnelle : TDM/IRM.....	82
D - Autres examens à réaliser :	83
V/ LES DYSTHYROÏDIES :	84
A. Hyperthyroïdie de l'enfant :.....	84
a. La maladie de Basedow :(type de description de l'hyperthyroïdie acquise).....	85
b - L'hyperthyroïdie néonatale :	92
B. L'hypothyroïdie chez l'enfant :	93

B-1 Hypothyroïdie congénitale :	93
a-Etiologies :	93
b-Présentation clinique	94
c-Diagnostic	95
d-Traitement.....	97
B-2 Hypothyroïdie acquise :	99
ASSOCIATION TRISOMIE21 ET DYSTHYROIDIE	104
I/OBJECTIFS :	105
II/MATERIELS ET METHODES :	105
III/LES DETAILS DES OBSERVATIONS :	106
OBSERVATION N°1 :	106
OBSERVATION N°2	108
OBSERVATION N°3 :	111
OBSERVATION N°4 :	114
OBSERVATION N°5	115
OBSERVATION N°6	116
OBSERVATION N°7	117
OBSERVATION N°8 :	118
IV/RESULTATS :	121
1. Concernant l’hypothyroïdie :	122
2. Concernant l’hyperthyroïdie :	124
V/DISCUSSION :	126
1. Hypothyroïdie congénitale (HC) :	126
2. Hypothyroïdie infraclinique ou fruste	129
3. Niveaux décalés de TSH et de T4	135
4. Les troubles thyroïdiens auto-immuns.....	135
a. Hypothyroïdie auto-immune.....	136
b. Hyperthyroïdie auto-immune	139
5. Recommandations en matière de dépistage	142

CONCLUSION	145
RESUMES	148
REFERENCES	152



La trisomie 21 est de loin la pathologie chromosomique la plus répandue et la plus connue. Elle est également appelée mongolisme du fait des particularités faciales observées et syndrome de Down en référence au médecin anglais John Langdon Haydon Down (1828- 1896), elle constitue la première cause de déficience intellectuelle d'origine génétique [1].

En France, elle touche 1 naissance sur 1 500 à 2 000. Dans 92 % des cas, il s'agit d'une trisomie libre, complète et homogène, c'est-à-dire que toutes les cellules de l'organisme présentent 3 chromosomes 21. Dans de rares cas, l'origine de la trisomie peut être la conséquence d'une translocation (présence de 3 bras longs du chromosome 21, nombre total de chromosomes normal). Dans 1 à 2 % des cas, il s'agit d'une trisomie 21 en mosaïque (seules certaines cellules ont 3 chromosomes 21, les autres en ont 2).

La trisomie 21 se manifeste de façon constante par un syndrome dysmorphique, une déficience intellectuelle et une hypotonie. Les malformations cardiaques congénitales sont de loin la cause la plus fréquente et la plus importante de morbidité et de mortalité chez les patients atteints du syndrome de Down, dont leur prise en charge précoce permet d'augmenter considérablement l'espérance de vie des patients. Elle est aujourd'hui supérieure à 60 ans.

Les pathologies endocriniennes développées par les enfants porteuses d'une trisomie 21 ne sont pas spécifiques à la trisomie 21, les pathologies de la glande thyroïde étant les plus fréquentes et les plus souvent décrites [2].

La prévalence des pathologies thyroïdiennes est bien plus élevée chez les enfants et les adultes porteurs d'une trisomie 21 que dans la population générale [1], elles se produisent chez 4 à 8 % des enfants atteints de la trisomie 21 [3]. Davis en 1975 a été le premier auteur à remarquer cette association.

Les dysthyroïdies rencontrées au cours de la trisomie 21 sont l'hypothyroïdie congénitale, l'hypothyroïdie infraclinique, l'hypothyroïdie acquise (auto-immune - non auto-immune) et, plus rarement, l'hyperthyroïdie[4],[5].

Les hypothyroïdies constituent la dysthyroïdie la plus fréquente chez le trisomique 21, elles sont souvent infracliniques[6] et nécessitent un dépistage régulier du fait de leur retentissement sur la croissance, sur le développement psychomoteur et sur la qualité de vie.



Trisomie 21

I/ GENERALITES :

La trisomie 21 ou down syndrome est la première aberration chromosomique trouvée chez l'homme, due à la présence d'un chromosome 21 supplémentaire, sa description clinique par Seguin remonte à 1846, reprise par Langdon Down en 1866 d'où sa dénomination anglosaxonne de syndrome de down[7]. Cependant, l'origine génétique n'a été découverte qu'en 1959 par Jérôme Lejeune (médecin français)[8],[9]. C'est l'anomalie congénitale la plus fréquente puisqu'elle affecte environ 1 pour 700 naissances vivantes sans variation notable selon les groupes ethniques ou socio-économiques avec un sex-ratio de 3 garçons/2 filles (3G/2F)[10].

L'incidence de la trisomie 21 à la naissance ne dépend que de : [11]

1. l'âge maternel,
2. la politique de dépistage/diagnostic prénatal,
3. le taux d'IMG.

L'espérance de vie des personnes atteintes de trisomie 21 est estimée à 60 ans en 2019.[12]

En dépit de nombreuses études, Le risque de donner naissance à un enfant atteint de trisomie 21 augmente avec l'âge maternel [13]. Cette relation a été identifié par Penrose, il y a plus de 60 ans [7], bien avant que la base chromosomique du syndrome de Down ne soit élucidée.[14]

La fréquence de trisomie 21 à la naissance augmente de façon exponentielle chez les mères de plus de 35 ans :[8],[15], [16]

0.05% à 20 ans

0.1% à 30 ans

0.25% à 35 ans

3% à 45 ans.

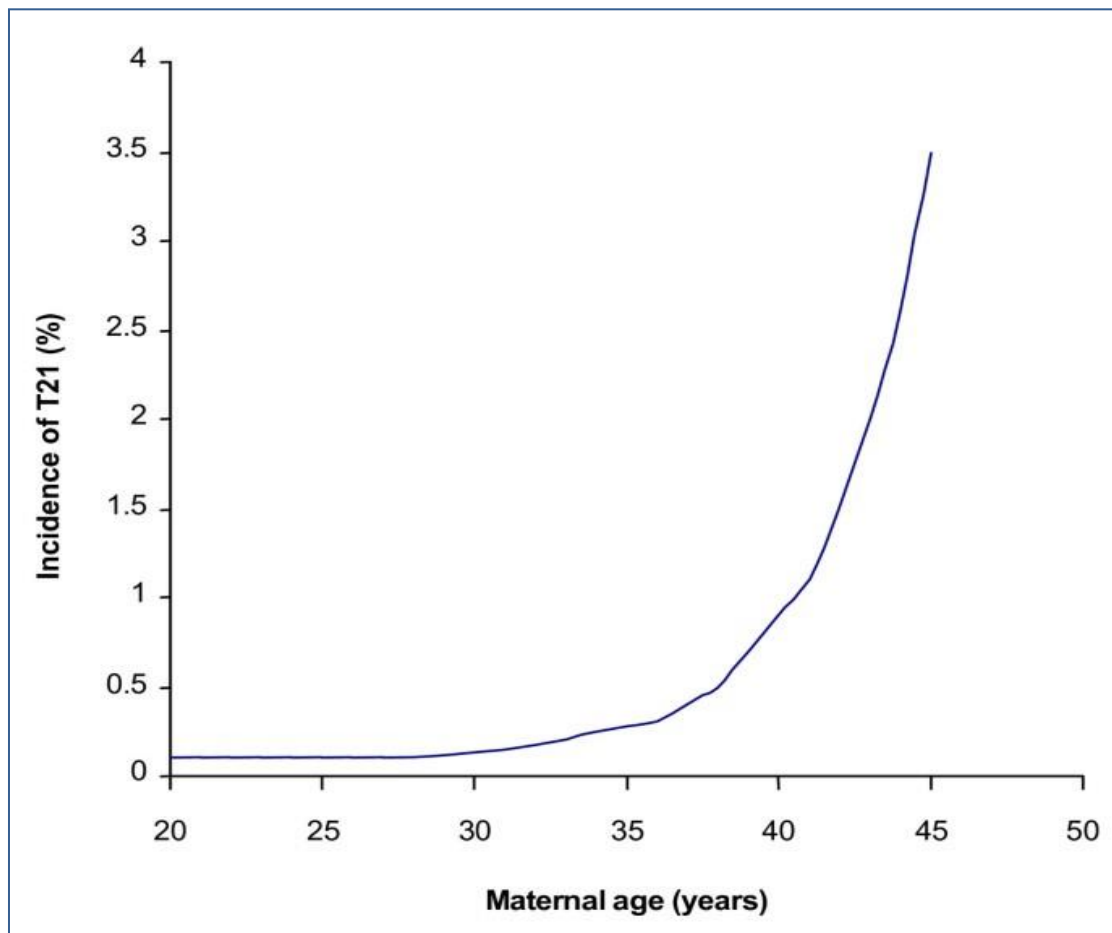


Figure 1: incidence de la trisomie 21 en fonction de l'âge maternel.[17],[18]

Actuellement, il n'existe pas de moyens de prévention ni de traitement curatif de cette affection.

II/ ETUDE GENETIQUE :

1.Caryotype humain :[19] ,[20],[21]

1.1 Définition :

Le caryotype est un test permettant d'identifier et d'évaluer la taille, la forme et le nombre de chromosomes dans un échantillon de cellules du corps. Des chromosomes supplémentaires ou manquants, ou des positions anormales de morceaux de chromosomes, peuvent causer des problèmes de croissance, de développement et de fonctions corporelles chez une personne.

1.2 Technique d'obtention du caryotype métaphasique :

Cinq étapes sont nécessaires à sa réalisation :

- ❖ **La mise en culture** : la seule façon d'obtenir un nombre suffisant de métaphases de haute qualité est d'avoir beaucoup de cellules en division active. Les tissus les plus couramment utilisés sont :
 - Pour le diagnostic constitutionnel postnatal :
 - Les lymphocytes sanguins : Ils peuvent être cultivés à partir de 1 ml de sang fœtal.
 - Les fibroblastes de la peau sont également utilisés.
 - Pour le diagnostic constitutionnel prénatal :l'échantillon peut être soit des amniocytes (culture en environ 10–15 jours), des villosités chorales (divisions cellulaires spontanées pour les cellules trophoblastiques ou culture en 10–15 jours pour le stroma villositaire) ou des lymphocytes fœtaux obtenues par une ponction de sang fœtal (culture en 72 heures) ;

- Pour le diagnostic tumoral : les anomalies chromosomiques sont principalement étudiées dans le cadre de l'oncohématologie à partir de moelle osseuse, de sang ou de biopsie ganglionnaire, plus rarement de tissus tumoraux.
- ❖ **Blocage au stade de métaphase** : Les cellules sont bloquées en métaphase par la colchicine, substance qui empêche la formation du fuseau de division.
 - ❖ **Le choc hypotonique et libération des chromosomes** : Une solution hypotonique provoque le gonflement des cellules puis leurs éclatements, et ceci pour une bonne individualisation des chromosomes.
 - ❖ **La fixation grâce à un mélange alcool acide acétique, suivie de l'étalement sur une lame.**
 - ❖ **Observation des lames en microscopie optique** : permet d'identifier et de classer les chromosomes. Plusieurs techniques peuvent être utilisées :
 - La coloration giemsa : c'est une simple coloration qui permet de compter et de classer les chromosomes selon leur taille et la position de leur centromère et de savoir rapidement s'il existe une anomalie du nombre des chromosomes.
 - Les techniques de marquage des chromosomes (banding) : sont une méthode de coloration utilisée pour visualiser les chromosomes et donne lieu à une série continue de régions longitudinales de coloration claire et foncée. Le processus d'arrêt, de traitement hypotonique, de fixation et de préparation des lames affecte profondément la qualité du banding obtenu.

Les deux principales techniques de marquage en bandes des chromosomes les plus couramment utilisées sont : les bandes G et les bandes R. [22],[23].

Par ailleurs, Il existe d'autres techniques de marquage complémentaires qui permettent d'analyser certaines régions particulières du génome :

Le C-banding est une variante du G-banding qui ne colore que les régions centromériques des chromosomes, d'où son nom. Cependant, l'ensemble du processus d'obtention du C-banding est différent du G-banding conventionnel.[22]

Q-banding : Le nom de Q-banding est donné par l'utilisation du colorant fluorescent quinacrine dans la technique de banding. La présente méthode est similaire au marquage G, mais le colorant fluorescent est utilisé ici au lieu d'un colorant normal.la quinacrine se lie à la région hétérochromatique et émet une fluorescence de couleur jaune. Grâce à ce motif de bandes distinct, les chromosomes sont visibles au microscope fluorescent [22],[23].

T-banding : est une méthode de marquage moins populaire, et qui est utilisé pour étudier les régions télomériques des chromosomes [22],[24].

NOR-banding ou région organisatrice nucléolaire est une méthode de coloration à l'argent principalement utilisée pour détecter les chromosomes acrocentriques [22].

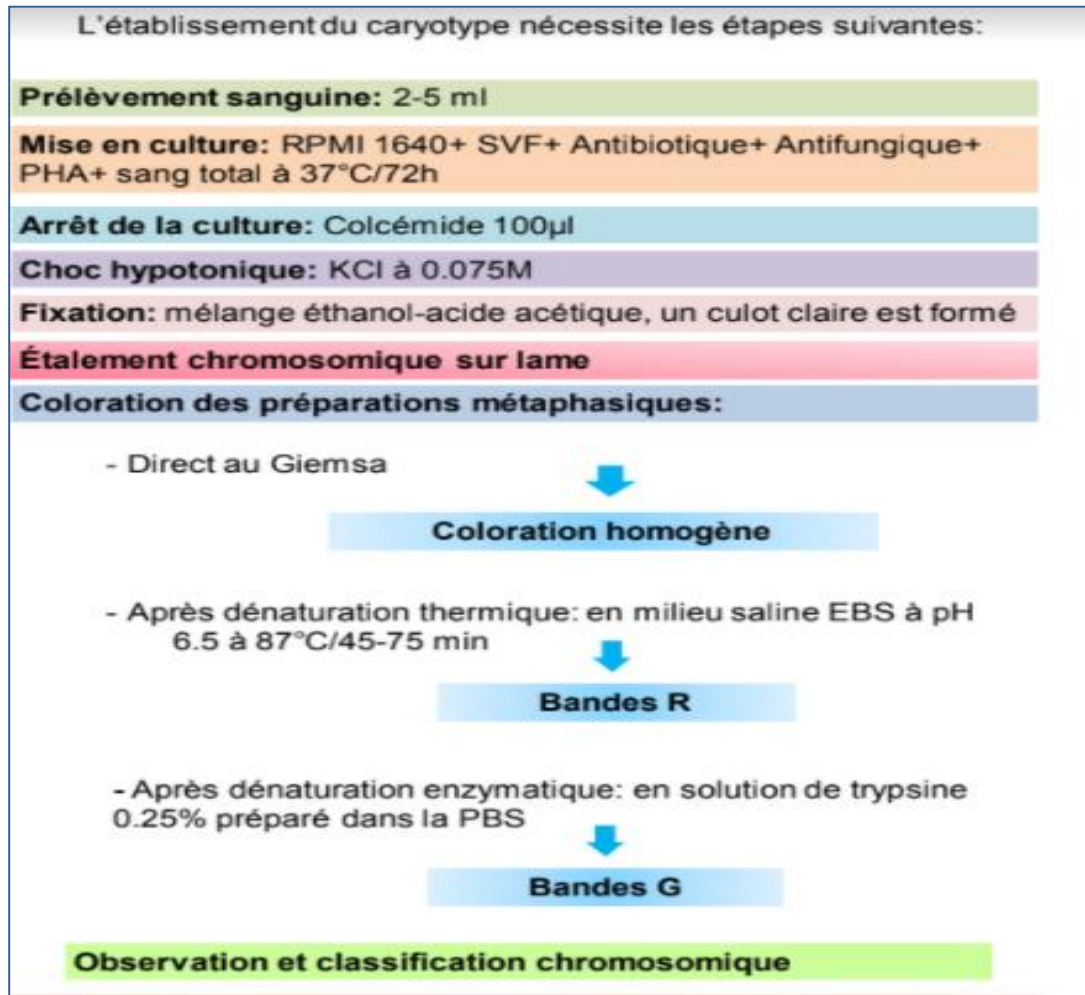


Figure 2: les étapes nécessaires pour l'établissement du caryotype.

1.3 Le caryotype humain normal :

L'être humain possède 46 chromosomes, répartis en 23 paires. Vingt-deux paires se trouvent dans les deux sexes (autosomes) et une paire (chromosomes sexuels) est présente sous la forme XY (chez les hommes) ou XX (chez les femmes).

La formule chromosomique s'écrit : nombre de chromosomes, formule gonosomique, anomalie chromosomique éventuelle, soit pour un sujet normal : 46, XY ou 46, XX.

Un chromosome peut être caractérisé par sa longueur totale et la position de son centromère, il est constitué de deux chromatides sœurs reliées par la constriction primaire qui définit un bras court (p) et un bras long (q).

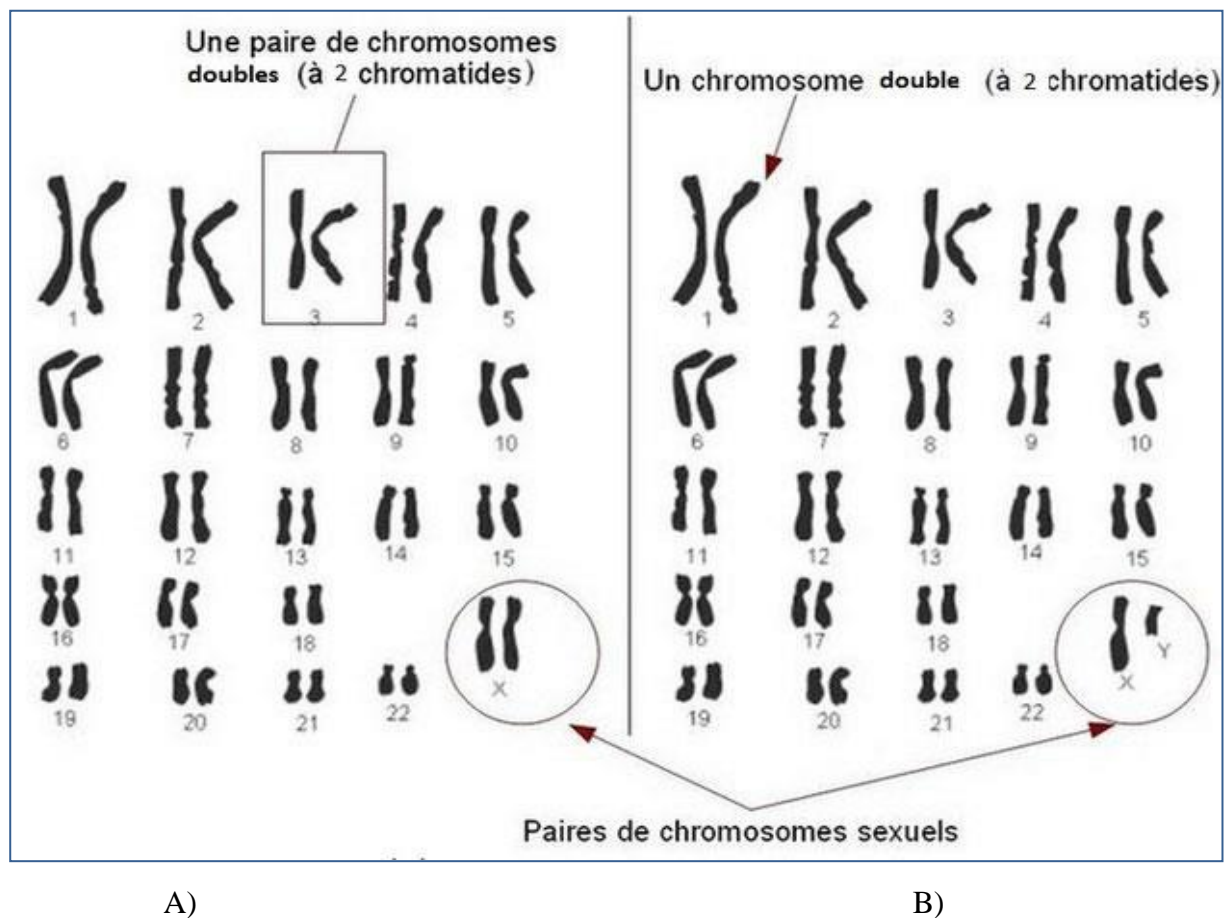


Figure 3: Caryotype normal : A) 46, XX ; B) 46,XY [20].

2. Mécanisme de la trisomie 21

Correspond à la présence, en totalité ou en partie d'un chromosome 21 supplémentaire.[15],[25]

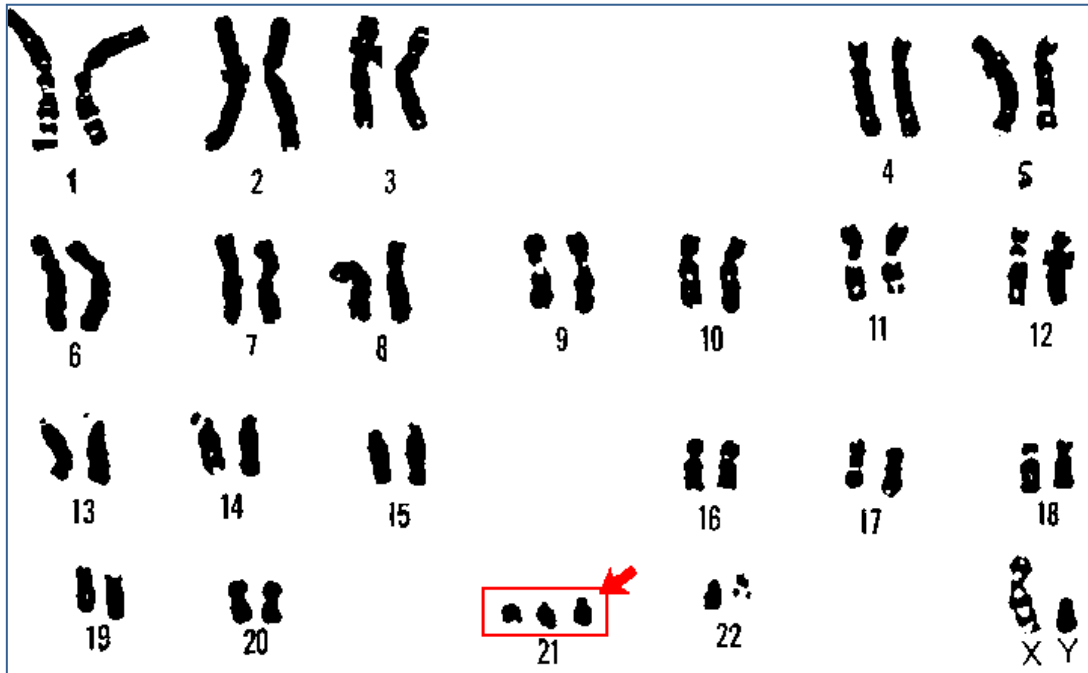


Figure 4: Caryotype d'un enfant trisomique 21 [26]

2.1 Trisomie 21 libre :[7] ,[27],[28]

Représente la plus grande partie des trisomies 21 rencontrées, près de 95%, son mécanisme est une non-disjonction des chromosomes 21 survenant lors de la première ou de la deuxième division méiotique maternelle ou paternelle (première division méiotique maternelle le plus souvent), aboutissant à un gamète disomique pour le chromosome 21.

Le plus souvent homogène (la présence d'un chromosome 21 surnuméraire dans toutes les cellules de l'organisme) représente 98% des trisomies 21 libres [26].

2.2 Trisomie 21 en mosaïque : [15], [16],[27],[28]

Une mosaïque résulte de la non-disjonction mitotique post-zygotique, à partir d'un œuf soit initialement normal, soit trisomique. Deux populations cellulaires coexistent, l'une normale à 46 chromosomes, l'autre à 47 chromosomes, en proportion variable d'un tissu à l'autre, il se produit chez 1 à 2 % des patients atteints de syndrome de down [26].

2.3 Trisomie 21 par translocation : [15],[16],[27],[28]

Les translocations sont à l'origine de moins de 5 % des trisomies [26]. Elles sont de novo le plus souvent. Dans les translocations de novo, les deux parents ont un caryotype normal ; la translocation survient comme un événement sporadique sans risque particulier de récurrence. En revanche, dans les translocations héritées, le risque de récurrence est élevé dans la descendance de celui qui porte le remaniement équilibré et dépend du type de translocation.

✚ Les translocations robertsoniennes (95% des cas [26]) :

Dites par fusion centromérique, elles résultent de la réunion de deux chromosomes acrocentriques, c'est-à-dire les chromosomes 13, 14, 15, 21 et 22 ; elles impliquent la perte, sans conséquence phénotypique, des bras courts de ces acrocentriques, constitués de plusieurs copies d'ADN codant pour l'ARN ribosomal ; elles peuvent survenir entre deux homologues ou entre deux chromosomes de paires différentes ; lorsqu'elles sont équilibrées, le caryotype comporte 45 chromosomes et le phénotype est normal.[6],[13]

Dans 60% des cas, c'est une translocation entre les grands acrocentriques (chromosomes 13, 14, 15)

Dans 40% des cas, c'est une translocation entre les petits chromosomes acrocentriques (chromosomes 21, 22) et le chromosome 21.

✚ Les translocations réciproques :

C'est le résultat du remplacement de fragments chromosomiques entre deux chromosomes apparentés de n'importe quelle paire chromosomique. Lorsque le chromosome 1 est impliqué dans ces translocations. Le dérèglement qui en découle peut conduire, selon son type, à une trisomie 21 complète ou partielle.[13]

3. Le conseil génétique :

C'est un acte médical assuré par des médecins généticiens. Qui permet d'expliquer au couple la nature de l'affection héréditaire dont il est atteint, de son pronostic, des possibilités thérapeutiques, du risque qu'il aurait de la transmettre à d'éventuels enfants et des modalités de prévention. Le conseil génétique est essentiellement donné dans deux situations : lors d'un diagnostic prénatal ou après la naissance d'un enfant trisomique.[15],[30]

➤ En prénatale :[13]

La consultation préalable de conseil génétique est nécessaire avant tout prélèvement pour diagnostic prénatal. Elle permet d'évaluer le risque de maladie génétique pour l'enfant à naître, à informer la femme enceinte sur l'affection recherchée, le risque des prélèvements fœtaux, les résultats que l'on peut attendre des tests biologiques, sans oublier les résultats inattendus ou d'interprétation difficile.

Le résultat de l'analyse prénatale ne doit être remis à la femme enceinte que par l'intermédiaire de son médecin prescripteur.

➤ **En postnatal :**

Concernant la T21 libre et homogène ou T21 libre et en mosaïque :

Origine "accidentelle".

Les caryotypes des parents sont normaux.

Le risque de récurrence constaté est de 1 à 2 % en tenant compte aussi de l'âge maternel.[13]

Concernant la trisomie 21 par translocation :[27]

Le caryotype des parents pour différencier entre les formes novo et les formes familiales est obligatoire.

Pour les translocations de novo le risque de récurrence est inférieur à 1% ; dans les situations de translocation héritée dont le rob (14q21q) est le plus fréquent le risque dépend du sexe du parent porteur ; le risque est d'environ 1% si le père porte la translocation, contre 10 à 15% si c'est la mère. Dans le cas d'une translocation (21 ;21) héritée il faut expliquer au couple que le risque d'avoir un enfant trisomique 21 est de 100%, et envisager avec eux d'autres options de procréation, telles que l'adoption ou le don de gamètes. Néanmoins le don de gamètes est interdit par l'Islam.

III/ ETUDE CLINIQUE :

Le diagnostic clinique du syndrome de Down n'est pas difficile pour des médecins expérimentés en raison des caractéristiques de ces patients. Les patients sont généralement identifiés à la naissance ou peu après.

Cependant, le diagnostic peut être difficile à établir chez les prématurés, certains patients âgés, certains groupes ethniques, et dans les cas de mosaïcisme.

Chaque personne atteinte du syndrome de Down a des besoins différents en matière de soins de santé.

Les principales caractéristiques diagnostiques sont le syndrome dysmorphique, la déficience intellectuelle, et les malformations.[15]

1/Les traits morphologiques caractéristiques

1.1 Les dysmorphies crâniofaciales :

Caractérisées par : [8],[9], [31]

- Une brachycéphalie, un crane petit et occiput aplati.
- Une nuque courte, large et plate avec excès de peau
- Un Visage rond et plat.
- Un Epicanthus avec fentes palpébrales obliques en haut et en dehors.
- Une Racine du nez plate avec un nez court et des orifices nasaux ouverts
- Des oreilles petites, rondes, mal ourlées et souvent bas implantées
- Une petite bouche et une grosse langue sortant souvent de la bouche entrouverte avec des lèvres épaisses et fendillée.

1.2 Les dysmorphies du tronc et des membres : [9],[13],[15]

- L'abdomen est distendu avec l'excès de la peau, souvent un diastasis des droits et une hernie ombilicale sont présent.[10]
- Le bassin est petit avec angles acétabulaires et iliaques diminués

- Les mains sont larges avec des doigts courts et trapus, une brachymésophalangie et clinodactylie des 5èmes doigts avec souvent un seul pli palmaire transverse apparait sur les paumes des mains.
- Les pieds sont larges, petits et plats, orteils courts avec espacement exagéré des deux premiers orteils.

Le tableau suivant présente les critères diagnostic de Hall de la T21 chez le nouveau-né par ordre de fréquence :

Tableau I : Les critères diagnostic de Hall pour le Down Syndrome [32]

Aspect phénotypique	Fréquence
Visage plat	90%
Reflex de moro faible	85%
Hypotonie	80%
Laxité ligamentaire	80%
Excès de peau sur la nuque 80% Epicanthus	80%
Epicanthus	80%
Anomalies auriculaires	70%
Dysplasie du pelvis	70%
Brachymésophalangie du 5 doigts	60%
Pli palmaire unique	45%



Figure 5: caractéristiques cliniques d'un enfant atteint de trisomie 21[31].

2. Les particularités du développement psychomoteur :

Le développement psychomoteur est variable d'un patient à l'autre avec un retard systématique dans le développement qui aboutit, à l'âge adulte, à la notion de déficience intellectuelle en général modérée plus souvent que légère ou sévère[33].

❖ Langage :[34]

- Le retard d'acquisition du langage est lié d'une part à la déficience et d'autre part aux problèmes de la sphère oro-faciale : hypotonie linguale, palais non formé, petits conduits et encombrement (grosses amygdales et végétations)) ne facilitant pas la respiration, otites séromuqueuses entraînant une surdité de transmission. De plus la lenteur de réaction du bébé PT21 (temps de latence) et l'hypotonie faciale en générale peuvent perturber les interactions précoces entre ce bébé et son entourage.

-La phase pré linguistique du langage peut durer plusieurs années. La communication se fait par gestes, expressions faciales et vocalisations en respectant le temps de latence existant lors de la réponse à des échanges chez ces enfants. Les premiers mots apparaissent en moyenne vers 3 ans et les phrases vers 5 ans avec une progression possible jusqu'à l'âge adulte. L'accompagnement précoce en orthophonie est indiqué pour favoriser la communication en mettant en place des outils de CAA (Communication Alternative Augmentée). En effet la compréhension de ces enfants est meilleure que leur capacité à oraliser. Il est donc important de leur donner des outils de communication très tôt.

❖ **Motricité : [10]**

La présence d'une hypotonie est retrouvée très souvent dès la naissance. Le développement moteur est retardé : tenue assise indépendante entre 9 et 12 mois, marche indépendante entre 15 mois et 74 mois, le plus souvent entre 2 et 3 ans. Une prise en charge en kinésithérapie et en psychomotricité doit être débutée vers 3 à 6 mois (parfois plus tôt) afin d'améliorer la construction du schéma corporel, la force, l'endurance musculaire, l'équilibre et la coordination. La pratique du sport est fortement conseillée et doit être adaptée aux pathologies associées, et pour certains sports une subluxation atlanto-axiale doit être recherchée.

3. Profil neurocognitif chez les trisomiques 21 :

Le développement neurocognitif est très variable d'un individu à l'autre allant d'une déficience intellectuelle légère (QI 55-69) à sévère (QI <35). La majorité des PPT21 ont une déficience modérée avec un quotient intellectuel en moyenne de 45-50 qui a tendance à diminuer à l'âge adulte en raison d'un déclin cognitif physiologique [35].

Les PPT21 ont une faible mémoire de travail et verbale à court terme (ce qui est en lien avec les troubles attentionnels) alors que leur mémoire visuo-spatiale est relativement préservée. A long terme, leur mémoire explicite (rappel, reconnaissance d'expérience ou d'information) est déficitaire contrairement à leur mémoire implicite qui est relativement bien conservée (ce qui permet des acquisitions pratiques pour la vie quotidienne) [34].

4. Croissance staturo-pondérale :[4],[13],[36],[37]

Les personnes atteintes du syndrome de down sont généralement plus courte que la population non trisomique tout au long de leur vie. A l'âge adulte, la taille moyenne d'un homme est de 160 cm et celle d'une femme de 145 cm.

Le retard de croissance constitue un signe cardinal de la trisomie 21, ce retard commence bien avant la naissance de ces enfants, il y a fréquemment un petit retard de croissance intra-utérin modéré qui n'attire pas forcément l'attention en fin de grossesse. Ensuite la croissance se poursuit généralement entre -2 et -3 déviations standards.

La croissance des enfants présentant une trisomie 21 doit être corrélée à des courbes de croissance particulières. L'emploi de ces courbes spécifiques permet de mieux suivre l'évolution staturopondérale de chaque enfant.

Il faut noter une tendance à la surcharge pondérale chez les personnes présentant une trisomie 21. Cette tendance peut déjà se manifester dans l'enfance. Il s'agit de favoriser dès le jeune âge des habitudes alimentaires saines (apports équilibrés, évitement du grignotage et des boissons sucrées). Il est également nécessaire de favoriser une bonne mastication en tonifiant la sphère bucco-faciale. Et plus l'enfant grandit, plus il faut encourager la pratique régulière d'activités physiques...

5. Malformations et pathologies associées à la trisomie 21 :

5.1 Cardiopathies congénitales :

Sont observées chez environ 50% des personnes atteintes de syndrome de down, elles constituent les causes principales des décès infantiles chez les trisomiques. Les plus fréquentes étant : **[10], [9],[31]**

- Canal atrio-ventriculaire.
- Communication inter-ventriculaire.
- Persistance du canal artériel.
- Tétralogie de Fallot.

Les personnes atteintes de syndrome de down doivent subir une évaluation clinique complète ainsi un ECG et une échocardiographie avec un suivi fréquent en présence d'une cardiopathie congénitale. Toutes ces anomalies cardiaques peuvent être corrigées par la chirurgie pendant la petite enfance ce qui permet souvent d'obtenir un très bon pronostic.

5.2 Malformations Gastro-intestinales : [2], [10],[11],[24],[27]

Les patients atteints de trisomie 21 présentent de nombreux troubles structurels et fonctionnels liés au tube digestif. Les défauts structurels peuvent se produire n'importe où, de la bouche à l'anus, et il a été constaté que certains défauts comme l'atrésie ou la sténose duodénale et de l'intestin grêle, le pancréas annulaire, l'anus imperforé et la maladie de Hirschsprung se produisent plus fréquemment chez ces patients que dans la population générale.

Environ 2 % des patients atteints du syndrome de Down ont la maladie de Hirschsprung, tandis que 12 % des patients atteints de la maladie de Hirschsprung ont le syndrome de Down. La maladie de Hirschsprung est une forme d'obstruction fonctionnelle de l'intestin inférieur dans laquelle les cellules neurales ne parviennent pas à migrer vers le segment distal du rectum, ce qui donne un segment aganglionnaire qui n'a pas de péristaltisme normal, ce qui entraîne une défaillance du réflexe normal de défécation et provoque une obstruction fonctionnelle. Le nourrisson présente généralement des signes et des symptômes liés à l'obstruction intestinale. L'atrésie duodénale et l'anus imperforé se manifestent généralement pendant la période néonatale.

Outre les anomalies structurelles, les patients atteints du syndrome de Down sont également sujets à de nombreux autres troubles gastro-intestinaux tels que le reflux gastro-œsophagien (RGO), la constipation chronique, la diarrhée intermittente et la maladie cœliaque. Comme il existe une forte association entre la maladie cœliaque et le syndrome de Down chez environ 5 % de ces patients, il est recommandé de procéder à un dépistage annuel de la maladie cœliaque. Une fois le diagnostic posé, ces patients devront suivre un régime sans gluten pour le reste de leur vie.

5.3 Anomalies endocriniennes : :[10],[40]

❖ Diabète

Globalement il y a une plus grande résistance à l'insuline chez les PPT21 que dans la population générale. Les données concernant l'association du diabète sucré et d'une trisomie 21 sont hétérogènes. Le risque de diabète de type 1 est très nettement augmenté d'un facteur 3 à 10 et la mortalité par accident cétosique augmentée d'un facteur 10. L'âge d'apparition est aussi plus précoce

que dans la population générale. Concernant le diabète de type 2, sa fréquence paraît assez similaire à celle en population générale. L'évaluation diagnostique chez l'enfant et chez l'adulte doit suivre les recommandations générales en fonction du risque métabolique ou familial. Il n'y a pas de donnée concernant l'intérêt de l'évaluation des anticorps anti-pancréas dans la population des PPT21.

❖ **Dysfonction thyroïdienne :**

Le dysfonctionnement de la glande thyroïde est le plus souvent associé au syndrome de Down. L'hypothyroïdie peut être congénitale, acquise ou subclinique. L'hyperthyroïdie est beaucoup moins fréquente chez les patients atteints du syndrome de Down que l'hypothyroïdie, bien que son taux dépasse encore l'incidence de l'hyperthyroïdie dans la population pédiatrique générale.

❖ **Les anomalies du développement sexuel**

Elles sont également notables, avec un retard de puberté dans les deux sexes. Chez les filles, l'hypogonadisme primaire se manifeste par un retard des ménarches , tandis que chez les garçons, il peut se manifester par une cryptorchidie, des organes génitaux ambigus, un micropénis, de petits testicules, un faible nombre de spermatozoïdes et une faible croissance des poils axillaires et pubiens.

5.4 Anomalies hématologiques et immunologiques :[2], [10],[31],[41], [42],[43]

Il existe plusieurs troubles hématologiques associés au syndrome de Down. Les anomalies hématologiques chez un nouveau-né trisomique (HANDS) sont la neutrophilie, la thrombocytopénie et la polyglobulie, qui sont observées chez

80 %, 66 % et 34 % des bébés trisomiques respectivement. Le HANDS est généralement bénin et disparaît au cours des trois premières semaines de vie.

L'autre trouble assez spécifique au syndrome de Down est un trouble myéloprolifératif transitoire, qui se définit par la détection de cellules blastiques chez les bébés trisomiques de moins de 3 mois. Il est caractérisé par la prolifération clonale de mégacaryocytes et est détecté au cours de la première semaine de vie et se résorbe avant 3 mois de vie. Elle est également connue sous le nom de myélopoïèse anormale transitoire ou de leucémie transitoire et on sait qu'elle est présente chez environ 10 % des patients atteints de la trisomie 21. Si cela se produit chez le fœtus, cela peut provoquer un avortement spontané.

Les patients atteints de la trisomie 21 ont 10 fois plus de risques de développer une leucémie, ce qui représente environ 2 % de toutes les leucémies lymphoblastiques aiguës pédiatriques et 10 % de toutes les leucémies myéloïdes aiguës pédiatriques. Trente pour cent des patients trisomiques atteints de leucémie lymphoblastique aiguë sont associés à une mutation fonctionnelle du gène Janus Kinase 2.

Environ 10 % des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) développent une leucémie aiguë mégacaryoblastique (AMKL) avant l'âge de 4 ans. L'AMKL est associée au gène GATA1 qui est un facteur de transcription lié à l'X conduisant à une prolifération incontrôlée de mégacaryocytes immatures.

5.5 Anomalies neurologiques :[2] ,[12] [25],[31],[44]

Cinq pour cent à 13 % des enfants atteints du syndrome de Down ont des crises d'épilepsie, dont 40 % avant leur premier anniversaire, et dans ces cas, les crises sont généralement des spasmes infantiles. Les enfants atteints du

syndrome de Down qui présentent des spasmes infantiles répondent mieux aux antiépileptiques que les autres enfants, et par conséquent, une intervention et un traitement précoces améliorent le résultat du développement.

On constate également que le syndrome de Lennox-Gestaut est plus fréquent chez les enfants atteints du syndrome de Down lorsqu'il se manifeste, qu'il a un début tardif et qu'il est associé à des crises réflexes ainsi qu'à un taux accru d'anomalies de l'EEG.

Quarante pour cent des patients atteints du syndrome de Down développent des crises tonico-cloniques ou myocloniques au cours de leurs trois premières décennies. La démence survient plus fréquemment chez les patients âgés de plus de 45 ans atteints du syndrome de Down, et environ 84 % d'entre eux sont plus enclins à développer des crises. Les crises chez ces patients sont liées au déclin rapide de leurs fonctions cognitives.

Le risque de développer une maladie d'Alzheimer précoce est significativement élevé chez les patients atteints du syndrome de Down, 50 à 70 % d'entre eux développant une démence avant l'âge de 60 ans. La protéine précurseur de l'amyloïde (APP), connue pour être associée à un risque accru de maladie d'Alzheimer, est codée sur la protéine Hsa21, et la trisomie de cette protéine est probablement responsable de la fréquence accrue de démence chez les personnes atteintes du syndrome de Down. Des études récentes ont montré que la triplication de l'APP est associée à un risque accru de maladie d'Alzheimer à apparition précoce, même dans la population normale.

5.6 Anomalies ORL :[2]

A cause de leurs fréquences et leurs influences sur le langage et l'intégration sociale de ces enfants, Un examen ORL complet avec une surveillance de l'audition est nécessaire chez la PPT21 aussi bien à l'âge pédiatrique qu'à l'âge adulte. Les plus rencontrées sont :

- La sténose du conduit auditif externe
- Les surdités de transmission sont fréquentes par otite séromuqueuse. La prévalence de malformations cochléovestibulaires est accrue, ainsi que la fréquence de presbyacousie précoce.
- Les anomalies vélares (fente alvéolo-palatine, luvette bifide, hypotonie vélaire), rétrécissement nasopharyngé, végétations volumineuses, macroglossie, laryngo-trachéo-bronchomalacie, sténoses sous glottiques, RGO, syndrome d'apnée du sommeil obstructive).

5.7 Anomalies ophtalmologiques :[10],[45],[46],[47]

Les anomalies oculaires et orbitaires sont fréquentes chez les enfants atteints de la trisomie 21. Elles comprennent la blépharite (2 à 7 %), le kératocône (5 à 8 %), la cataracte (25 à 85 %), les anomalies rétiniennes (0 à 38 %), le strabisme (23 à 44 %), l'amblyopie (10 à 26 %), le nystagmus (5 à 30 %), les erreurs de réfraction (18 à 58 %), le glaucome (moins de 1 %), les anomalies de l'iris (38 à 90 %) et les anomalies du nerf optique (très peu de cas).

Les anomalies oculaires, si elles ne sont pas traitées, peuvent affecter de manière significative la vie de ces patients. Par conséquent, tous les patients atteints du syndrome de Down devraient subir un examen oculaire au cours des 6 premiers mois de leur vie, puis chaque année.

5.8 Troubles du sommeil :[11],[48]

La prévalence des troubles du sommeil est plus élevée dans la population PPT21 (estimée entre 30 et 50% chez l'enfant) : insomnie, hypersomnie, syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS). Une formation clinique est nécessaire au dépistage de ces troubles. Les PPT21 ont des prédispositions à développer un SAOS : morphologie faciale, hypotonie notamment des voies aériennes supérieures, surpoids/obésité, hypothyroïdie. Le SAOS est retrouvé chez 80% de ces enfants, il entraîne de nombreuses complications spécifiques chez la PPT21, comme l'HTAP, mais aussi générales : augmentation du risque cardiovasculaire, somnolence, difficultés neurocognitives, troubles des apprentissages, troubles du comportement (risque de dépression accru), risque métabolique, altération de la croissance, difficultés familiales. Les signes cliniques du SAOS sont les mêmes que ceux retrouvés en population générale : somnolence, fatigue, ronflements nocturnes, énurésie, fragmentation du sommeil... En l'absence de traitement, il persiste et s'aggrave à l'âge adulte.

5.9 Anomalies dermatologiques :[25],[49],[50]

25 à 50% des patients PT21 présenteraient des lésions cutanées, Certaines dermatoses sont plus fréquentes (xérose, kératodermie palmoplantaire, kératose pileuse, mycoses, pelade...) et justifient une consultation en dermatologie (annuelle ou à adapter en fonction des besoins).

5.10 Malformations Néphrologiques et urologiques :[4],[23],[46]

« Le rein en fer à cheval » est la malformation la plus courante, cependant, la pyélectasie, la dysplasie multikystique et l'hypoplasie voire agénésie rénale sont possibles.

Quant aux anomalies de l'arbre urinaire non spécifiques peuvent englober le méga-uretère, des valves de l'urètre postérieur et un urétérocèle.

Ainsi l'ensemble de ces malformations peut mener aux infections urinaires, qui sont parfois la circonstance de découverte de ces anomalies. Une échographie abdomino-rénale de dépistage à la naissance n'est pas systématisé si l'échographie anténatale est adéquate.

L'assimilation de la propreté est ajournée (en moyenne vers 4 ans ½).

La cryptorchidie congénitale ou acquise est plus fréquente chez les PPT21 que dans la population générale. Les recommandations de l'Association Européenne d'Urologie doivent s'appliquer : surveillance de la position des testicules jusqu'à l'âge de 6 mois, proposition d'un geste chirurgical d'abaissement testiculaire à partir de 12 mois (18 mois au maximum).

La prévalence des microlithisases testiculaires est augmentée. Le risque de cancer du testicule est accru à l'âge adulte.

L'existence d'une infection urinaire fébrile doit systématiquement faire rechercher une anomalie d'écoulement des urines ou un reflux vésico-urétéral par le biais d'une échographie de l'appareil urinaire et d'une éventuelle cystographie.

Dans l'enfance et à l'âge adulte peut se développer une distension vésicale par vessie neurogène non neurologique (mais qui doit faire éliminer une atteinte médullaire). Une infection urinaire basse ou une polyurie doivent faire rechercher un résidu post-mictionnel. Le traitement de ces anomalies ne diffère pas de celui de la population générale.

5.11 Malformations orthopédiques :[23], [48],[51],[52]

Elles sont souvent liées à l'hypotonie et l'hyperlaxité ligamentaire favorisant l'instabilité articulaire. Environ 20% de tous les patients atteints du syndrome de Down ont des problèmes orthopédiques. L'instabilité du rachis cervical supérieur a le plus grand potentiel de morbidité et nécessite par conséquent une surveillance étroite.

D'autres conditions (par exemple, scoliose, instabilité de la hanche, instabilité rotulienne et problèmes de pied) peuvent entraîner une invalidité si elles ne sont pas traitées. Dans certaines de ces conditions, un diagnostic précoce peut prévenir une invalidité grave.

L'instabilité atlantoaxiale, définie comme une mobilité accrue de la colonne cervicale au niveau des première et deuxième vertèbre, peut conduire à une subluxation de la colonne cervicale. Environ 10 à 30% des personnes atteintes du syndrome de Down sont atteintes de cette maladie. La plupart sont asymptomatiques ; cependant, 10% des personnes présentant une instabilité atlantoaxiale présentent des symptômes, notamment des douleurs cervicales, un torticolis, des changements de démarche, des changements dans le contrôle des intestins ou de la vessie ou d'autres signes de paralysie ou de faiblesse.

5.12 Anomalies bucco-dentaires : :[10],[11]

Les caractéristiques du squelette et des tissus mous associées aux personnes atteintes de SD peuvent contribuer à une augmentation de la chéilite angulaire, de la sécheresse buccale, ainsi qu'à une prévalence et une gravité accrue des fissures de la langue et des lèvres inférieures. Le bruxisme (grincement de dents) est une manifestation comportementale de certaines personnes atteintes de

trisomie 21 qui peut contribuer à des altérations de la morphologie et de la minéralisation des dents.

De plus, les personnes atteintes de la trisomie 21 présentent une prévalence nettement plus élevée de certaines maladies bucco-dentaires, notamment les maladies parodontales, qui se développent à un âge précoce et évoluent rapidement, ainsi que les candidoses buccales. D'autre part, une prévalence plus faible des caries dentaires semble être une caractéristique des enfants trisomiques 21.

IV/ DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC PRENATAL :

1. Dépistage prénatal :

C'est un ensemble de procédures spécifiques clinique, échographique et biologique visant à évaluer le risque de trisomie 21 fœtale au cours de la grossesse.

En 2007, la Haute Autorité de santé (HAS) a publiées des recommandations, précisant que « toute femme enceinte, quel que soit son âge, doit être informée de la possibilité de recourir à un dépistage combiné permettant d'évaluer le risque de la trisomie 21 pour l'enfant à naître », suivies par un arrêté le 23 juin 2009 (publié au Journal Officiel du 03/07/2009),[38].

Cet arrêté prévoit 3 possibilités de dépistage :

Le dépistage combiné du premier trimestre : Le calcul du risque combine les mesures échographiques (Longueur CranioCaudale ou LCC, Clarté Nucale ou CN, et date de l'échographie) aux marqueurs sériques maternels du 1er trimestre (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A ou PAPP-A et β hCG). L'analyse est réalisée entre 11 SA et 0jours d'aménorrhées puis à 13 SA et 6jours d'aménorrhées (pour une LCC comprise entre 45 et 84 mm).[18],[53],[13]

Le dépistage séquentiel intégré au 2ème trimestre : le calcul du risque associe les mesures échographiques du 1er trimestre (CN et LCC) aux marqueurs sériques maternels du 2ème trimestre (α -foetoprotéine (AFP) et oestriol non conjugué (uE3)). Pour cette possibilité elle se fait entre 14 SA et 0 jour d'aménorrhée puis à 17semaines et 6jours d'aménorrhée. [6]

Le dépistage par les marqueurs sériques seuls du deuxième trimestre.

❖ **Les marqueurs sériques du risque de T21 :**

Ce sont des substances sécrétées par le placenta ou le fœtus, dont le taux est mesuré dans le sang maternel. L'un des signes de la trisomie 21 est un taux plus ou moins élevé que la moyenne.[38],[54]

Tableau II : présente les différentes substances décelables dans le sang maternel et utilisables comme marqueurs d'un risque accru de grossesse d'enfant trisomique :[6],[15],[54] ,[55],[56]

Molécule		Origine physiologique	Variation en cas de trisomie 21	Période d'utilisation
α FP	Alphafœtoprotéine	Foie et intestin du fœtus	↓	2 ^{ème} trimestre
hCG	Hormone chorionique gonadotrope	Foie et intestin du fœtus	↑↑	2 ^{ème} trimestre
uE3	Oestriol non conjugué	Ensemble fœtus/placenta	↓	2 ^{ème} trimestre
β hCG libre	Fraction β libre de l'hCG	Syncytiotrophoblaste	↑↑	1 ^{er} trimestre
PAPP-A	Protéine A associée à la grossesse	Syncytiotrophoblaste et cellules déciduales	↓↓	1 ^{er} trimestre

❖ **La clarté nucale :[18],[57],[56]**

La clarté nucale est un espace situé au niveau de la nuque du fœtus pendant le premier trimestre de la grossesse. C'est un signe échographique majeur, mesuré sur l'échographie du 1^{er} trimestre.

Sa mesure doit être réalisée sur un fœtus ayant une LCC entre 45 et 84 mm soit entre 11 et 13 SA + 6 J.



Figure 6: clarté nucale normale[56]

Lorsque cet espace est trop grand, il peut être le signe d'une anomalie chromosomique et particulièrement de la trisomie 21.



Figure 7: hyperclarté nucale[56]

Quelles peuvent être les conclusions du dépistage prénatal ?

Le résultat est exprimé en risque. Donc c'est une probabilité .

3 possibilités existent :[11]

- risque estimé $< 1/1000$.

- $1/51 < \text{risque estimé} < 1/1000$.

-risque $\geq 1/50$.

- Si le niveau de risque estimé de T21 est inférieur à $1/1000$: le dépistage s'arrête et le suivi habituel de la grossesse continue ; [11],[58]
- Pour les femmes dont le risque est supérieur ou égal à 1 sur 50 sont considérée à haut risque et la réalisation du caryotype foetal est proposé.[11],[58]
- Lorsque le risque de trisomie 21 foetale est compris entre $1/1000$ et $1/51$. La HAS recommande l'intégration de l'analyse de l'ADN libre circulant dans le sang maternel du chromosome 21 (ADN LC T21), cette pratique appelée : Dépistage Prénatal Non Invasif.[11],[58]

▪Dépistage Prénatal Non Invasif :[6],[59],[60]

Le DPNI est fondé sur la détection d'une surreprésentation de séquences d'ADN foetal provenant du chromosome 21 au sein de l'ADN foetal libre circulant dans le sang maternel« Cet ADN libre circulant constitue un mélange d'ADN issu de cellules maternelles et d'ADN issu majoritairement des cellules trophoblastiques ou placentaires et dans une moindre mesure de la lyse ou

apoptose des cellules fœtales passées dans la circulation sanguine maternelle par voie transplacentaire », précise le Dr Delaveyne[58]. Il est détectable dès la 5ème-6ème semaine d'aménorrhée et sa quantité augmente au fur et à mesure de l'avancée de la grossesse. Il représente environ 5 à 10 % de l'ADN total en libre circulation dans le sang maternel.[61]

Ce type de dépistage reste un test complémentaire du dépistage classique de la trisomie 21 par les marqueurs sériques. Cependant, il peut directement être demandé dans le cas d'une :

- grossesse gémellaire.
- d'antécédent de grossesse trisomie 21 chez le couple, ou
- si l'un des parents porte un remaniement impliquant le chromosome 21.

Il est réalisé par une simple prise de sang chez la femme enceinte dès la 11ème semaine de grossesse (ou 12ème semaine d'aménorrhée).

Le DPNI ne doit pas être assimilé à un caryotype fœtal qui ne peut être obtenu qu'après biopsie de villosités chorales ou amniocentèse. Il s'agit d'un dépistage à hautes sensibilité et spécificité (taux de détection >99% et un taux de faux-positifs < 1%).

La réalisation de ce dépistage non invasif permet de réduire considérablement le nombre de prélèvements invasifs (amniocentèses et choriocentèse), ainsi que le nombre de pertes fœtales.

Quelles peuvent être les résultats d'un test ADNlcT21 ?

En cas de résultat négatif, c'est que le test n'a pas détecté de trisomie 21. Alors un suivi habituel de la grossesse sera effectué.

↳ Pour un résultat positif, il est probable que la trisomie ait lieu. Ainsi la nécessité d'un examen diagnostique s'impose pour sa confirmation.

↳ Si le résultat est indéterminé, il est possible d'effectuer un nouveau dépistage de la trisomie 21 en analysant l'ADN libre circulant dans le sang maternel.

2. Diagnostic prénatal :

Lorsque le dépistage révèle une forte probabilité de la présence d'une trisomie 21, un examen diagnostique est proposé. C'est l'unique moyen pour confirmer la présence ou l'absence de cette anomalie. Deux techniques le permettent soit par l'étude des chromosomes du fœtus suite une amniocentèse (prélèvement d'un échantillon de liquide amniotique)[6],[8] ou suite à une choriocentèse (prélèvement d'un échantillon du placenta)[8]. Les prélèvements se font in vivo sous contrôle échographique.

La choriocentèse est possible à partir de 11 semaines d'aménorrhée (SA) et l'amniocentèse est possible à partir de 15 semaines d'aménorrhée (SA) [8],[53]. Ces deux modes de prélèvements sont dits « invasifs » car ils comportent un risque de fausse couche : 1 cas sur 1000 pour l'amniocentèse et 2 cas sur 1000 pour la choriocentèse selon les dernières études scientifiques [62].

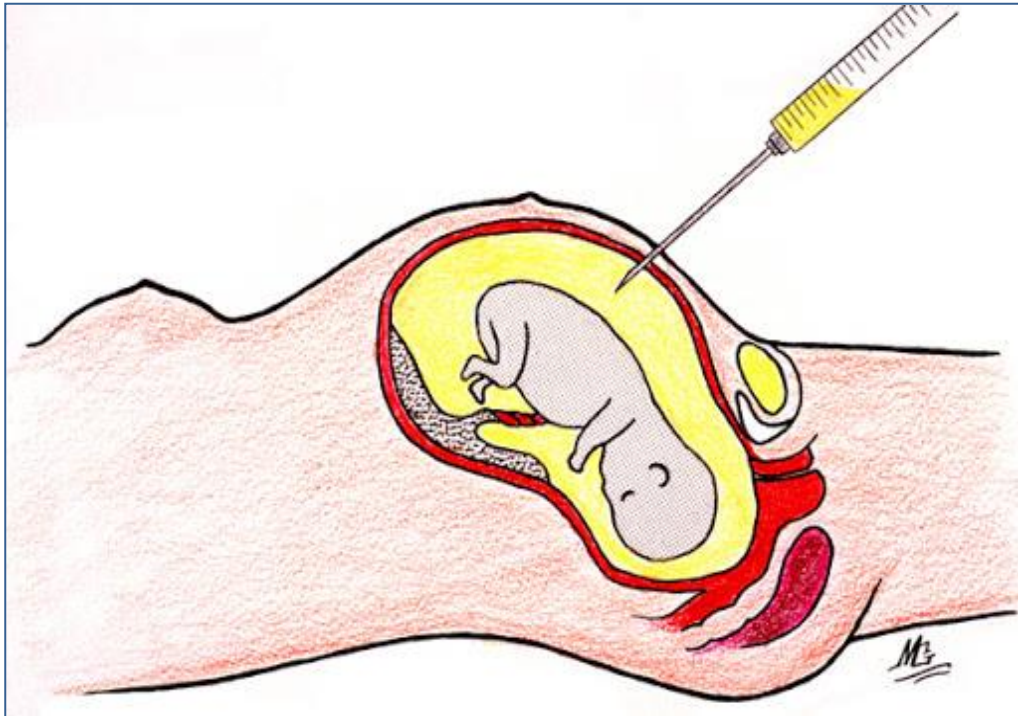


Figure 8: Technique d'amniocentèse.[63]

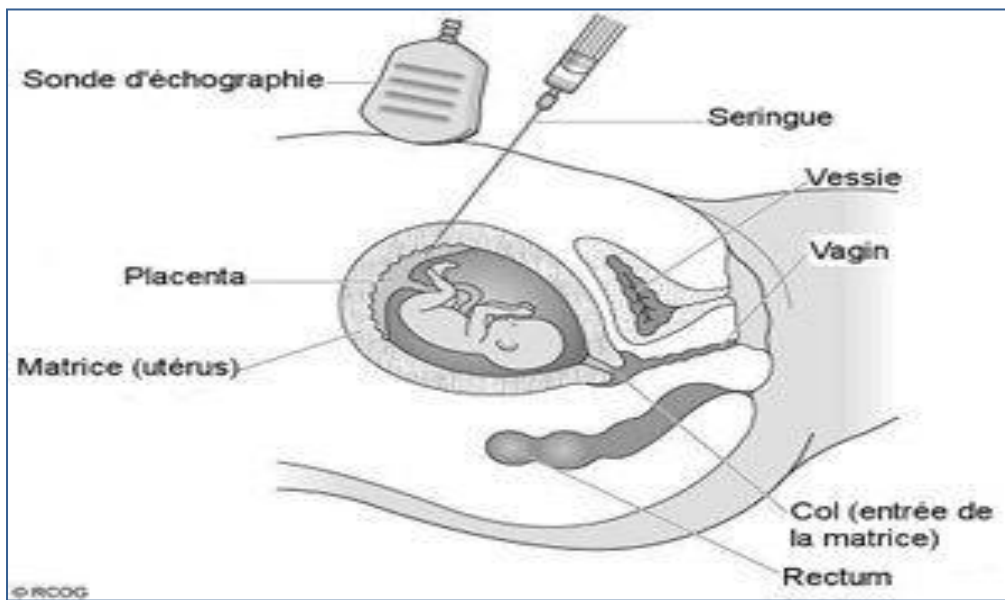


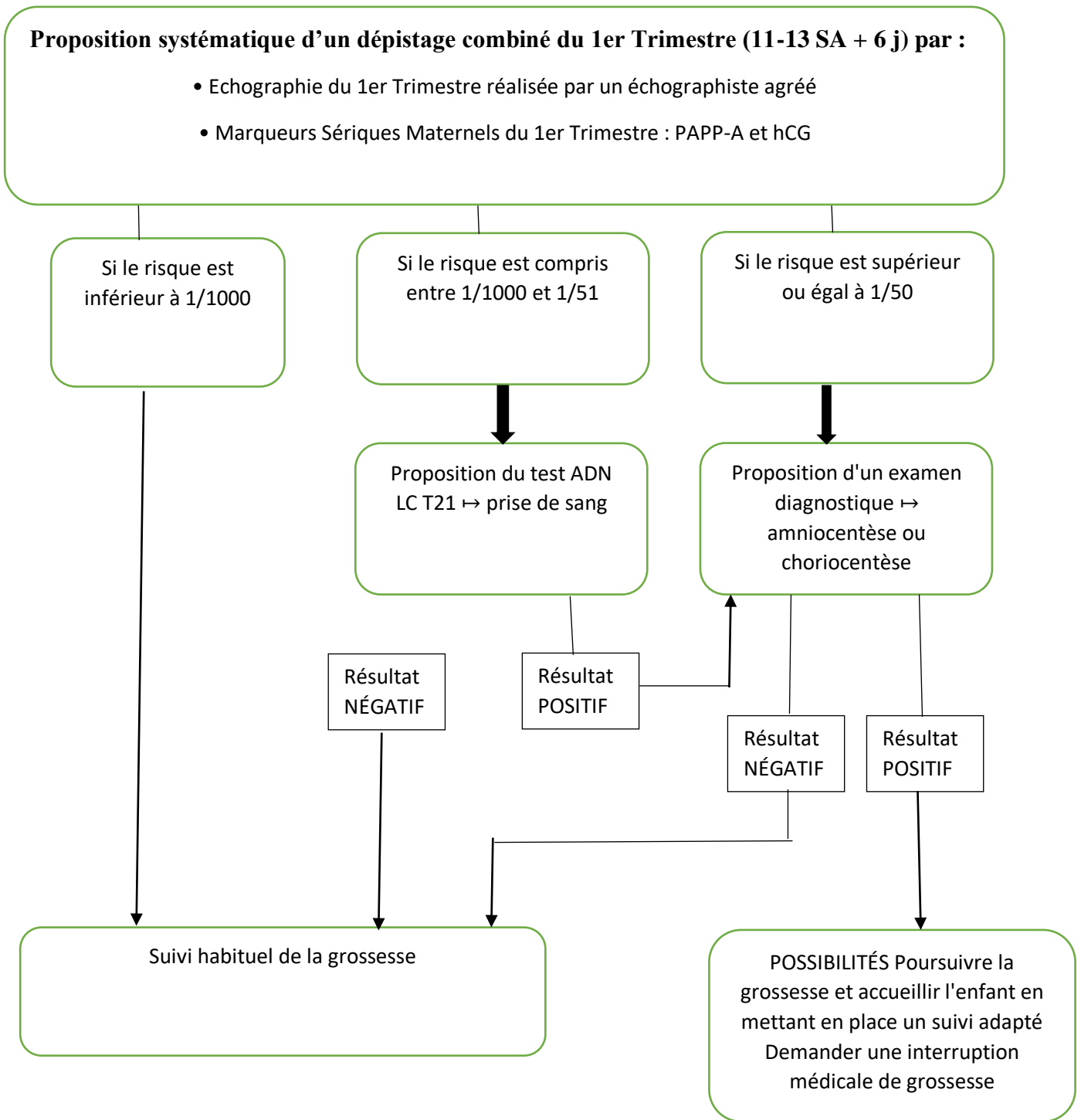
Figure 9:Choriocentèse abdominale[18] ,[63]

Que faire en cas de diagnostic positif ?

Seuls les parents prennent une décision en choisissant de :

- poursuivre la grossesse et se préparer à accueillir l'enfant et sa maladie.[53]
- Confier le nouveau-né aux services de l'aide sociale à l'enfance.[53]
- Soit pratiquer une interruption de grossesse légale.[53]

Figure 10: Dépistage de la Trisomie 21 depuis l'arrêté du 14 décembre 2018.





*La Glande thyroïde
et sa pathologie*

I/ RAPPEL

1. Anatomie : [64], [65], [66], [67], [68], [69]

La thyroïde est une glande endocrine impaire médiane et symétrique, Située à la partie antérolatérale du cou, dans la région infra-hyoïdienne. Elle est plaquée sur le larynx et la partie supérieure de la trachée.

2. Aspect et morphologie : [64], [65], [66], [70]

Elle est formée de deux lobes latéraux réunis par un isthme donnant à l'ensemble un aspect en H. Chaque lobe mesure environ 4cm de long, 2cm de large et de 2 à 3cm de l'épaisseur. L'isthme mesure environ 2cm de largeur, 2cm de hauteur et 2 à 6cm d'épaisseur. La pyramide de La louette est inconstante, peut être présente chez environ 50% des patients prévenant soit du lobe gauche soit de l'isthme. La thyroïde normale fait 6cm de large, 6 cm de haut et pèse 15-20 g. Elle est plus volumineuse chez l'homme, de consistance molle avec une surface légèrement lobulée.

Au microscope, la thyroïde est divisée en lobules ; chaque lobule est constitué de 20 à 40 follicules ronds de taille très variable, d'un diamètre allant de 45 à 250 μ m. Chez le nouveau-né, les follicules sont petits et se développent lentement (**Fig. 9**).

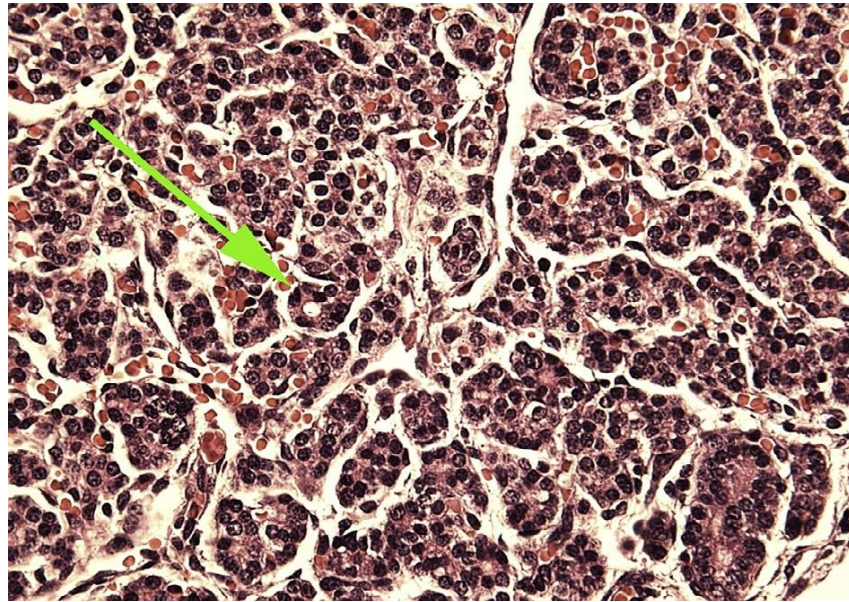


Figure 11: Follicule thyroïdien d'un nouveau-né (flèche verte), de taille très différente de celle observée chez les adultes (voir Fig. 10).[71]

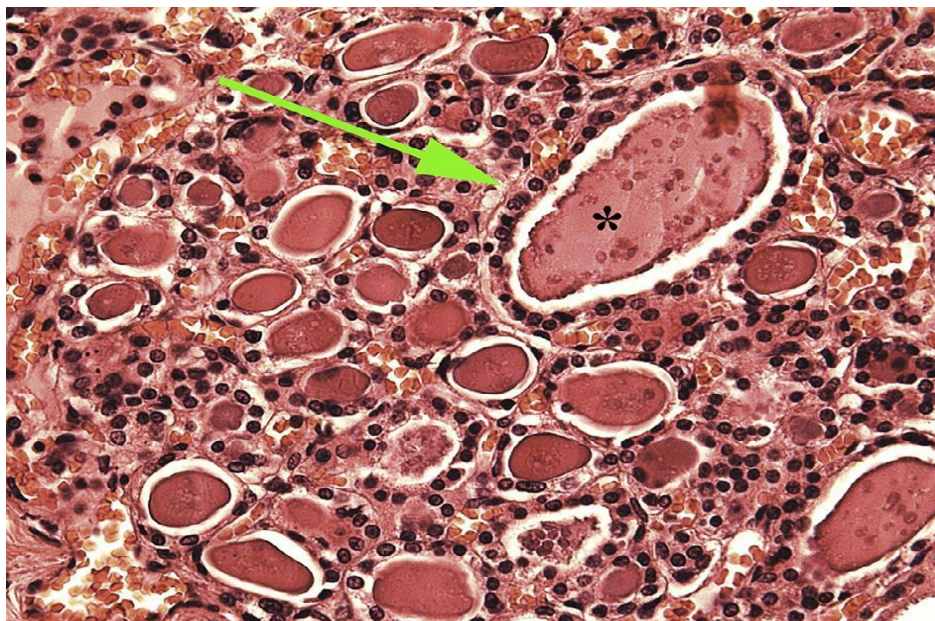


Figure 12: Follicules thyroïdiens évidents chez l'adulte (flèche verte) bordés par un seul épithélium rempli de colloïde (*).[71]

Les follicules sont constitués par un épithélium simple de cellules folliculaires appelées : *Thyréocytes* ; délimitant une cavité - l'espace folliculaire - contenant la substance colloïde ; qui est responsable de la synthèse des hormones thyroïdiennes (plus de 99% des cellules de la glande thyroïde), jouant un double rôle en déversant ses produits de sécrétion soit exocrine (vers la cavité folliculaire) soit endocrine (vers la circulation sanguine)

La thyroïde comporte par ailleurs des cellules claires ou parafolliculaires Cellule C (constituent environ 0.1% des cellules thyroïdiennes), responsables de la synthèse de thyrocalcitonine.[72]

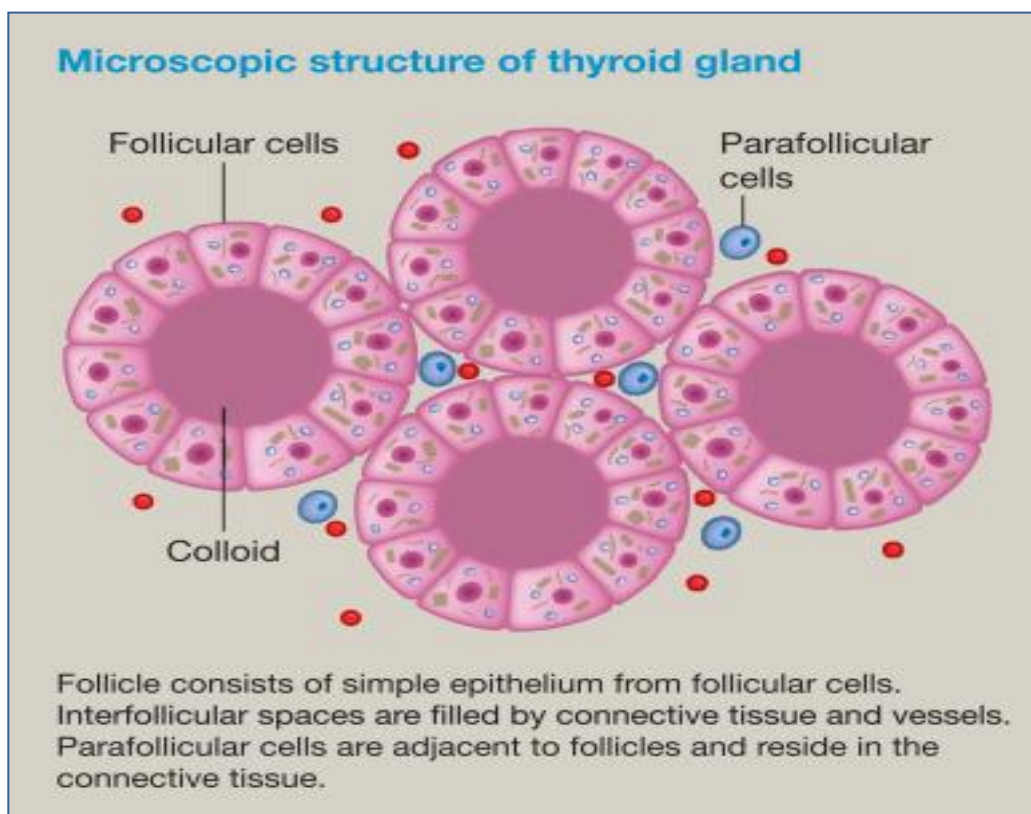


Figure 13: structure microscopique de la glande thyroïde [73].

3.Embryologie de la glande thyroïde [64],[74],[66],[75],[76]

La glande thyroïde bourgeonne à partir du tube gastro-intestinal, en commençant par un épaissement de l'épithélium endodermique dans l'intestin antérieur. Cet épaissement est appelé l'anlage thyroïdien et il est reconnaissable pour la première fois au 16ème ou 17ème jour du développement de l'embryon. L'épaississement se creuse pour former une petite fosse, puis devient une excroissance de l'endoderme, près des cellules myocardiques en développement. Avec le temps, le diverticule médian est déplacé caudalement après la descente des cellules myocardiques. Un pédoncule primitif qui relie le primordium avec le plancher du pharynx s'allonge dans le conduit thyroglossien. Le primordium prend une forme bilobée, entrant en contact et fusionnant avec la partie ventrale de la quatrième poche pharyngienne lorsqu'il atteint sa position finale, approximativement au 50e jour.

Dans des situations normales, le canal thyroglosse se dissout et se fragmente vers le deuxième mois de développement. Il laisse derrière lui une petite dépression à l'endroit où les tiers moyen et postérieur de la langue se rejoignent au niveau du foramen cecum. Les cellules de la zone inférieure du canal se différencient en tissu thyroïdien et forment le lobe pyramidal de la glande.

Ensuite, les lobes entrent en contact avec les glandes ultimobranchiales, puis les cellules C s'incorporent à la thyroïde. En même temps, l'histologie de la glande se modifie. Des arrangements cellulaires compliqués, interconnectés et cordés sont mélangés à du tissu conjonctif vasculaire. Ils remplacent la masse épithéliale solide et deviennent des structures tubulaires vers le troisième mois.

Bientôt, des arrangements folliculaires apparaissent, sans colloïde, mais vers la 13e ou la 14e semaine, ils commencent à se remplir de colloïde.

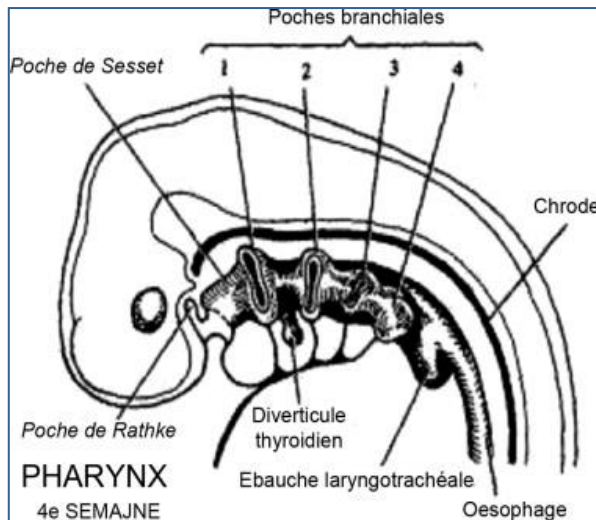


Figure 14: la position du diverticule glande thyroïdien [77]

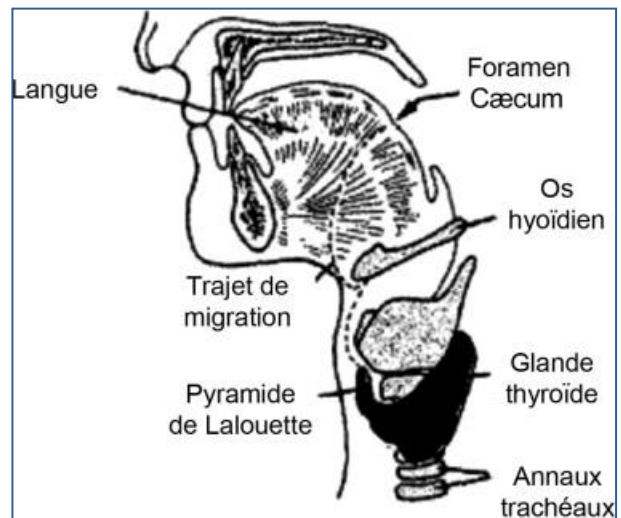


Figure 15: Trajet de migration de la thyroïde [77]

II/ PHYSIOLOGIE :

2. 1. Structure des hormones thyroïdiennes : [65],[70],[78]

Les hormones thyroïdiennes ont en commun une même structure organique : la thyronine. Elles se différencient entre elles par le nombre et la place variables des atomes d'iode qu'elles portent.

T3 : Tri- iodothyronine

T4 : Tétrai-iodothyronine (thyroxine)

T3 reverse (forme inactive)

La thyronine dérive d'un acide aminé la tyrosine. Comprend 2 cycles phénols réunis par un pont diphenyl-éther, et une chaîne latérale alanine.

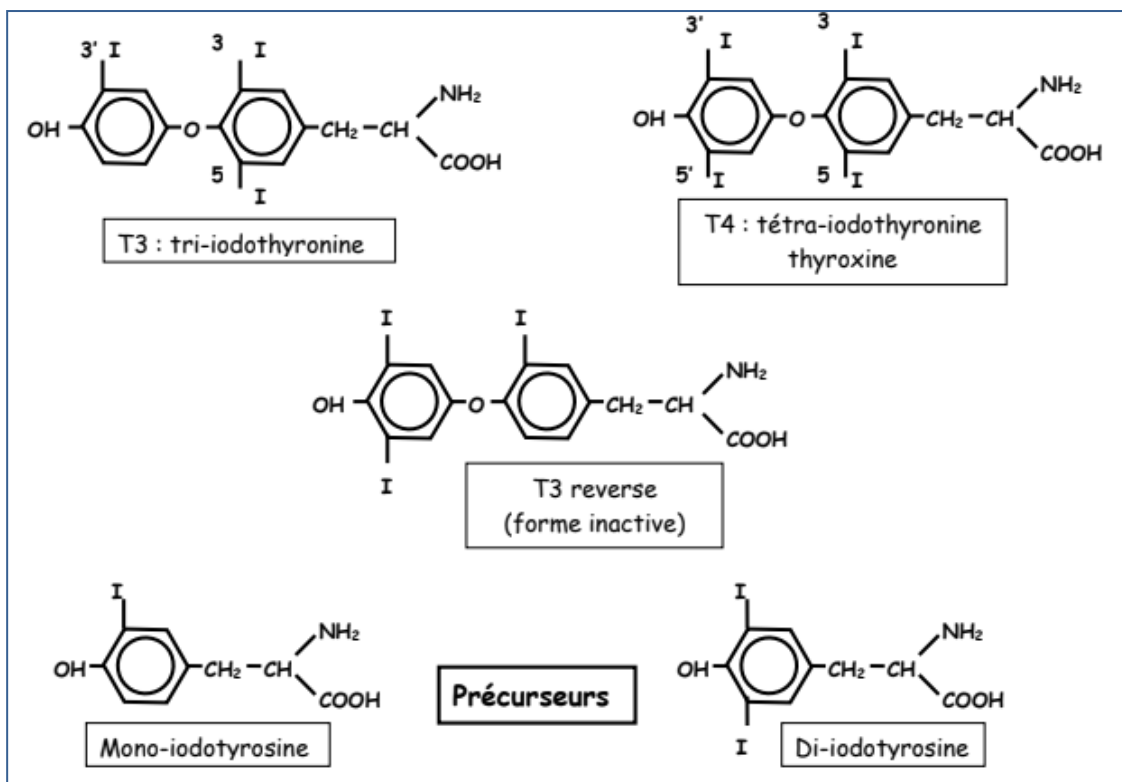


Figure 16: structure des hormones thyroïdiennes et leurs précurseurs [65],[78]

2.2. Synthèse des hormones thyroïdiennes

[65],[70],[76],[79],[80],[81],[82],[83]

La synthèse des hormones thyroïdiennes met en jeu une série de processus biochimiques complexes, qui sont :

1. Captage actif d'iode au pôle basolatéral de la cellule folliculaire.
2. Transport transmembranaire de l'iodure au pôle apical.
3. Entrée de l'iode dans la colloïde.
4. Organification de l'iode.
5. Liaison avec la tyrosine de la thyroglobuline et formation de DIT et de MIT.
6. Union des tyrosines iodées et formation de T3 et de T4.
7. Endocytose de la thyroglobuline du colloïde et association de la vésicule avec un lysosome, puis séparation de la T4 et de la T3 de la thyroglobuline par des enzymes lysosomiales et diffusion des hormones dans la circulation sanguine.

2.2.1. Sources de l'iode de l'organisme

➤ Iode exogène :

Il y a deux formes :

L'iode alimentaire : l'alimentation apporte l'iode sous forme d'iodures : eau de boisson, sel de cuisine (marin), algues marines ajoutées à divers aliments, La quantité nécessaire par 24 h se situe aux environs 100ug.l'absorption de L'iodure se fait presque entièrement au niveau de l'intestin.

L'iode iatrogène : médicaments, produits de contraste utilisés en radiologie.

➤ **Iode endogène :**

Produit par :

- la désiodation périphérique des hormones thyroïdiennes ;
- la désiodation intra-thyroïdienne des iodotyrosines.

2.2.2. Transport de l'iodure et synthèse de la thyroglobuline

2.2.2.1. Transport de l'iodure

C'est un transport actif. La cellule thyroïdienne possède une polarité apico-basale importante. Au niveau de la membrane baso-latérale, Le captage de l'iodure sérique se fait, par l'intermédiaire d'un transporteur protéique, par les cellules thyroïdiennes. Ce processus est réversible et saturable.

La clairance thyroïdienne de l'iodure est adaptative ; elle permet une entrée d'iode stable malgré les fluctuations, alimentaires et autres, de l'apport d'iode.

Le transport actif d'iodure dépend de plusieurs facteurs :

- La TSH (thyroestimuline hormone) qui augmente la vitesse et le nombre d'unités de transport.
- Processus d'autorégulation qui est influencé par la concentration intra-thyroïdienne en iodure, l'ATPase membranaire et l'apport énergétique de l'adénosine triphosphate (ATP).

2.2.2.2. Synthèse de la thyroglobuline (Tg)

C'est une protéine spécifique produite par la glande thyroïde. Elle est constituée de deux sous-unités ayant chacune 330000 daltons et 2748 acides aminés. La synthèse de la thyroglobuline se fait dans les polyribosomes du réticulum endoplasmique rugueux ; puis elle entre dans le réticulum endoplasmique lisse, où elle est glycosylée ; ensuite elle arrive dans les vésicules du système de Golgi. La Tg est concentrée dans des vésicules d'exocytose ; ces vésicules migrent jusqu'au pôle apical où elles fusionnent avec la membrane apicale. Enfin la Thyroglobuline est oxydée dans la colloïde ; c'est alors que les radicaux tyrosyl les plus superficiels sont oxydés et que la Tg est iodée.

Par ailleurs, le stockage de La Tg se fait dans la colloïde ; une certaine quantité passe dans la circulation sanguine où elle est dosable par technique radio-immunologique.

2.2.3. Oxydation de l'iodure et synthèse des hormones thyroïdiennes

2.2.3.1 L'organification (oxydation) de l'iode :

La transformation de l'iode minéral apporté par l'alimentation puis capté par la thyroïde en iode organique immédiatement utilisable en hormonosynthèse se fait sous la dépendance d'une enzyme : la thyroperoxydase TPO (peroxydase thyroïdienne) = enzyme spécifique liée à la membrane qui reconnaît 3 substrats : l'iode, la thyroglobuline et l'H₂O₂ qui optimise son activité.

2.2.3.2. Synthèse hormonale

La synthèse hormonale nécessite le couplage de deux résidus tyrosyl préalablement iodés.

Une di-iodotyrosine (DIT) résulte d'une réaction d'oxydation de deux atomes d'iode et une iodation de deux carbones du résidu tyrosyl.[84]

L'interaction entre les radicaux libres de l'iode et un résidu tyrosyl donnent naissance à une mono-iodotyrosine (MIT).[84]

Le couplage des MIT et des DIT produit la tri-iodothyronine ou T3 et la tétra-iodothyronine ou thyroxine ou T4.[84]

2.3. Sécrétion et transport plasmatique des hormones

Actuellement, le mécanisme de La sécrétion des hormones est mal connu. La T4 et la T3 se trouvent dans le sang sous deux formes en équilibre : l'une libre et l'autre liée à des protéines de transport.

- Chez un sujet euthyroïdien, seulement 0,03 % de la T4 est libre, le reste est lié : [79],[85]
 - 75-80 % à la thyroxine binding globulin (TBG),
 - 15-20 % à la préalbumine ou transthyrétine (TTR).
 - 5-10 % à l'albumine.
- De même seulement 0,3 % de la T3 est libre, le reste est lié : [79] ;[85]
 - 75-80 % à la TBG,
 - Moins de 10 % à la TTR et
 - Environ 10 % à l'albumine.

Tableau III : Hormones thyroïdiennes et protéines porteuses [78]

	TBG Thyroxine binding globuline	TBPA Thyroxine binding Prealbumine transthyréline	ALBUMINE	FRACTION LIBRE
T4 % Hormone liée Affinité	75 à 80 % $2 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1}$	15 à 20 % 10^8 M^{-1}	5 à 10 % $2 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$	0,03 %
T3				0,3 %
% Hormone liée	75 à 80 %	< 10 %	10 %	
Affinité	10^8 M^{-1}	$5 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$	$4 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$	

La synthèse de la thyroxine (T4) se fait en totalité dans la thyroïde et 80% de la T3 provient de la désiodation périphérique de la T4 [76].

❖ Monodésiodation de la thyroxine (T4) :[80]

C'est un mécanisme enzymatique, microsomique d'une très grande importance biologique et largement ubiquitaire, qui amène à considérer la T4 comme simple pro-hormone. Cette réaction entraîne l'apparition, au niveau périphérique, de deux produits tri-iodés différents, selon l'emplacement de la désiodation :

- Soit de la T3 ou 3, 5, 3'-tri-iodo-thyronine, dont l'activité biologique est 5 fois supérieure à celle de T4 ;
- Soit de la T3 « inverse » ou 3, 3', 5'-tri-iodo-thyronine (rT3), dont l'activité biologique est nulle.

La production de T3 dans les tissus périphériques est quantitativement beaucoup plus importante que la biosynthèse de T3 dans la glande thyroïde elle-même.

La production de T3 ou de T3 « inverse » dépend étroitement des conditions métaboliques (le jeûne, certaines maladies fébriles, l'étude de sa corrélation avec le développement, l'exposition au froid, l'emploi de divers antithyroïdiens, etc.)

Il existe Trois types de désiodases qui se distinguent par leur localisation et leur site d'action. (Tableau IV)

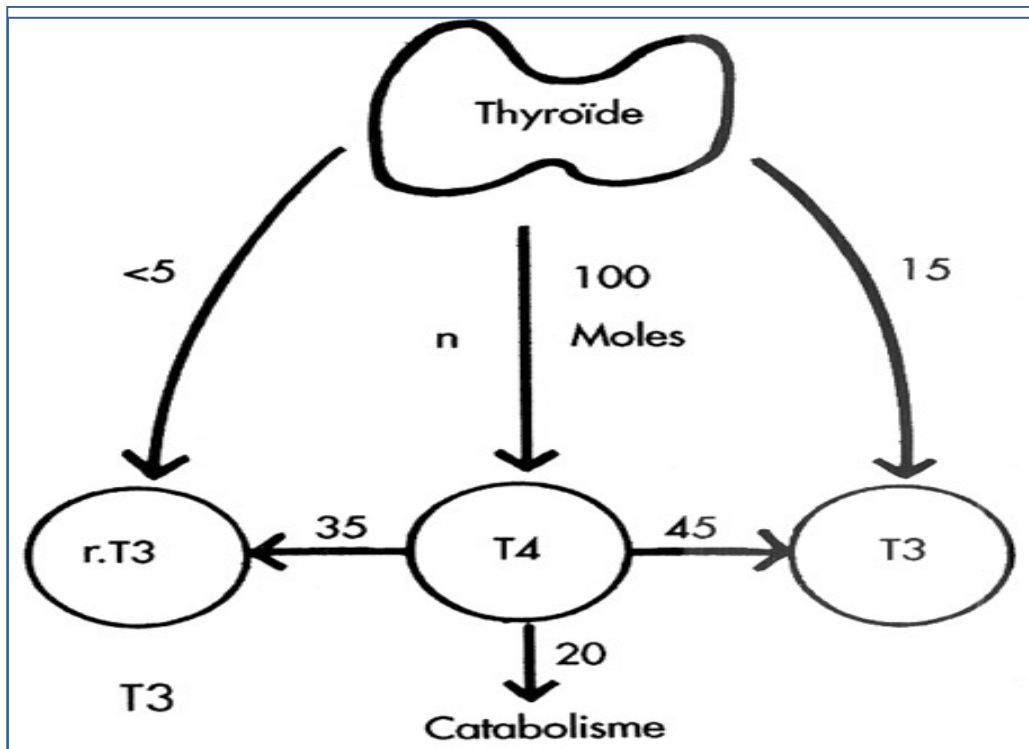


Figure 17: Désiodation de la thyroxine comme cause majeure de production de la T3 et de la rT3.[70]

Tableau IV : Les désiodases [70]

TYPE I	
Présence :	Foie (réticulum endoplasmique) Rein (membrane) Thyroïde et système nerveux central (SNC) (fraction microsomale)
Site d'action :	5' et 5' T4 → T3, rT3 → T2, T3 → 33' T2
TYPE II	
Présence :	surtout SNC, hypophyse
Site d'action :	Uniquement 5' T4 → T3, T3 → 33' T2
TYPE III	
Présence :	Tous les tissus
Site d'action :	Uniquement 5' T4 → rT3, T3 → 33' T2

La demi-vie sanguine de la T4 est de sept jours, celle de la T3 de l'ordre de 24 heures.

Biologiquement, La T3 est l'hormone la plus active, environ dix fois plus que T4 (la forme T4 est souvent nommée prohormone).

Les hormones thyroïdiennes sont dégradées au niveau du foie et du rein par diverses voies :

- Conjugaison (puis excrétion biliaire),
- Désamination et décarboxylation de la chaîne latérale alanine,
- Désiodation périphérique, ...

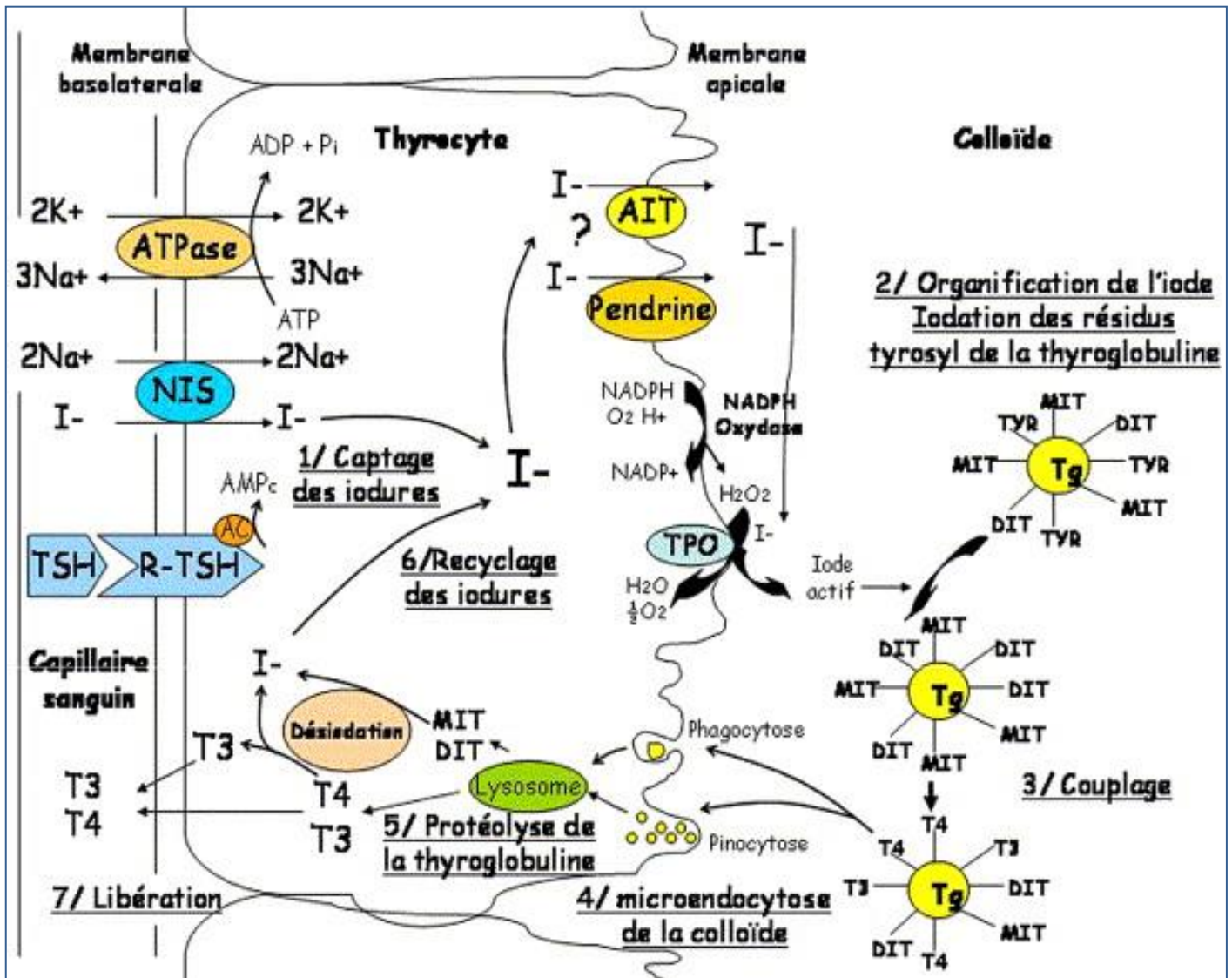


Figure 18: Biosynthèse des hormones thyroïdiennes[65]

2.4. Régulation de la fonction thyroïdienne :

[65],[66],[70],[76][78],[80]

La régulation des iodothyronines fait intervenir l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroidien.

La TRH (thyrolibérine ou TSH-releasing hormone), synthétisée au niveau des noyaux paraventriculaires de l'éminence médiane, est sécrétée dans le système porte hypophysaire et transportée vers les cellules thyrotropes de l'antéhypophyse. Elle est responsable d'une augmentation de la sécrétion et de la synthèse de TSH.

La sécrétion de TRH est influencée par l'activité corticale, donc par les facteurs psychiques et de nombreux médiateurs [86].

NB : La TRH stimule également la sécrétion de la prolactine et de l'hormone de croissance qui se fait par l'antéhypophyse.

La TSH hypophysaire. La TSH est une glycoprotéine (28 k Da) formée de 2 sous-unités (α et β). Cette hormone stimule toutes les étapes de l'hormonosynthèse thyroïdienne et à concentration augmentée, provoque une hyperplasie de la glande. La fixation de TSH sur son récepteur active un système enzymatique adénylate cyclase qui transforme l'ATP en AMP cyclique.

NB : Le contrôle hypothalamique a pour conséquence une variation circadienne de la TSH sérique avec un pic dans la première partie de la nuit [87]. La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 30 min [87].

Les valeurs de T3 libre (FT3) et T4 libre (FT4) agissent sur la sécrétion de TRH et TSH par le biais d'un rétrocontrôle négatif.

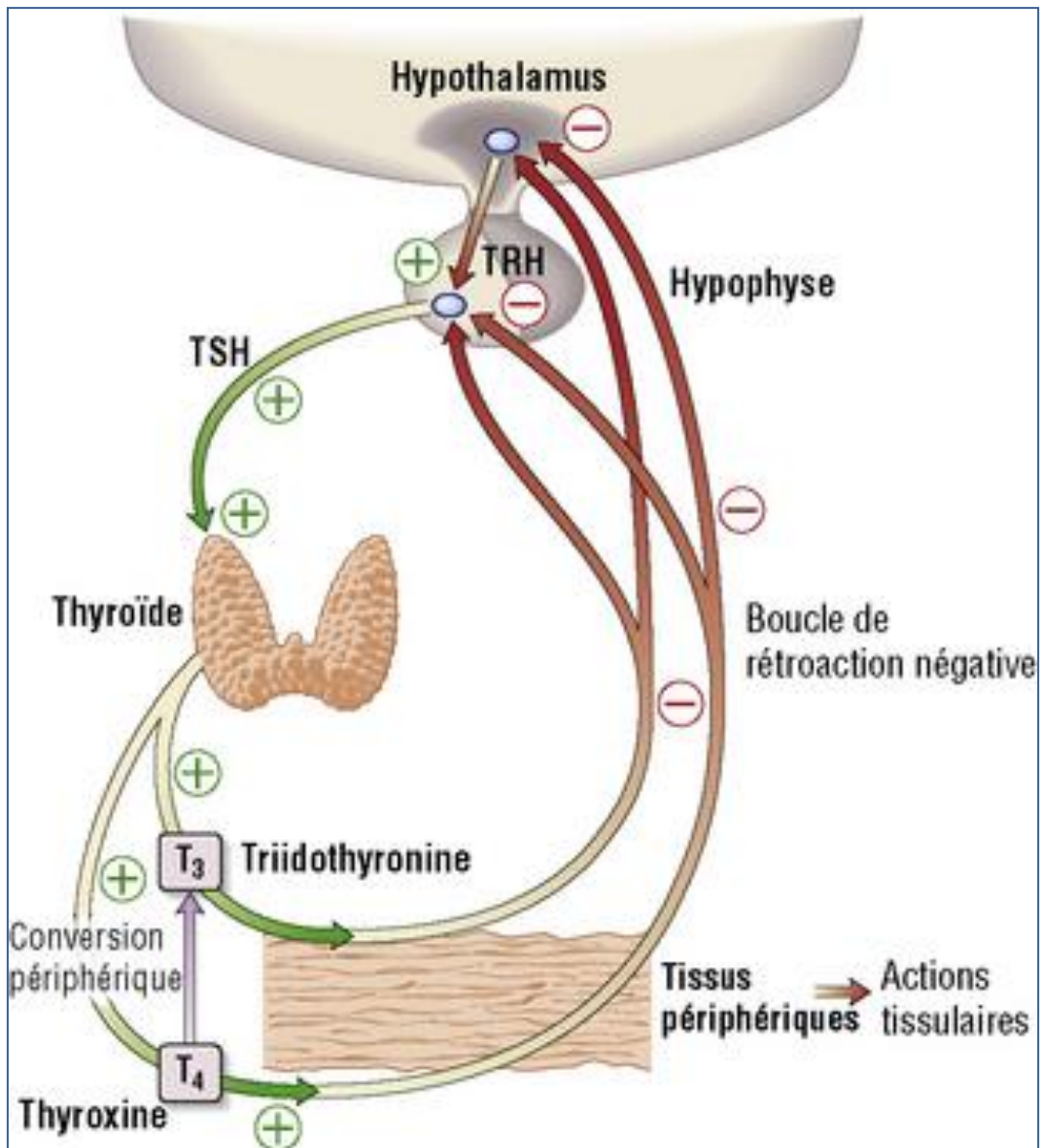


Figure 19: Boucle de rétroaction hypothalamo-hypophyso-thyroïdienne [86].

2.5. Effets biologiques des hormones thyroïdiennes

[65],[66],[70],[78],[81]

A - Effets sur la croissance et le développement

Les hormones thyroïdiennes sont nécessaires à la croissance et au développement, surtout pour le système nerveux central et pour l'os.

A.1 – Croissance et développement du système nerveux central

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle très important pour le système nerveux centrale chez l'adulte et chez l'enfant surtout durant les premiers mois de vie.

Elles sont nécessaires aux mécanismes de maturation et de mise en place des connexions neuronale ainsi qu'à la myélinisation.

Durant les premiers mois de vie : carence durant cette période s'accompagne d'un retard mental pouvant être sévère (crétinisme). L'excès d'hormones thyroïdiennes est également délétère, la différenciation étant accélérée au détriment de la prolifération neuronale.,

Chez l'adulte : l'hyperthyroïdie est caractérisée par une excitabilité et une irritabilité, par contre on note un ralentissement et de somnolence dans l'hypothyroïdie.

A.2 – Croissance et développement du squelette

Les hormones thyroïdiennes ne sont pas essentielles à la croissance mais elles sont nécessaires à la différenciation et à la maturation osseuse pendant la période foétale, leur absence est responsable d'un retard d'apparition des centres d'ossification épiphysaires. Par ailleurs, Durant la période postnatale, ces

hormones sont indispensables à la croissance et continuent leur rôle dans la maturation et la différenciation osseuses.

L'hormone de croissance (GH) agit en synergie avec les hormones thyroïdiennes. Cette hormone stimule la chondrogénèse et la croissance du cartilage, tandis que les hormones thyroïdiennes favorisent la maturation et une ossification du cartilage.

NB : les HT stimulent la sécrétion de GH et potentialise les effets de l'IGF-1.

Durant l'enfance. L'hypothyroïdie conduit à un nanisme dysharmonieux.

Chez l'adulte, les hormones thyroïdiennes jouent également un rôle important dans les phénomènes d'ostéosynthèse et de résorption osseuse, L'excès d'hormones thyroïdienne s'accompagnant d'un risque d'ostéoporose.

B - Effets métaboliques :

Le rôle des hormones thyroïdiennes dans l'homéostasie métabolique est important, elles agissent sur :

- La Thermogénèse : les hormones thyroïdiennes stimulent la production de chaleur et augmentent la consommation d'oxygène par l'organisme.
- Les métabolismes glucidiques : les hormones thyroïdiennes possèdent un effet hyperglycémiant par accélération de l'absorption intestinale du glucose et réduction de la glycogénogenèse hépatique
- Les métabolismes Protéiques : elles activent la synthèse et le catabolisme protéique.

- Métabolismes Lipidiques : l'effet de ces hormones sur les lipides est complexe, en activant la synthèse du cholestérol aux concentrations physiologiques et en l'inhibant à des concentrations supérieures. Elles augmentent l'excrétion biliaire et fécale du cholestérol.
- Les hormones thyroïdiennes permettent aussi l'augmentation de la synthèse et la résorption osseuse par leur action sur le mécanisme phosphocalcique.

C - Effets tissulaires Par leur action ubiquitaire,

La T3 et T4 interviennent dans la régulation de très nombreuses fonctions tissulaires :

- **Muscles et cœur :**

Ces hormones stimulent l'activité et le développement musculaire en agissant sur l'expression de nombreuses protéines et enzymes nécessaires aux différents types de tissus musculaires, notamment visible au niveau du muscle cardiaque.

Effectivement les hormones thyroïdiennes ont un effet chronotrope positif, inotrope positif, dromotrope positif et lusitrope positif ; grâce à leur action directe sur leurs récepteurs nucléaires présents dans les cardiomyocyte. Ainsi on a une augmentation du débit cardiaque et coronaire.

- **Effet sur l'intestin** : en accélérant la motilité et le transit.
- Les HT ont une action régulatrice de l'hématopoïèse et du métabolisme du fer.

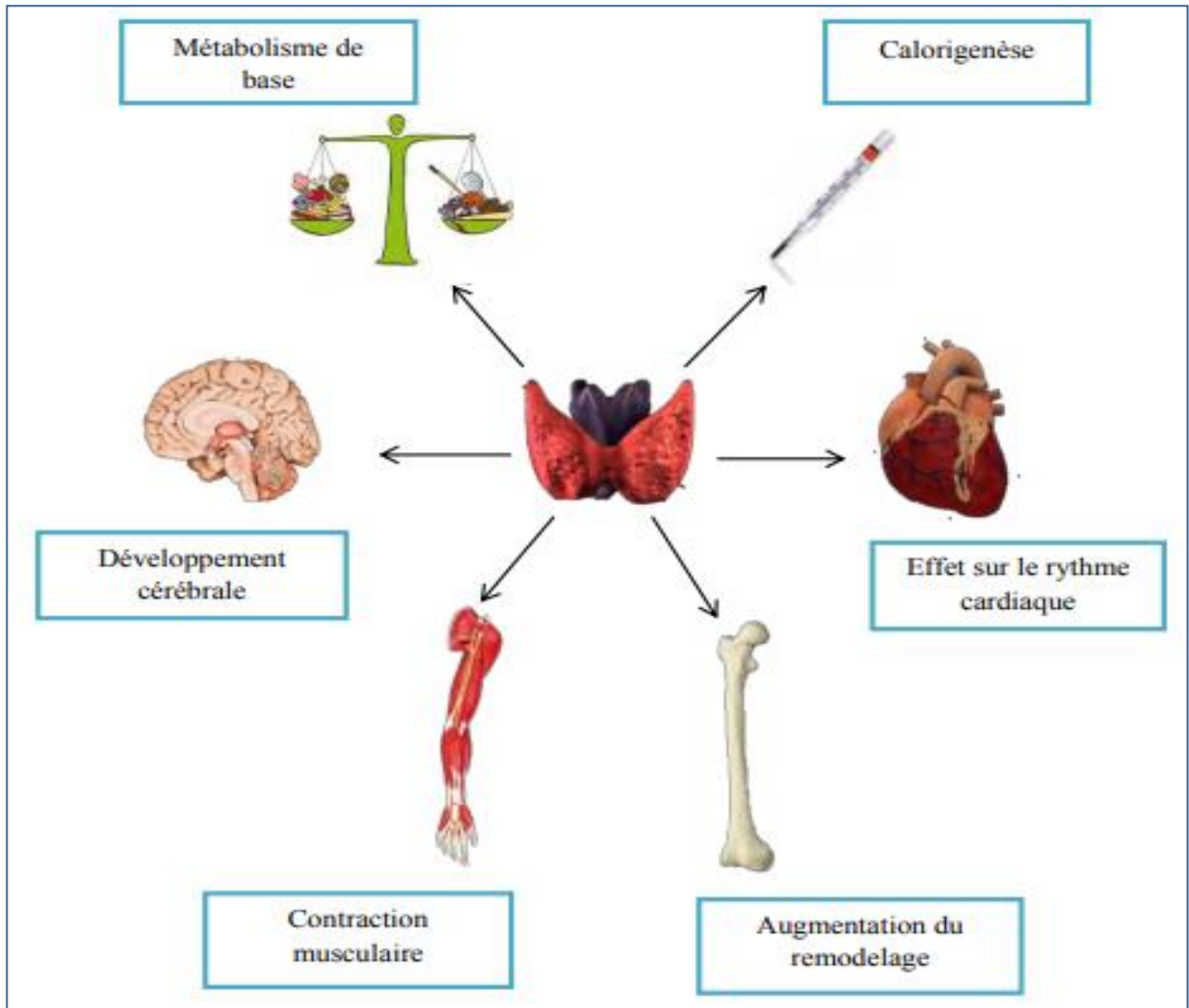


Figure 20: les différents mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes.

III/ TAUX DES HORMONES THYROÏDIENNES EN FONCTION DE L'AGE :

Les valeurs normales des HT sont variables en fonction des laboratoires et de l'âge [88],[89],[90],[91],[92],[93] ;[94]

Tableau V : fourchettes de références de TSH en fonction de l'âge selon : hubner et al [95]

Age	TSH (mIU/l)
1 à 3 jours	0.13–9.23
4 à 30 jours	0.16–8.48
31 à 60 jours	0.19–7.78
61j à 12 mois	0.30–5.88
1 à 5 ans	0.42–4.79
6 à 10 ans	0.48–4.67
11 à 14 ans	0.53–4.58
15 à 18 ans	0.56–4.53

Tableau VI : valeurs normales de FT4 et T4 selon : hubner et al [95]

Age	FT4(pmol/l)	T4(nmol/l)
1 à 3 jours	10.8–26.8	62.9–203.5
4 à 30 jours	10.9–25.5	65.0–196.6
31 à 60 jours	11.0–24.3	67.1–190.2
61j à 12 mois	11.4–20.9	73.6–171.4
1 à 5 ans	11.4–19.0	74.0–150.0
6 à 10 ans	11.0–18.8	69.9–137.3
11 à 14 ans	10.8–18.7	67.2–129.2
15 à 18 ans	10.7–18.7	65.5–123.9

Tableau VII : valeurs normales de FT3 et T3 selon : hubner et al [95]

Age	FT3(pmol/l)	T3(nmol/l)
1 à 3 jours	2.32–8.11	0.64–4.18
4 à 30 jours	2.40–7.94	0.74–4.18
31 à 60 jours	2.48–7.78	0.84–4.18
61j à 12 mois	2.72–7.30	1.18–4.18
1 à 5 ans	3.05–6.93	1.37–3.79
6 à 10 ans	3.30–6.79	1.34–3.35
11 à 14 ans	3.46–6.71	1.33–3.07
15 à 18 ans	3.57–6.65	1.31–2.90

✚ Variation physiologique des hormones thyroïdiennes : [70],[79],[96],[97]

Fœtus :

A partir de la 12^e semaine d'aménorrhée, la TSH fœtale s'accroît graduellement pour aboutir approximativement à : 15 - 20 mUI/l à 30 S.A, puis rechute en fin de gestation jusqu'à 10 mUI/l .

A partir de 18 à 20 semaines d'aménorrhée, la concentration sérique fœtale de thyroxine (T4) commence à s'élever.

La concentration de T4 totale et de T4 libre augmentent alors progressivement jusqu'aux dernières semaines de la grossesse.

La concentration sérique fœtale de triiodothyronine(T3) reste diminuer jusqu'à 30 semaines de développement et s'élève ensuite en deux phases : une phase prénatale et une phase postnatale.

Nouveau-né :

La TSH subit un pic physiologique, pouvant atteindre 100 mUI/l dans les 30 minutes qui suivent la naissance. Le mécanisme de ce pic est mal compris, imparfaitement explicable par la baisse de la température ambiante. Ceci explique la nécessité de faire le dépistage de l'hypothyroïdie après le troisième jour de vie.

Une augmentation des concentrations de T4 et T3 est également notée, comme l'indique la figure 19.

L'élévation de la T4 est liée étroitement au pic de TSH, tandis que celle de la T3 résulte d'un côté par la conversion de le T4 et T3 en période néonatale et de l'autre par la stimulation de la TSH.

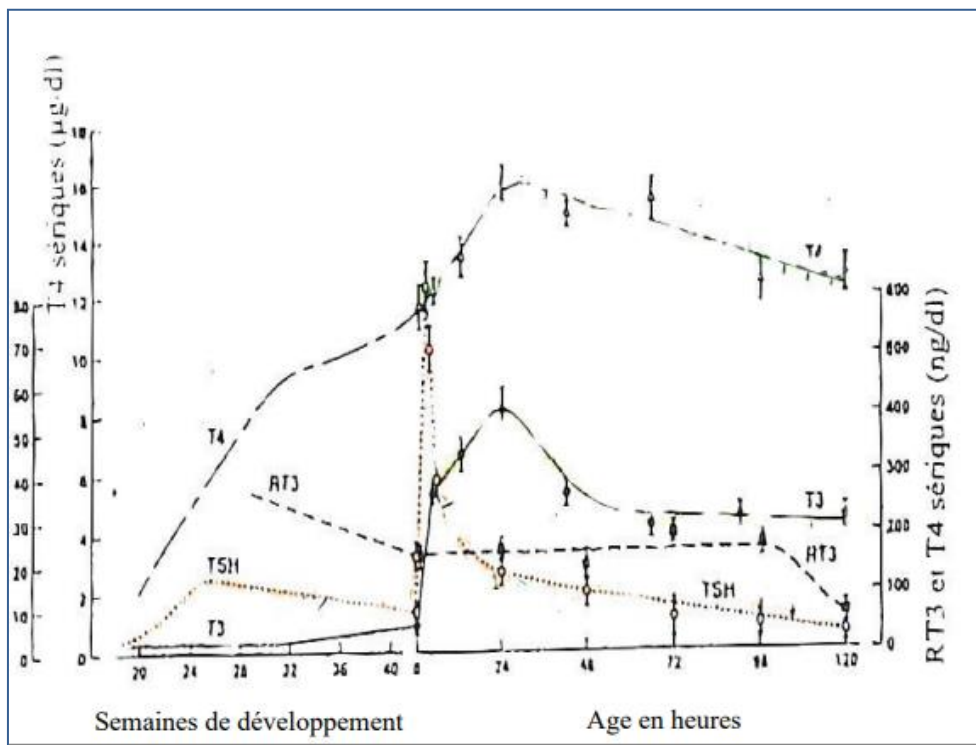


Figure 21: évolution des concentrations de T3, T4, rT3 et TSH au cours de la période périnatale.

Enfant, adolescent :

Les taux de la TSH diminuent progressivement pendant l'enfance et l'adolescence pour atteindre les valeurs de l'adulte jeune.

✚ Variations pathologiques des hormones thyroïdiennes circulants :

1) Hyperthyroïdie :[96],[97]

L'hyperthyroïdie périphérique provoque

-Une hausse de : la thyroxine (T4) et la triiodothyronine(T3)

Un abaissement de la TSHus.

2) Hypothyroïdie périphérique :[96],[97]

Caractérisée par des variations inverses :

T3 et T4 abaissées, TSHus élevée.

✚ Autres causes des variations des hormones thyroïdiennes circulants :

Concernant la TSH :

Les facteurs responsables d'une augmentation ou d'un abaissement de la TSH sont présentés dans le tableau suivant :[70],[98]

Tableau VIII: Les facteurs responsables d'une augmentation ou d'un abaissement de la TSH.

Causes d'augmentation de la TSH	Causes d'abaissement de la TSH
<ul style="list-style-type: none">• Hypothyroïdies primitivement thyroïdiennes• Certaines hypothyroïdies centrales (T4L basse)• Certaines hyperthyroïdies centrales (T4L haute)<ul style="list-style-type: none">• Pic néonatal (dans les 30 suivant l'accouchement)• Surcharge pondérale• Grand âge• Insuffisance surrénale• Prise d'amiodarone• Adénome thyroïdienne• État de résistance aux hormones thyroïdiennes	<ul style="list-style-type: none">• Hyperthyroïdie actuelle ou récente• Certaines hypothyroïdies centrales• Grossesse• Bexarotène• Maladies générales• Imprégnation récente et massive par :<ul style="list-style-type: none">– glucocorticoïdes– dopamine– somatostatine et ses analogues.

Concernant la T4 libre : [70],[79]

- ❖ Des valeurs abaissées de T4L sériques sont rencontrées lors :
 - d'hypothyroïdies centrales,
 - de thyroïdite d'Hashimoto,
 - Des affections non thyroïdiennes sévères (syndrome de basse T4),
 - de dénutrition,
 - de carence iodée,
 - de traitements médicamenteux...

- ❖ Des valeurs élevées de FT4 sériques sont observées lors :
 - d'hyperthyroïdies (Basedow, goitre nodulaire toxique, adénome toxique, thyroïdite d'Hashimoto, de De Quervain...),
 - d'hyperthyroïdies à T4 pure,
 - d'adénomes thyroïdiens,
 - de résistance aux hormones thyroïdiennes,
 - de diminution des protéines de transport (TBG...),
 - de traitements médicamenteux (amiodarone...).

IV/ LES DIFFERENTES METHODES D'EXPLORATIONS DE LA THYROÏDE :

En complément de l'examen clinique, l'exploration de la fonction thyroïdienne a pour buts : **[99]**

- De préciser si le corps thyroïde assure son rôle sécrétoire, normalement (euthyroïdie) ou non (hyperthyroïdie-hypothyroïdie) ;
- De vérifier les relations entre cette glande et les éléments de stimulation normaux ou pathologiques.
- Distinguer l'approximation topographique du tissu thyroïdien.
- D'établir un diagnostic anatomopathologique.
- De réaliser la surveillance de la dysfonction, ou de la pathologie tumorale.

A - Exploration fonctionnelle statique de la thyroïde :

1. TSH [66],[70],[96],[97],[99]

La thyroïdostimuline ou thyrotropine (thyroid stimulating hormone [TSH]) est sécrétée par le placenta et par les cellules thyrotropes de l'antéhypophyse. Ces cellules sont exquisément sensibles au rétrocontrôle par les hormones thyroïdiennes, au point que les taux de TSH sont corrélés avec ceux de thyroxine libre (T4L) selon une courbe exponentielle : une baisse de la moitié de t4 libre multiplierait la concentration de TSH par un facteur 100.

Le dosage de TSH est le paramètre demandé en première intention car le plus discriminant pour le dépistage d'une dysthyroïdie fonctionnelle périphérique. Il repose sur des méthodes immunométriques de type sandwich.

les valeurs “normales”, usuellement retrouvées chez les sujets jeunes, sains, ambulatoires, indemnes d’affection aiguë ou chronique, et non soumis à des prises médicamenteuses, sont comprise entre 0,4 et 4 mU/l (selon l’Association européenne de la thyroïde (ETA) (2005))**[97]**

Selon des études cliniques récentes, ces valeurs normales augmentent légèrement avec le poids : une corrélation entre TSH et indice de masse corporelle est démontrées, indépendamment de toute hypothyroïdie, ce qu’expliquent des particularités du thyroïdostat chez le sujet obèse **[100]**,.

La TSH s’accroît également avec l’âge **[100]** et la valeur supérieure des normes avoisine 7 vers l’âge de 70 ans (**tableau IX**)

Tableau IX: Limites supérieures des normes de TSH (97,5e percentile), d’après M.I. Surks .

Limites supérieures de la normale de TSH	Âge
3,6 mU/l	20-30 ans
5,9 mU/l	50-59 ans
7,5 mU/l	> 80 ans
10 mU/l	> 100 ans

2. Les hormones thyroïdiennes : T3 et T4 :**[66],[70],[79] ,[96],[99]**

La concentration de La thyroxine (T4) représente un excellent reflet de la production thyroïdienne, sa production se fait en totalité par la glande thyroïde. La T4 se trouve dans la circulation sanguine sous formes : libre (0,02 %) et liée aux protéines vectrices (albumine, transthyrétine et TBG).

Quant à la triiodothyronine(T3) c'est l'aspect actif des hormones thyroïdiennes. 80% de la T3 circulante provient de la dégradation de l'hormone T4 au niveau des tissus périphériques (foie, rein, muscle, cerveau...). T3 et T3 libres constituent le reflet de la production périphérique et leur rôle dans l'exploration de la fonction thyroïdienne est limitée.

Les dosages des formes libres ont supplanté ceux des hormones totales et tributaires des modifications de concentration, ou d'affinité des protéines de transport (grossesse, traitement oestrogénique, insuffisance rénale). Elles constituent une approximation des concentrations des hormones libres.

Ces dosages sont actuellement automatisés mais des problèmes méthodologiques persistent dans certaines situations particulières dont la grossesse et l'insuffisance rénale. Cependant, pour une interprétation correcte, il est nécessaire de fournir des protocoles distinctif à chaque dosage dès la naissance ou pendant la grossesse chez les femmes âgées.

3. La thyroglobuline :[96],[99],[101]

La tg est une protéine précurseur des hormones thyroïdiennes, elle est dosée dans le sang et son taux sérique dépend de facteurs tels que la masse du tissu thyroïdien, détériorations inflammatoires de la glande et du niveau de sollicitation des récepteurs de la TSH .

En pratique clinique, le dosage de la Tg qui se fait par méthode immunoradiométrique est utilisé essentiellement comme marqueur tumoral pour détecter l'efficacité de traitement des cancers différenciés thyroïdiens. Il permet de déterminer les causes des hypothyroïdies congénitales et exposer le diagnostic d'une thyrotoxicose par une prise inconnue d'hormones thyroïdiennes (thyrotoxicose factice). En hors de ces cas, le dosage de la Tg a aucun intérêt.

4. Les anticorps antithyroïdiens : [96] ,[99]

Les principaux antigènes thyroïdiens sont :

- la thyroperoxydase (TPO) : constitue l'enzyme clé de la synthèse des hormones thyroïdiennes,
- la thyroglobuline (Tg),
- le récepteur de la TSH (RTSH),
- le symporteur sodium-iodure NIS et
- la pendrine.

Lors de maladies auto-immunes thyroïdiennes, ces antigènes induisent une production d'autoanticorps d'affinité et taux élevés.

a. Les anticorps antithyroperoxydase (anti-TPO)

Ce sont des IgG dont les taux sont liés à l'importance de l'infiltrat lymphocytaire thyroïdien. Ils sont retrouvés dans les maladies d'Hashimoto à des titres très élevés mais aussi dans les autres thyropathies auto-immunes (maladie de Basedow, thyroïdite atrophiante, thyroïdite du post-partum, thyroïdite auto-immune asymptomatique...).

b. Les anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg)

L'immunisation se fait le plus souvent conjointement contre la TPO et la Tg. Les anti TPO se manifestent plus rapidement et /ou plus dépistable que les anti -Tg. Cependant, dans l'exploration de l'auto-immunité thyroïdienne, elle sera réalisée en cas de forte suspicion clinique et/ou échographique et devant un résultat d'anti-TPO négatif, car elle n'est pas systématisé en 1^{ère} intention . Seulement 3 % de la population présentent des anti-Tg sans anti-TPO détectables (étude américaine NHANES III).

c. Les anticorps anti-récepteurs de la TSH (anti-RTSH)

Ces anticorps se lient à la surface des thyrocytes grâce aux récepteurs de la TSH présents ; la majorité d'entre eux agissent tels des anticorps stimulants, constituant ainsi des indicateurs diagnostique et pronostic de la maladie de Basedow. Dans quelques situations rares, ils ont un rôle obstruant responsable de l'hypothyroïdie avec hypotrophie de la glande, et les techniques d'inhibition de la liaison de TSH marquée à des récepteurs hormonaux sont leurs détecteurs. De nouvelles méthodes sont apparues ; automatisées ou non, en adoptant des anticorps anti monoclonaux hautement spécifiques ; en cours d'évaluation clinique.

d. Les autres anticorps

À savoir, anticorps anti-symporteur de l'iodure (anti-NIS), anti-pendrine, les anticorps anti-T3 et anti-T4. Ces deux derniers sont des variantes des anticorps anti-Tg pouvant engendrer les artéfacts de dosage, contrairement aux anticorps anti-NIS et anti-pendrine disposant de titres similaires à ceux des anti-TPO et dont l'intérêt clinique n'est pas encore révélé

5. La TBG :[96]

La thyroxin binding globulin (TBG) est la principale protéine transporteur des hormones thyroïdiennes dans le sang, appartenant à la famille des antiprotéases, synthétisée au niveau du foie. Elle possède une forte affinité pour la thyroxine (T4) et une faible capacité de liaison, Son affinité pour la triiodothyronine(T3) est 10 fois moindre.

Son dosage est radio-immunologique, Les valeurs normales se situent entre 14 et 31 mg/l.

Toute modification des taux circulants de TBG entraine une augmentation ou une diminution proportionnelle de la concentration des hormones thyroïdiennes totales sans qu'il y ait pour autant variation des hormones libres.

Tableau X:Les principales causes de variation de la concentration en TBG sont les suivantes :[102]

Molécule	Usage
Augmentation de la TBG	
Estrogènes (grossesse)	
Raloxifène, tamoxifène	
Méthadone	Opiacés
Clofibrate	Hypolipédémiant
Fluorouracil	Antinéoplasique
Diminution de la TBG	
Androgènes et anabolisants stéroïdiens	
Glucocorticoïdes	
L-asparaginase	Antinéoplasique
Acide nicotinique	Hypolipédémiant
Diminution de la liaison aux protéines de transport	
Salicylates et AINS	Anti-inflammatoires
Phénytoïne, fosphénytoïne	Anticonvulsivant
Sulfonylurées	Hypoglycémiant
Héparine	Anticoagulant
Furosémide	Diurétique
o-p-DDD	Anticortisolique

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

TBG : globuline liant la thyroxine

6. Iodémie et iodurie : [96]

Le dosage de l'iodurie a un intérêt dans le cadre d'étude épidémiologiques, permettant d'estimer l'apport alimentaire en iode d'une population.

La quantification de l'iodurie en pratique clinique justifie quelques dysthyroïdies à un dérèglement du statut iodé. En cas d'hyperthyroïdie, Son dosage dans les urines des 24 heures est plus fiable que celui de l'iodémie.

➤ Méthodes de dosage :(iode urinaire)

- Les techniques colorimétriques représentent les méthodes classiques du dosage de l'iode dans les échantillons biologiques, en particulier celles basées sur la réaction de Sandell-Kolthoff.
- Chromatographie liquide en phase inverse.
- Potentiométrie d'émission
- Techniques spectrométriques
- La spectrométrie de masse à couplage inductif (ICP-MS) : qui remplace actuellement les techniques colorimétriques.

➤ Valeurs de références : sont modifiables selon les techniques adoptées

L'apport alimentaire quotidien d'iode recommandé :

- 90 µg/j chez l'enfant,
- 150 µg/j chez l'adulte et
- 200 µg/j chez la femme enceinte ou en cas d'allaitement.

L'iodurie dépend de l'apport d'iode.

Tableau XI: Excrétion urinaire de l'iode (d'après [23])

	Déficit en iode			
	Aucun	Moyen	Modérée	Sévère
Iodurie ($\mu\text{g/l}$)	> 100	50-99	20-49	< 2

L'iodémie : la valeur normale comprise entre 30 et 80 $\mu\text{g/l}$

7. La T3 inverse : 3, 3', 5' triiodothyronine (rT3) :[96]

8. Calcitonine :[66],[70], [96],[99]

Elle constitue un marqueur diagnostique, pronostique et de suivi des cancers médullaires de la thyroïde (CMT). Il est habituellement admis qu'elle faut systématiquement dosée devant tout nodule thyroïdien découverte à l'inspection, la palpation ou à l'échographie.

Sa mesure plasmatique repose sur des techniques immunométriques.

B - Exploration dynamique

a - Test au TRH :[70],[96]

La thyrolibérine (TRH) est une protéine peptidique sécrétée par l'hypothalamus, elle stimule la sécrétion de TSH par l'hypophyse.

Ce test est réalisé uniquement en milieu hospitalier, il permet d'étudier la réponse hypophysaire à la stimulation exogène par la TRH **,qui est appuyée par l'évaluation de la progression de la TSH au cours de l'heure suivant l'injection.**

•Les étapes de prélèvement :

Le patient doit être à jeun, reste au repos pendant toute la durée de prélèvement et s'abstient de fumer.

-avant injection de TRH : faire un premier prélèvement à – 5 minutes.

-Injection intraveineuse lente en 1 à 2 minutes de 250 ug de TRH chez l'adulte et de 200 ug chez l'enfant.

-Après l'injection de cette protéine : faire un second prélèvement pour dosage de TSH à 30minutes.

•Résultats du test :

Avant l'injection de TRH, les valeurs de bases de TSH sont habituellement situées entre 0.2 et 4 mUI /l.

A 30 minutes : chez le sujet normal, on note une augmentation de la valeur de TSH de cinq à dix fois la valeur basale

Depuis l'avènement du dosage de la TSH de 2eme ou de 3eme génération (dosages ultrasensibles), le test à la TRH n'a plus d'intérêt dans les pathologies primitivement thyroïdiennes. Il peut être utile dans certaines circonstances :

- Lorsque la TSH est non stimulable et que la T4L est altérée le diagnostic est en rapport avec l'hypothyroïdie ou l'insuffisance thyroïdienne.
 - Savoir différencier les hyperthyroïdies frustes des " vrais euthyroïdiens " c'est-à-dire les patients ayant une réponse normale à ce test.
 - En théorie, le TRH ne stimule pas la TSH dans les adénomes thyroïdiens de l'antéhypophyse
- Les syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes

b - Autres tests dynamiques :

• Test de freinage thyroïdienne [76]

L'administration d'hormones thyroïdiennes freine la sécrétion de TSH et dès lors, il en résulte une dépression de la fonction thyroïdienne. Dans les cas de nodules autonomes, l'activité persiste malgré l'absence de TSH. Le test de freinage porte le nom de test de Werner. Il y a plusieurs façons de le prescrire, soit 100µgr de T4 par jour durant 10 jours ou encore 75µgr de T3 durant 10 jours avec mesure de la captation de l'iode et réalisation d'une scintigraphie avant et après ce traitement.

• Test de Quérido [test de stimulation à la TSH] : n'est plus pratiqué [76]

Il permet d'observer la réhabilitation du parenchyme sain freiné par un adénome toxique.

• Le test au perchlorate :[96]

Le perchlorate de potassium empêche la captation de l'iodure et entraîne sa sortie de la cellule thyroïdienne vers la circulation (compétition avec l'iode au niveau de ses mécanismes de transport actif).il n'a pas d'action sur l'iode organifié.

C'est le test de référence pour rechercher un trouble acquis ou congénital de l'organification des iodures .il est pratiqué au décours d'une scintigraphie à l'iode 123 et n'a de valeur que si la glande thyroïde est en place et présente un taux de fixation suffisant (au moins >à 5% de l'activité injectée).

Le test au perchlorate repose sur la mesurer des modifications de captage de l'iode 123 par la glande thyroïde après prise de perchlorate.

C - Imagerie thyroïdienne :

C.1 - L'échographie thyroïdienne [103]

Constitue le premier examen morphologique à prescrire, associé à un dosage de TSH (thyroid stimulating hormone ou thyroïdostimuline), devant une anomalie découverte à la palpation de la glande thyroïde. Elle est très utile pour l'évaluation diagnostique de la pathologie thyroïdienne et surtout des nodules thyroïdiens.

Indications :

Les indications de l'échographie thyroïdienne, selon les recommandations de l'Association américaine des endocrinologues cliniques (AACE), sont les suivantes :[104]

- Affirmer l'existence d'un nodule thyroïdien révélé lors de l'examen physique.
- Caractériser le(s) nodule(s) thyroïdien(s), c'est-à-dire en mesurer les dimensions avec précision et identifier la structure interne et la vascularisation.
- Différencier les masses thyroïdiennes bénignes et malignes, sur la base de leur aspect échographique.
- Différencier les nodules thyroïdiens des autres masses cervicales comme les lymphadénopathies, les kystes thyroglossiques et les hygromas kystiques.
- Évaluer les changements diffus dans le parenchyme thyroïdien.

- Détecter les tumeurs résiduelles ou récurrentes post-opératoires dans le lit thyroïdien ou les métastases dans les ganglions lymphatiques du cou.
- Pour dépister les patients à haut risque de malignité thyroïdienne, comme les patients ayant des antécédents de cancer familial de la thyroïde, de néoplasie endocrinienne multiple (NEM) de type II et de cou irradié dans l'enfance.
- Pour guider les procédures diagnostiques (Cytologie par aspiration à l'aiguille fine /biopsie) et thérapeutiques interventionnelles.

Technique :

L'examen, précédé d'une palpation cervicale, s'effectue en mode B en temps réel puis en analyse doppler, sur un patient en décubitus dorsale avec un cou en hyperextension et nécessite l'utilisation des sondes linéaires de haute fréquence (au moins 7.5MHZ) afin d'obtenir une bonne résolution, et donc limiter la visibilité des structures profondes.

L'examineur doit réaliser des coupes transversales et longitudinales des deux lobes et de l'isthme et bien étudier le tractus thyroïdienne, les aires ganglionnaires et les rapports avec les vaisseaux.

Le compte rendu :

Il doit indiquer : le Nom du patient, le motif de réalisation de l'échographie, la signataire ; l'appareil utilisé, mise en service et ses contrôles, la Sonde utilisée et un Schéma récapitulatif.

L'examineur doit préciser les trois dimensions de chaque lobe ; l'épaisseur de l'isthme et doit décrire chaque nodule identifié (siège, taille, échostructure, échogénicité) ; l'aspect du parenchyme adjacent, ainsi que les chaînes ganglionnaires et le retentissement trachéal.

Aspect normal de la thyroïde à l'échographie

•Dimension de la thyroïde normale:(en France)

- Hauteur des lobes :5cm plus ou moins 1cm.
- L'épaisseur et la largeur des lobes : 1,5cm plus ou moins 0,5cm
- l'épaisseur de l'isthme : 5 mm
- la hauteur de l'isthme : 1,5 cm

•Le volume thyroïdien normal est situé entre 10 et 28 cm³.

L'échographie Doppler (US) couleur et puissance est utile pour évaluer la vascularisation de la glande thyroïde et les masses focales. La glande thyroïde est une structure hautement vasculaire alimentée par des artères thyroïdiennes supérieures et inférieures. Les artères thyroïdiennes peuvent être visualisées par un examen Doppler couleur, tandis que les paramètres de débit de ces vaisseaux peuvent être mesurés par un examen Doppler spectral. Normalement, un flux à faible résistance avec une vitesse maximale au pic systolique est détecté dans ces vaisseaux lors de l'analyse Doppler spectrale.

La vitesse maximale au pic systolique (cm/s) dans les artères thyroïdiennes se situe entre 15 et 30 cm/seconde chez les sujets normaux, mais elle peut s'élever dans certaines pathologies (comme la maladie de Basedow) à plus de 100 cm/seconde.

C.2 - Scintigraphie thyroïdienne :[103]

La scintigraphie thyroïdienne est un outil de diagnostic radiologique utilisé pour déterminer la fonction et les pathologies de la thyroïde. Cette procédure de diagnostic fonctionne sur le principe du nucléide instable de l'atome, qui tente d'atteindre la stabilité en libérant un rayonnement alpha, bêta et gamma. Les cliniciens utilisent ces rayons à des fins de diagnostic et de traitement.

Le test utilise un traceur radioactif, qui est une protéine ou une molécule attachée à un matériau radioactif. Le traceur radioactif est administré au patient, et une sonde mesure la quantité d'iode absorbée par la glande thyroïde. La scintigraphie thyroïdienne vérifie la répartition régulière du traceur dans la glande. Il existe plus de 20 traceurs radioactifs, dont deux isotopes de l'iode I-123 et I-131 et le pertechnétate de ^{99m}-technetium, sont les agents habituellement utilisés dans ce test. L'I-131 ayant une demi-vie plus longue que l'I-123, l'I-123 est plus fréquemment utilisé que l'I-131 en raison de la moindre exposition de l'organisme aux radiations. Le pertechnétate de ^{99m}-Technetium est un analogue de l'iode, il est donc transporté vers la glande thyroïde de la même manière que l'iode. Le pentoxyde d'¹¹¹In, le thallium-201 (²⁰¹Tl), le ^{99m}Tc-sestamibi, le ^{99m}Tc-tetrofosmin sont quelques-uns des traceurs radioactifs moins couramment utilisés dans ce test. Ce test est différent de la thérapie à l'iode radioactif, qui traite les cancers de la thyroïde.

Indications :

- Anomalies architecturales
- Nodule/goitre multinodulaire : découverte à la palpation ou par l'échographie
- Anomalies fonctionnelles :

Hyperthyroïdie : découverte par la clinique ou par la biologie

Maladie de basedow

Nodule toxique/goitre toxique

Thyroïdites subaiguës

Surcharge en iode

Hypothyroïdie : ne constitue pas une indication de la scintigraphie (ne doit pas être demandée dans ce contexte).

C.3 - Radiographie pulmonaire : (intérêt limité dans l'exploration thyroïdienne) [103]

A pour objectif de visionner :

- Des calcifications
- Des signes de compression ou de déviation de la trachée

C.4 - Imagerie conventionnelle : TDM/IRM [103]

Utile en cas nodules plongeants et goitre multi-hétéronodulaire pour en préciser l'extension médiastinale, rechercher une compression trachéale ou œsophagienne et en préopératoire pour les rapports vasculaires.

D - Autres examens à réaliser :

✓ Cytologie thyroïdienne [76],[104],[105]

La cytoponction à l'aiguille fine, initiée par les scandinaves (N. Solderström en 1952), est devenue depuis 30 ans un examen de choix pour le diagnostic du nodule thyroïdien. Avec la détection de plus en plus fréquente de nodules thyroïdiens, le nombre de ponctions a augmenté de 250 % ces 10 dernières années[106].

Dans 70 à 80 % des cas, la cytologie est la méthode diagnostique la plus efficace pour évaluer le caractère bénin ou malin du nodule avec une valeur prédictive négative de 92 % pour un diagnostic bénin et une valeur prédictive positive de 100 % pour un nodule malin [106].

Les indications seront déterminées selon les critères échographiques repris ci-dessus et le risque de malignité associé : un nodule prédominant dans un goitre multinodulaire, un nodule connu en augmentation de taille, un nodule infra-centimétrique avec des critères cliniques ou échographiques suspects [106].

V/ LES DYSTHYROÏDIÉS :

A. Hyperthyroïdie de l'enfant :

L'hyperthyroïdie est un syndrome endocrinien rare chez l'enfant (représente 2% de la pathologie infantile), elle résulte d'une hypersécrétion permanente des hormones thyroïdiennes, ce qui entraîne des signes cliniques de thyrotoxicose avec les signes classiques de la maladie et les signes spécifiques chez l'enfant [107].

La maladie de Basedow est la cause prédominante, les autres sont rares et à considérer dans des circonstances formelles et typiques : [108]

Tableau XII: Causes des hyperthyroïdies de l'enfant [109].

Maladie de Basedow
Mutations activatrices du récepteur de TSH (contexte génétique autosomique dominant)
Mutations activatrices des sous-unités alpha de la Gs protéine au cours du syndrome de Mc Cune-Albright
Syndrome de résistance hypophysaire aux hormones thyroïdiennes
Thyroïdite d'Hashimoto (phase hyper)
Nodule thyroïdien hyperfixant
Goitre multinodulaire
Adénome hypophysaire à TSH

- L'hyperthyroïdie causée par une surproduction d'hormones thyroïdiennes peut être traitée par des médicaments antithyroïdiens, par l'ablation de la glande thyroïde à l'iode radioactif ou par une thyroïdectomie chirurgicale.

a. La maladie de Basedow :(type de description de l'hyperthyroïdie acquise)

La maladie de Basedow est une maladie auto immune, constituant la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie chez l'enfant[110],[111]. Elle se voit avec une incidence d'environ 0,8/100 000 enfants/an, le plus souvent durant la deuxième décennie de vie et avec une prédominance féminine (5-7 fois plus fréquente chez la fille) [112].

1- Pathogénèse :[108],[109],[110],[113] ,[114]

Les interactions complexes entre des facteurs génétiques (hérédité), les facteurs environnementaux et le système immunitaire ont actuellement été admis comme conséquence de cette maladie, bien que son étiologie soit mal connue .sa sensibilité génétique est considérée comme polygénique

Une hypertrophie des cellules folliculaires et une augmentation de la vascularisation de la glande résultent de la liaison des auto-anticorps (anticorps anti récepteurs) et de leurs stimulations du récepteur de la TSH sur la membrane des cellules thyroïdiennes. Essentiellement, la glande révèle une infiltration lymphocytaire, des cellules T anormales et une absence de destruction folliculaire.

Une inflammation locale par la production et sécrétion des cytokines est conçue par les cellules T, aboutissant à une dysrégulation des lymphocytes B et une élévation de la production d'auto-anticorps. L'évolution et la gravité de la maladie de basedow sont compromises par une instabilité entre les cellules T régulatrices et pathogéniques.

2- Les signes cliniques : [108],[109],[110], [113] ,[114], [115] ,[116],[117]

Le diagnostic positif de la maladie de Basedow est facile devant l'association des éléments suivants : Les signes cliniques classiques de l'hyperthyroïdie et Les signes spécifiques de la maladie.

❖ Les signes de début :

Le début de la maladie est souvent insidieux caractérisé par :

Troubles du caractère et du comportement	Troubles de la croissance et de la maturation
-Nervosité -Hyper-émotivité -Irritabilité, -Instabilité psychomotrice -Insomnie. -Baisse du rendement scolaire avec des troubles de l'attention.	-Accélération staturale avec un déficit pondéral par rapport au poids théorique pour la taille. -Radiologiquement on observe une avance de l'âge osseux et une déminéralisation osseuse. -Retard pubertaire chez la fille.

Signes cardinaux :

Le goitre :

Il est d'importance variable, diffus, homogène, élastique et vasculaire (présence d'un thrill à la palpation et d'un souffle à l'auscultation de la thyroïde).



Figure 22: Goitre chez un enfant [118]

La Tachycardie :

Il s'agit d'une tachycardie sinusale permanente exagérée par l'effort

Elle s'accompagne souvent d'un éréthisme cardiovasculaire avec palpitations, pouls amples bondissant et artères hyperpulsatiles, ainsi qu'une hypertension artérielle avec élargissement de la différentielle.

Ophthalmopathie auto-immune :

L'exophtalmie est le signe spécifique de la maladie de basedow due à une protrusion axiale du globe oculaire, en général est symétrique, bilatérale et modérée. Elle peut être mesurée à l'exophtalmomètre de Hertel et sur les clichés du scanner en coupe axiale.



Figure 23: Exophtalmie bilatérale [118].

D'autres manifestations oculaires peuvent être observées :

- La rétraction palpébrale supérieure avec l'asynergie oculo-palpébrale,
- La rareté du clignement,
- Le tremblement lors de l'occlusion palpébrale
- L'Œdème des paupières, l'hyperhémie conjonctivale bulbaire et le chémosis conjonctival.

Tableau XIII: Signes oculaires de la maladie de Basedow de l'enfant d'après Zimmerman et al[109].

Exophtalmie 40 %	Œdème périorbitaire 5 %
Parésie paupière supérieure 25 %	Lacrymation excessive 5 %
Rétraction paupière supérieure 20 %	Gène permanente 3 %
Regard fixe 15 %	Diplopie 2 %
Chémosis 7 %	Douleur 1 %
Injection	conjonctivale 7 %

Le tremblement : il est démontré par le signe du serment , c'est un tremblement affiné et rythmé des extrémités.

Des Signes cliniques rares :

- Thermophobie, hypersudation,
- Polyuro-polydipsie.
- Amaigrissement : contrastant avec un appétit conservé ou augmenté (polyphagie)
- Diarrhée motrice (par accélération du transit intestinal)
- Asthénie musculaire
- Myxœdème pré tibial : il s'agit d'une infiltration de la partie inférieure des crêtes tibiales, ferme, en nodules ou en plaque réalisant un aspect de peau d'orange ou ayant une allure bosselée.
- Acropathie : caractérisé par un épaissement doigts et des orteils, sans déformations osseuses.

3- Signes biologiques : [108],[109],[110],[113] , [114] , [116]

L'exploration biologique permet de mettre en évidence une hyperhormonémie et l'auto-immunité thyroïdienne.

L'hyperhormonémie est caractérisée par :

- l'altération permanente de la TSH plasmatique ;
- l'élévation la T4 libre et de la T3 libre.

En revanche, l'auto-immunité thyroïdienne est caractérisée par la présence d'autoanticorps antithyroïdien :

Les Ac anti-récepteurs TSH (TRAb) sont spécifiques de la maladie de basedow, Ils sont détectés chez la plupart des patients avec des taux très variables

Les Ac anti-TPO et Ac anti-TG sont moins spécifiques car ils sont retrouvés dans d'autres pathologies comme les maladies de Hashimotos, myxœdème idiopathique.

D'autres bilans biologiques ont une valeur d'orientation qui sont : numération formule sanguine, bilan lipidique, bilan hépatique, bilan phosphocalcique, dosage de la parathormone, glycémie et créatine phosphokinase.

4- Les signes radiologiques : [108],[109],[110],[113],[114] , [116]

Le Bilan radiologique est en seconde intention :

L'Echographie (+ doppler cervical) confirme le caractère homogène et diffus du goitre, ainsi que l'hypervascularisation, et permet de suivre l'évolution

du goitre sous traitement et surtout de détecter l'association de nodule qui pourrait modifier la décision thérapeutique.

L'échographie thyroïdienne a pris place de la scintigraphie thyroïdienne , puisque cette dernière n'est plus d'actualité pour le diagnostic de la maladie de basedow.

5- Traitement : [108],[109],[110],[113],[114] ,[116]

Le traitement par ATS est généralement recommandé comme traitement initial de l'hyperthyroïdie chez les enfants et les adolescents. Cependant, il est difficile d'obtenir une observance à long terme, et le taux de rechute est élevé. La destruction de la glande par traitement à l'iode radioactif (RAI) ou l'ablation chirurgicale de la glande thyroïde est donc souvent utilisée comme alternative [108]. Les indications pour un traitement radical chez l'enfant comprennent la rechute après un traitement médicamenteux approprié, un manque d'observance de la part du patient ou des parents et la toxicité de l'ATS. Comme pour de nombreuses maladies rares, il n'existe actuellement aucune stratégie fondée sur des preuves pour la prise en charge de cette maladie chez les enfants, contrairement à la situation chez les adultes, chez qui la maladie est plus fréquente. La politique de traitement de la maladie de basedow varie considérablement au sein d'un même pays et d'un pays à l'autre et dépend des traditions et des ressources locales, de l'âge et des préférences du patient, de la taille du goitre et de la gravité de la maladie.

b - L'hyperthyroïdie néonatale : [116],[119],[120]

C'est une pathologie rare, le plus souvent transmise dans un contexte de maladie de Basedow maternelle avec une prévalence de 1 à 2%, elle est due à un passage transplacentaire d'anticorps maternels thyrotoxiques de type immunoglobulines G (IgG).

Le diagnostic est compliqué lorsque les antécédents maternels sont méconnus et par conséquent l'initiation du traitement sera ralentie [119].

La prise en charge se fera dès la naissance avec dosage de la TSH, FT4 et des TBII dans les 48 premières heures [121]. Si l'enfant n'a aucune symptomatologie ou, plus tôt, si présence de signes cliniques d'hyperthyroïdie ; il sera répété entre le 10^{ème} et le 14^{ème} jour.

Si la prise de sang révèle une hyperthyroïdie, il doit commencer le plus tôt possible un traitement par ATS.

La thérapeutique par ATS sera poursuivie jusqu'à disparition des TBII, c'est-à-dire pour une durée de 3 à 4 mois en moyenne [119].

La surveillance thérapeutique comprendra ce qui suit : [119]

- Dans un premier temps le dosage de la FT4 et de la TSH sera fait une à deux fois par semaine jusqu'à normalisation de la fonction thyroïdienne.
- Dans un deuxième temps : deux fois par mois jusqu'à régularisation du dosage des TBII.

B. L'hypothyroïdie chez l'enfant :

L'hypothyroïdie est l'expression clinique et biologique de la carence en hormones thyroïdiennes responsable d'un hypométabolisme, quelle que soit l'étiologie [109]. Elle peut être présente à la naissance (congénitale) ou se développer plus tard dans la vie (acquise). L'hypothyroïdie primaire, due à des anomalies de la glande thyroïde elle-même, est la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie. L'hypothyroïdie secondaire ou centrale survient à la suite de défauts au niveau de l'hypophyse ou de l'hypothalamus [122],[123]

B-1 Hypothyroïdie congénitale :[116],[123],[124],[125] ,[126]

L'hypothyroïdie congénitale (HC) survient chez 1 nouveau-né sur 1500 à 3000. Elle est l'une des causes de retard mental évitable[127]. Le diagnostic et le traitement précoces de la déficience en hormones thyroïdiennes sont cruciaux pour garantir un développement et une cognition normaux.

Le dépistage de l'HC fait partie de tous les programmes de dépistage néonatal aux États-Unis, ainsi que dans la plupart des pays développés.

a- Etiologies :

La cause la plus fréquente de l'hypothyroïdie congénitale primaire est la dysgénésie thyroïdienne [128], qui explique 80 à 85 % de tous les cas, suivie par des défauts de biosynthèse ou de sécrétion des hormones thyroïdiennes connus sous le nom de dyshormonogénèse thyroïdienne[128] .

L'hypothyroïdie centrale est moins fréquente et est souvent associée à d'autres déficiences des hormones hypophysaires

Tableau XIV: Principales causes de l'hypothyroïdie congénitale [109]

Hypothyroïdie congénitale permanente	Hypothyroïdie congénitale transitoire
<p>Primaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dysgénésie (ectopie, agénésie, hypoplasie, hémiagénésie). - Troubles de l'hormonosynthèse (mutation thyroglobuline, transporteur d'iode/sodium). - Résistance à la TSH (mutation du récepteur TSH, pseudo hypoparathyroïdie). <p>Centrale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Syndrome d'interruption de la tige hypophysaire. - Mutation inactivatrices du récepteur de TRH <p>Périphérique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Résistance aux hormones thyroïdiennes (mutation du récepteur [TRβ]) - Anomalie du transport des hormones thyroïdiennes (mutation MCT8) 	<ul style="list-style-type: none"> - Carence en iode sévère ou surcharge iodée. - Traitement maternel par anti thyroïdiens. - Passage transplacentaire d'anticorps contre le récepteur de la TSH. - Mutation hétérozygotes inactivatrices de THOX2.

b- Présentation clinique

Les nouveau-nés atteints d'HC sont généralement asymptomatiques à la naissance. Les fœtus sont protégés des effets de l'hypothyroïdie par le transfert placentaire de l'hormone thyroïdienne maternelle et parce qu'ils possèdent généralement un peu de tissu thyroïdien fonctionnel [129].

Les symptômes classiques de l'HC non traitée comprennent une jaunisse prolongée, une léthargie, une mauvaise alimentation, une constipation et un cri rauque. Les signes les plus courants sont une hernie ombilicale, une macroglossie et une peau marbrée. L'examen physique peut également révéler une bradycardie, une large fontanelle postérieure, un faciès grossier et une hypotonie avec des réflexes retardés.

c- Diagnostic [129]

Le dosage primaire de la thyrotropine (TSH) ou de la thyroxine (T4) est la principale méthode de dépistage chez le nouveau-né, avec des échantillons prélevés par piqûre au talon entre 2 et 5 jours de vie. Des faux positifs peuvent se produire si le dépistage chez le nouveau-né est effectué avant 48 heures de vie en raison de la poussée de thyrotropine qui se produit peu après la naissance. Chez les nouveau-nés à haut risque, notamment les grands prématurés (<28 semaines de gestation et/ou poids <1500 g) et les nouveau-nés à terme gravement malades, l'augmentation de la thyrotropine est souvent retardée jusqu'à 2 à 6 semaines après l'accouchement. Chez ces nourrissons, un taux initial élevé de thyrotropine est rare mais cohérent avec l'hypothyroïdie congénitale, tandis qu'un faible taux de thyrotropine doit être surveillé par des analyses sériques en série pour déterminer l'état de l'axe thyroïdien.

Si les résultats d'un dépistage néonatal sont positifs (taux de T4 bas et/ou taux de thyrotropine élevé), des échantillons de confirmation d'hormones thyroïdiennes sériques doivent être obtenus. L'échantillon doit comprendre la thyrotropine et la T4 libre. L'ajout d'un taux de thyroglobuline (Tg) peut faciliter le diagnostic de l'agénésie thyroïdienne, bien que les patients atteints de dyshormonogénèse thyroïdienne puissent également présenter des taux de Tg bas, secondaires à des mutations du gène TG19.

Au Maroc, Le dépistage consiste à prélever, au niveau du talon nettoyé à l'éther, une goutte de sang recueillie sur un papier buvard, pour un dosage semi quantitatif de la TSH. L'utilisation de la TSH permet de minimiser le nombre de faux positifs et de faux négatifs.

C'est un test fiable, peu coûteux.

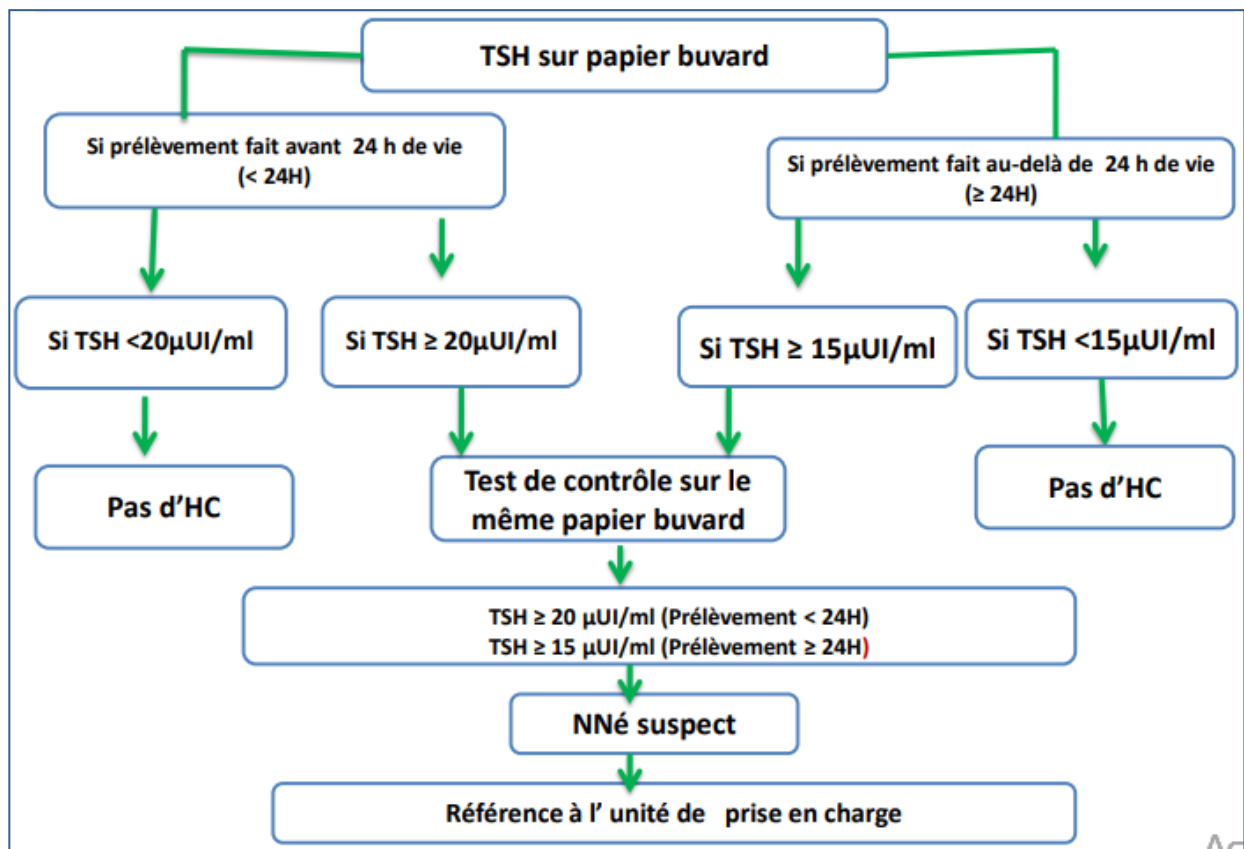


Figure 24:Programme de dépistage de l'hypothyroïdie congénitale au Maroc

Une fois le diagnostic posé, des tests supplémentaires peuvent être envisagés pour déterminer l'étiologie de l'hypothyroïdie afin que la famille puisse recevoir des conseils anticipés quant à la nécessité potentielle d'un traitement hormonal thyroïdien substitutif à vie.

Une scintigraphie de la thyroïde, administrant de l'iode 123 ou du pertechnétate de sodium, technetium Tc 99m, peut mettre en évidence une glande ectopique ou une aplasie thyroïdienne.

L'échographie thyroïdienne peut confirmer une hypoplasie ou une aplasie thyroïdienne, mais elle est généralement moins précise pour identifier un tissu thyroïdien ectopique.

La scintigraphie thyroïdienne doit être réalisée dans la semaine qui suit l'instauration du traitement hormonal substitutif de la thyroïde ; toutefois, le traitement ne doit pas être retardé pendant la réalisation de ces examens d'imagerie.

Les nourrissons doivent également subir un examen physique complet, car la prévalence des anomalies rénales, cardiaques, gastro-intestinales et squelettiques est plus élevée chez les enfants qui reçoivent un diagnostic d'hypothyroïdie congénitale.

d- Traitement [129]

Le remplacement des hormones thyroïdiennes doit être commencé au plus tard au cours des deux premières semaines de vie. L'objectif du traitement est de normaliser les taux d'hormones thyroïdiennes le plus tôt possible car il existe une relation inverse entre l'âge au moment du diagnostic, la normalisation des taux d'hormones thyroïdiennes et le QI. La normalisation rapide des taux d'hormones thyroïdiennes et le maintien de l'euthyroïdie pendant les 2 à 3 premières années de vie sont essentiels pour optimiser les résultats neurocognitifs. Une surveillance fréquente en laboratoire peut diminuer la probabilité de périodes prolongées d'hormones thyroïdiennes subphysiologiques et supraphysiologiques, toutes deux associées à des déficits du développement neurocognitif.

Le traitement de choix de l'HC est la lévothyroxine à une dose initiale de 10 à 15 µg/kg administrée une fois par jour. La majorité des nourrissons à terme sont initiés à 37,5 µg par jour, une dose plus élevée à court terme (50 µg par jour) étant envisagée pour les nourrissons dont les taux de T4 avant traitement sont très bas. Les comprimés de marque sont recommandés par rapport aux génériques, secondaire à une fiabilité accrue de la dose administrée. La forme comprimée doit être écrasée puis administrée via une cuillère avec quelques millilitres d'eau, de lait maternisé ou de lait maternel.

Certains médicaments et aliments, comme le calcium, le fer et le soja, sont connus pour interférer avec l'absorption de la lévothyroxine et doivent être administrés à un moment différent de la journée, à plusieurs heures d'intervalle. Lorsqu'un nourrisson atteint de l'hypothyroïdie congénitale passe au lait de soja, des tests thyroïdiens doivent être effectués 2 à 3 semaines plus tard pour déterminer si une augmentation de la dose de lévothyroxine est nécessaire.

Une surveillance des taux d'hormones thyroïdiennes est indiquée toutes les 2 semaines jusqu'à ce que le taux de TSH se normalise, puis tous les 1 à 3 mois pendant la première année de vie, et tous les 2 à 4 mois entre 1 et 3 ans.

Pour les patients suspectés d'être atteints d'une hypothyroïdie congénitale transitoire, une réévaluation du traitement à la lévothyroxine peut être envisagée lorsqu'ils atteignent l'âge de 3 ans.

B-2 Hypothyroïdie acquise :[116],[129]

L'hypothyroïdie auto-immune (thyroïdite de Hashimoto) est la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie acquise chez les enfants, les adolescents et les adultes. La prévalence de l'hypothyroïdie auto-immune dans l'enfance est estimée de 1 % à 2 % avec une prédominance féminine (4Femmes/1Homme). Environ 50 % des cas ont des antécédents familiaux de maladie thyroïdienne auto-immune.

Plusieurs syndromes sont associés à un risque accru de développer une hypothyroïdie auto-immune, notamment le syndrome de Down et le syndrome de Turner. Un trouble auto-immun supplémentaire chez le même patient est également associé à un risque accru, le plus souvent le diabète, l'alopécie, le vitiligo et la maladie cœliaque.

Il existe d'autres étiologies moins fréquentes d'hypothyroïdie acquise (**tableau XV**).

Tableau XVI: Principales causes de l'hypothyroïdie acquise.

Hypothyroïdie acquise
Primaire : -Thyroïdite de Hashimoto. -Irradiation de la thyroïde (radiothérapie, iode radioactif). -thyroïdectomie. -Médicamenteuse (lithium, amiodarone). -Par consommation (hémangiomes). -Carence d'iode
Centrale : -Procès tumoraux ou infiltratifs de l'aire hypothalamo-hypophysaire. -Pan hypopituitarisme progressif associé à des défauts du développement (Syndrome d'interruption de la tige hypophysaire) ou à des mutations de facteurs de transcription hypophysaire

Présentation clinique :

Les symptômes les plus courants de l'hypothyroïdie sont la fatigue, l'intolérance au froid, la constipation et les irrégularités menstruelles. Les enfants peuvent présenter un retard pubertaire ou, en cas d'hypothyroïdie sévère de longue durée, une puberté précoce.

À l'examen physique, un goitre est le signe le plus fréquent ainsi une bradycardie, des réflexes retardés et un myxœdème du visage et des extrémités sont également trouvées.

L'hypothyroïdie entraîne une croissance linéaire médiocre et/ou un retard de croissance et, si elle n'est pas diagnostiquée, elle peut compromettre la taille adulte.

Diagnostic

Une hypertrophie de la thyroïde (un goitre) est une constatation typique mais non spécifique d'une maladie acquise de la thyroïde (hypothyroïdie et hyperthyroïdie). L'inspection visuelle en cabinet doit inclure 3 positions, et la palpation peut être effectuée des deux côtés du patient.

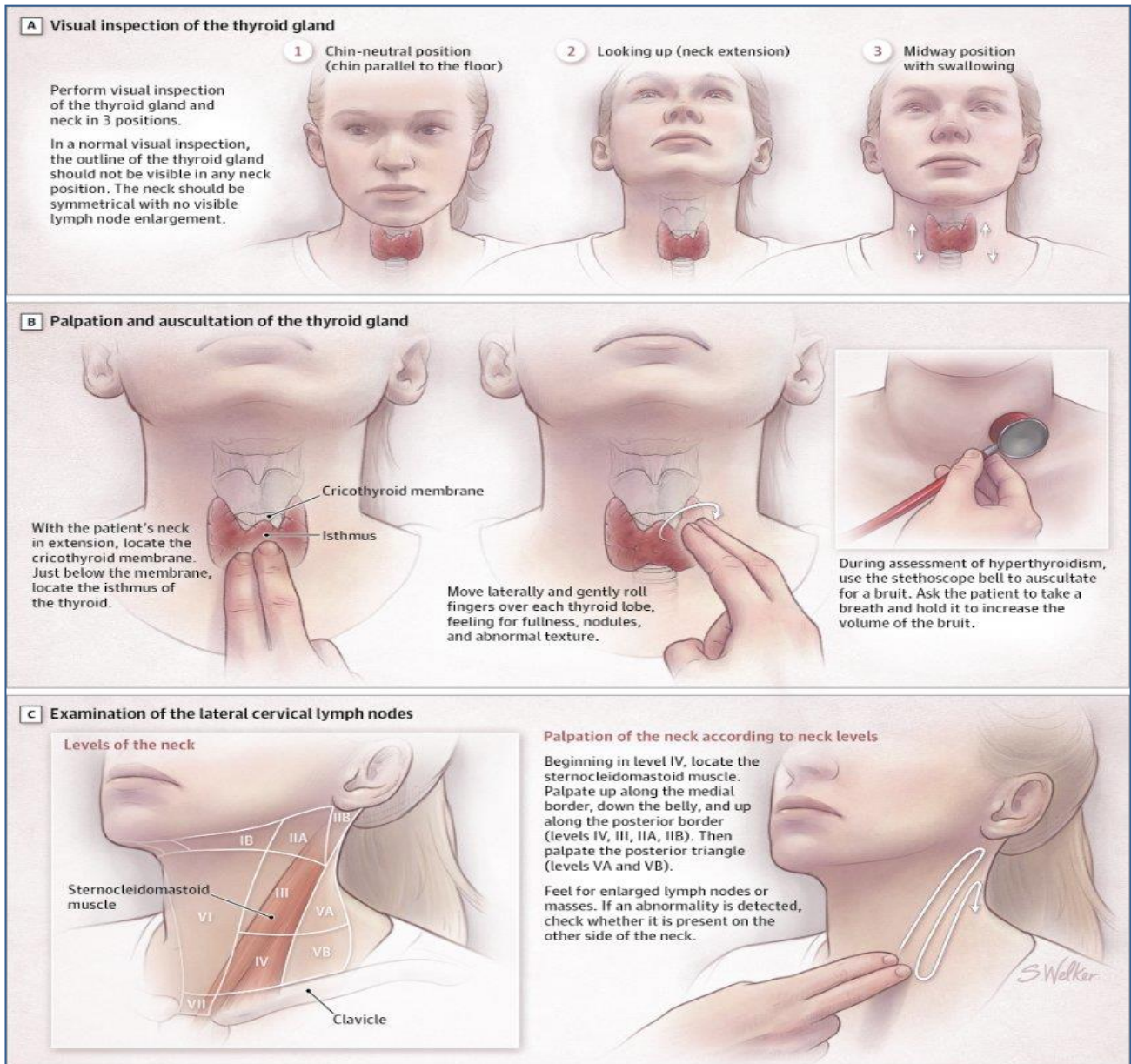


Figure 25: examen de la glande thyroïde chez l'enfant [129].

L'utilisation du système de classification à trois niveaux de l'Organisation mondiale de la santé peut faciliter le processus de description de la taille de la thyroïde (**tableau XVII**).

Tableau XVIII: Classification du goitre selon l'Organisation mondiale de la santé[129].

Grade	Caractéristiques
0	Aucun goitre visible ou palpable
1	Le goitre est palpable mais non visible en position neutre du menton.
2	Le goitre est visible et palpable en position neutre du menton.

Devant les enfants chez qui on suspecte une hypothyroïdie, le dosage des hormones thyroïdiennes (TSH et T4 sériques) est indiqué.

Les enfants atteints d'hypothyroïdie primaire ont un taux élevé de TSH et un faible taux de T4.

L'hypothyroïdie subclinique est définie par un taux élevé de TSH et un taux normal de T4.

Un pourcentage significatif de patients souffrant d'hypothyroïdie subclinique retrouve un état thyroïdien normal après observation [130]. Cependant, la présence d'un goitre et/ou de taux d'anticorps anti thyroïdiens positifs, en particulier les anticorps antithyroperoxydases, est associée à un risque accru de progression vers une hypothyroïdie manifeste [130].

L'hypothyroïdie centrale est caractérisée par un faible taux de T4 et un taux de TSH non élevé. Les enfants chez qui l'hypothyroïdie centrale est confirmée doivent faire l'objet d'un dépistage de lésions massives du système nerveux central et de l'hypophyse par imagerie par résonance magnétique[122].

Traitement

L'approche du traitement de l'hypothyroïdie acquise est similaire à celle de l'hypothyroïdie congénitale.

La lévothyroxine est le traitement de choix, administrée une fois par jour, 15 à 30 minutes avant le repas, en évitant la coadministration avec le calcium, le fer et les produits de soja. La posologie de la lévothyroxine est basée sur la surface corporelle (100 µg/m²/j) ou sur l'âge et le poids en suivant le schéma général : 4 à 6 µg/kg/j pour les patients âgés de 1 à 3 ans, 3 à 5 µg/kg/j pour les patients âgés de 3 à 10 ans, 2 à 4 µg/kg/j pour les patients âgés de 10 à 16 ans et 1,6 µg/kg/j pour les patients âgés de 17 ans ou plus.

Un dosage de TSH et de T4 doit être réalisé 6 à 8 semaines après l'initiation du traitement. Une fois qu'une dose thérapeutique a été établie, le médecin doit vérifier la fonction thyroïdienne tous les 4 à 6 mois jusqu'à ce que l'enfant atteigne sa taille définitive ou toutes les 6 à 8 semaines après un changement de la dose de lévothyroxine.

Les objectifs du traitement sont de maintenir l'euthyroïdie clinique et biochimique et d'assurer une croissance et un développement linéaires normaux pendant l'enfance et l'adolescence.



*Association trisomie21
et dysthyroïdie*

I/OBJECTIFS :

Étudier les différentes pathologies thyroïdiennes chez les patients trisomiques 21 et leur prise en charge thérapeutique.

II/MATERIELS ET METHODES :

Étude rétrospective de 8 cas d'enfants trisomiques avec pathologie thyroïdienne, suivis en consultation d'endocrinologie Pédiatrique à l'Hôpital d'Enfant de Rabat. Pour chaque malade une fiche d'exploitation est remplie, comportant les paramètres suivants :

- ❖ Identité :
 - Sexe
 - Origine
 - Age actuel (date de naissance)
- ❖ Antécédents
- ❖ Clinique : comporte,
 - Signes fonctionnels, stade pubertaire et le développement psychomoteur
 - Poids, taille, IMC (indice de masse corporelle).
 - Examen cervicale, et examen cardiovasculaire (pouls)
- ❖ Paraclinique :
 - Biologie : FT3, FT4, TSH, Ac antiTPO.
 - Radiologie : échographie et scintigraphie.
- ❖ Traitement.
- ❖ Evolution lors la dernière consultation : clinique, paraclinique et thérapeutique.

III/ LES DETAILS DES OBSERVATIONS :

OBSERVATION N°1 :

L'interrogatoire

Il s'agit d'une fille âgée de 15 ans (Née en 1998), trisomique 21, chez qui l'interrogatoire a trouvé 2 cousins maternels sont hyper thyroïdiens.

Le début de sa maladie remonte en juin 2002 par l'installation d'une asthénie, un bilan thyroïdien a été effectué en Espagne et qui a montré : TSHus=5, FT4=0,20pg/ml, la patiente a été mise sous lévothyroxine (lévothyrox*50mg 1comprimé/jour).

Une scintigraphie thyroïdienne a été réalisée et qui a objectivé : hypertrophie légère de la thyroïde de contours réguliers de fixation globalement intense et homogène et donc on a une discordance entre les signes cliniques et les données paracliniques.

Le 24 juin 2003, le malade a été adressé au service de pédiatrie P2 de rabat pour un bilan et suivi. L'examen clinique a trouvé : malade en assez bon état général de taille=146(-3DS), poids=70kg (+3DS)

Une échographie cervicale effectuée ce jour même et qui a objectivée une thyroïde anormalement augmentée de taille sans ADP cervicale.

La dose du lévothyrox* a été réduite à un demi comprimé par jour.

L'évolution :

La patiente était sous lévothyrox*50 1/2 cp/j, un bilan thyroïdien hormonal a été réalisé le 26juin2003 et qui a objectivé une hyperthyroïdie biologique FT3=23 pmol/l FT4=62pmol/l, TSH=<0,10μUI/ml, le dosage des anticorps antithyroperoxydase était positive (>270U/ml), le traitement a été arrêté. Deux jours après l'arrêt du lévothyrox*50mg le malade a présenté une tachycardie, asthénie, tremblement, et troubles du comportement donc elle a développé une hyperthyroïdie. La fille a été mise sous néomercazole 1cp/j (3/7/03). Le suivi est assuré en Espagne.

En conclusion :

Les signes d'hypothyroïdie chez cette patiente porteuse de la trisomie 21, ayant des anti-TPO positive évoque la thyroïdite auto-immune d'Hashimoto, en revanche l'apparition d'une hyperthyroïdie et l'aspect scintigraphique oriente vers la possibilité d'une maladie de Basedow et Hashimoto associées d'où l'intérêt de dosage des anticorps antirécepteurs TSH qui permettra de trancher entre l'hyperthyroïdie et thyroïdite d'Hashimoto avec hyperthyroïdie.

OBSERVATION N°2

L'interrogatoire :

Il s'agit d'un enfant de 10 ans (Née en 1994), ayant une trisomie 21, adressé le 26 octobre 2004, au service de pédiatrie P2 de rabat, pour apparition d'un goitre associé à une thermophobie, tremblement, palpitation, amaigrissement et troubles du comportement rapportés par la famille.

L'examen clinique a trouvé :

Poids= 25kg

Taille=132cm

L'examen cardiovasculaire : pouls=110bat/min

L'examen cervical : goitre, PC=27cm

Les examens complémentaires :

Bilan biologique hormonal : FT3=11,6pmol/l (N= 2,8-6,3)

FT4=35 pmol/l (N= 11-25)

TSHus<0,1 μ UI/ml (N=0,25-4)

L'échographie cervicale :

Thyroïde de taille augmentée, d'aspect hypoéchogène hétérogène, sans nodules.

Au Doppler : la glande est hypervasculaire.

En résumé :

La présence d'un goitre avec les signes de thyrotoxicose et les résultats du bilan thyroïdien et de l'échographie cervicale nous permet de retenir le diagnostic d'une hyperthyroïdie très probablement par thyroïdite d'Hashimoto.

L'évolution :

Le patient a été mis sous néomercazole*5mg à la dose de 1cpx3/j, l'euthyroïdie biologique et clinique a été obtenue. la dose du néomercazole* a été réduite à 2 cp/j puis à ½ cpx2/j.

L'évolution clinique et thérapeutique.

Dates	Age (Ans)	Pouls (Bat/min)	Poids (Kg)	Taille (Cm)	Ex cervical	Observation	Traitement
26/10/04	10	110	25	132	PC=27	–	Néomercazole*5mg 1Cpx3/j
30/11/04		100			PC=27,5	Bonne évolution clinique	Même traitement
15/2/05		100			PC=28		Même traitement
31/5/05		–			PC=29		Même traitement
27/12/05		80			PC=29		Néomercazole*5mg 1Cpx2/j
24/1/06		100			–		Même traitement
18/4/06		70			PC=30		Néomercazole*5mg 1/2Cpx2/j

L'évolution biologique

	12/1/2005	5/4/2005	23/12/2005	23/3/2006
FT4(pmol/l) (N= 11-25)	12,6	13,8	15	12,4
TSHus(μUI/ml) (N= 0,25-4)	<0,10	2,5	1,1	4,9

OBSERVATION N°3 :

Il s'agit d'une fille âgée de 5 ans

ATCDs : DNN=28/10/2015,

Accouchement par voie haute.

Prématurité à 36SA.

Notion de séjour de 15jours dans la réanimation néonatale.

Adressée de la réanimation néonatale au service de pédiatrie P2 de Rabat pour suspicion de trisomie + hypothyroïdie

Examen clinique (à j35) :

Nourrisson réactif tonique, FA légèrement ouverte, faciès trisomique

Poids =2kg500 (-1DS) Taille= 45cm(-2DS)

Examens complémentaires :

▪Bilan biologique hormonal :

TSHus(μ UI/ml) (VR :0.70 à 5.97)	18.1	11.52	16.84
FT4(pmol/l) (VR :12.3 à 22.8)	32.6	20.2	18.8

10/11/2015 (À j13 de vie)	02/12/2015	27/01/2016
------------------------------	------------	------------

Caryotype :47XX+21 : trisomie 21 confirmée, libre et homogène.

▪ Bilan malformatif

-ETT : hypertrophie thymique

Foramen ovale perméable

Petite accélération du flux à la bifurcation pulmonaire

Conclusion : normal pour l'âge.

-Echographie abdominale : rein gauche de taille normale de contours régulier siège d'une discrète ectasie pyélique sans image d'obstacle échographique décelable.

Le diagnostic de trisomie et l'hypothyroïdie fruste est retenu, un traitement par LT4 25 ug a été débuté à la dose de : ½ comprimé par jour.

En résumé :

Fille de 5 ans ayant une trisomie 21 suspectée à la naissance (faciès trisomique) et confirmée par un caryotype constitutionnel postnatal, associée à une hypothyroïdie fruste diagnostiquée devant un bilan thyroïdien systématique.

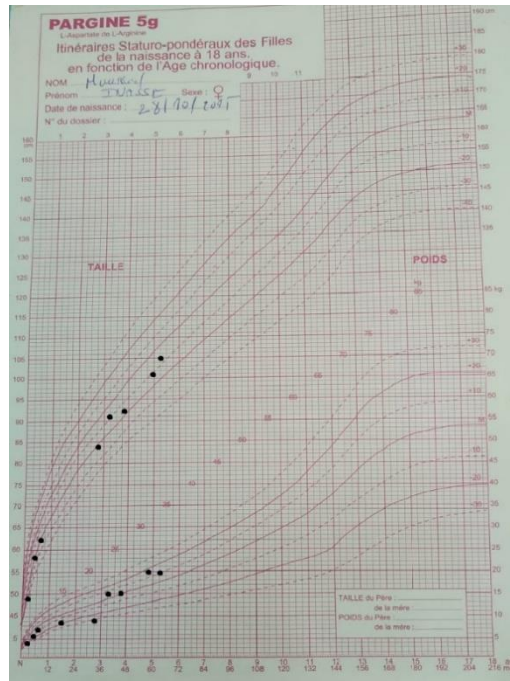
Traitement :

Le diagnostic de trisomie et **l'hypothyroïdie fruste** est retenu, une hyperTSHémie simple est persistée dans 3 bilans thyroïdiens de contrôle dont un traitement par Levothyrox est instauré à la dose ½ cp/j.

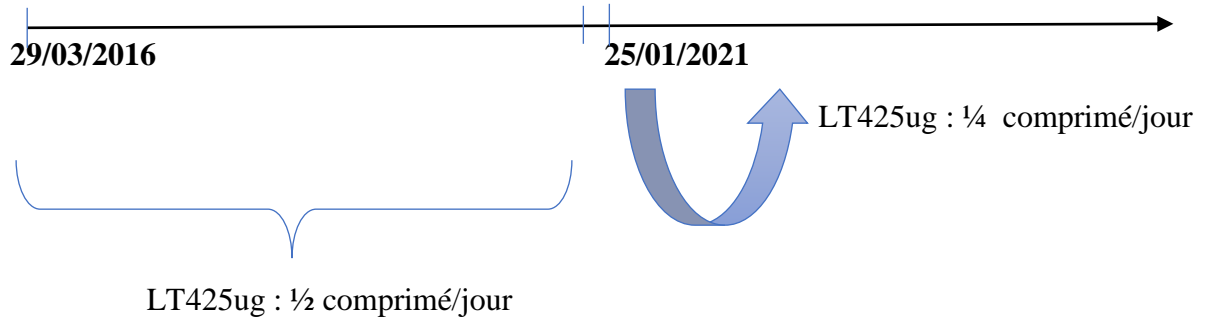
Evolution :

Sur le plan clinique :

On a noté une amélioration sur le plan staturo-pondéral.



Sur le plan thérapeutique :
26/01/2021



Sur le plan biologique : la normalisation de la TSH est obtenue après une année de traitement.

	29/03/16	9/09/16	16/12/16	24/03/17	06/10/17	04/05/18	10/09/19	20/01/21
TSH(μ UI/ml) (VR :0.70 à 5.97)	7,4	7,66	6,59	5,93	2,27	6,73	3,74	1,95
FT4(pmol/l) (VR :12.3 à 22.8)	15,9	14,8	17,9	17,9	16,1	16,5	18,8	23,80

OBSERVATION N°4 :

Garçon de 15ans (DNN=1/01/2006) ayant une trisomie 21, suivie depuis mai 2006 pour **hypothyroïdie fruste** découverte à l'occasion d'un bilan systématique : TSHus= 7.31 μ UI/ml ; FT4= 14.08 pmol/l, confirmée en décembre 2006 sur un 2ème bilan de contrôle : TSHus =13.17 μ UI/ml ; FT4= 16.4 pmol/l.

Examen clinique réalisé le 11/04/07 :

Poids à 8kg (5) pour une taille de 78cm (25).

Examen cervical : thyroïde non palpable.

Bilan biologique hormonal :

A l'âge de 5mois à l'âge de 11mois

TSHus=7,31 μ UI/ml

TSHus=13,17 μ UI/ml

FT4=14,08 pmol/l

FT4=16,4 pmol/l

Devant l'élévation persistante de la TSH, le patient a été mis sous Levothyrox50 1/2 comprimé/j.

L'évolution :

L'évolution est marquée par la constatation d'un micropénis découvert à l'âge de 1an maintenu sous surveillance clinique.

Pas d'amélioration sur le plan staturopondéral : la consultation du 23/06/2020 objectivant : poids=55kg (-3DS) , Taille= 151 cm(-1DS,-2DS)

Sur le plan thérapeutique : les doses de Levothyrox ont été ajustés en fonction du bilan hormonal thyroïdien.

OBSERVATION N°5

Fille de 1 mois, trisomique 21, présente un ictère cutanéomuqueux prolongé avec hypotonie et macroglossie, le bilan biologique (TSH=208 μ UI/ml) et morphologique est en faveur d'une hypothyroïdie congénitale, l'évolution sous traitement par LT4 est marquée par la régression de l'ictère et la normalisation du bilan thyroïdien.

OBSERVATION N°6

Garçon de 2 ans, ATCD= trisomie 21, suivi pour hypothyroïdie découverte lors d'un bilan pour ictère néonatal prolongé, la loge cervicale est libre, on note une élévation isolée de la TSH à 11 μ UI/ml sans élévation des hormones périphériques, il s'agit d'une hypothyroïdie fruste, devant l'élévation persistante de la TSH un traitement par LT4 est instauré, l'évolution est marquée par la normalisation de la TSH.

OBSERVATION N°7

Garçon de 8 ans ayant une trisomie 21, présente des signes cliniques d'hypothyroïdie, au bilan la TSH est élevée à 100 μ UI/ml, la FT4/ FT3 sont basses, les anticorps anti TPO sont positifs, le diagnostic de thyroïdite auto-immune est retenu, l'évolution sous traitement par LT4 est favorable

OBSERVATION N°8 :

Identité :

Patient de 19 ans (DNN=09/11/2002), 1F2, mutualiste.

Motif de consultation :

Hypothyroïdie sur trisomie 21.

Antécédents :

Personnels :

- Grossesse suivie, menée à terme, poids de naissance :2700g, accouchement par voie basse avec notion de souffrance néonatale.
- Trisomie 21.
- Vacciné selon PNI.
- Retard des acquisitions psychomotrices.
- Notion des bronchites asthmatiformes.
- Opéré pour VA et LV (le 03/03/2015).

Familiaux :

- Pas de notion de consanguinité.
- Pas de cas similaire dans la famille.

Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à 2011 par une prise pondérale, ce qui a motivé les parents du patient à consulter chez un médecin au secteur libéral. Une exploration thyroïdienne biologique et radiologique a été faite et qui a objectivé une hypothyroïdie acquise non auto-immune. Le médecin a mis le patient sous Levothyrox.

Au cours du suivi, un retard pubertaire est constaté et il a été exploré.

Le 23/11/2015, le patient a été adressé au service de pédiatrie P2 de rabat pour un bilan et suivi. **L'examen clinique a trouvé ce jour :**

- Patient en assez bon état général de taille=151(-1DS, M), pesant= 39kg (-1DS, M).
- FC=60battements / minute.
- Examen des organes génitaux externes :
 - Verge : 8/2cm.
 - Testicules : 3,5/2 cm en place,
 - Pilosité : P3 pubienne.
- Avec une dose :81,25 ug/j de Levothyrox.

Examens complémentaires :

Bilan hormonal thyroïdien : TSHus : 7,707 uUI/ ml (VR : 0,55-4,9) ;
FT4 :0,77 ng/dl (VR : 0,7 - 1,48).

Echographie cervicale : thyroïde présente.

Bilan Gonado du 26/08/2015 : FSH = 6,8 ; LH =1,55 ; Testostérone = 3,41 ; DHT=0,19

En résumé :

Il s'agit d'un patient âgé de 19 ans, ayant une trisomie 21, suivi depuis 2011 pour hypothyroïdie acquise non auto-immune. au cours de son suivi, un retard pubertaire est retrouvé. Il a été adressé au service pédiatrique PII, il y a 6 ans, pour complément de prise en charge.

Traitement : sous Levothyrox : 1 cp 75ug + ½ cp 25ug soit 87,5 ug/j

Evolution :

Sur le plan clinique : pas d'amélioration staturopondérale : le dernier examen clinique fait le 09/04/2021 a trouvé : poids= 51 kg ; Taille= 156 cm.

Apparition des lésions cutanées dans la région anale et scrotale, suivi en service de dermatologie.

Sur le plan biologique : normalisation de TSH et FT4 :

Bilan thyroïdien du /04/2021 TSH= 1,29 uUI/ ml ; FT4=0,91 ng/dl.

Sur le plan thérapeutique les doses de Levothyrox ont été ajusté en fonction du bilan thyroïdien de contrôle.

IV/RESULTATS :

Les deux sexes sont concernés avec une sex-ratio de 5G/3F. L'âge moyen de découverte de la dysthyroïdie chez un patient porteur de trisomie 21 était de 3 ans.



Figure 26: répartition selon le sexe

Il s'agissait d'une hypothyroïdie dans 6 cas et d'une hyperthyroïdie dans 2 cas :

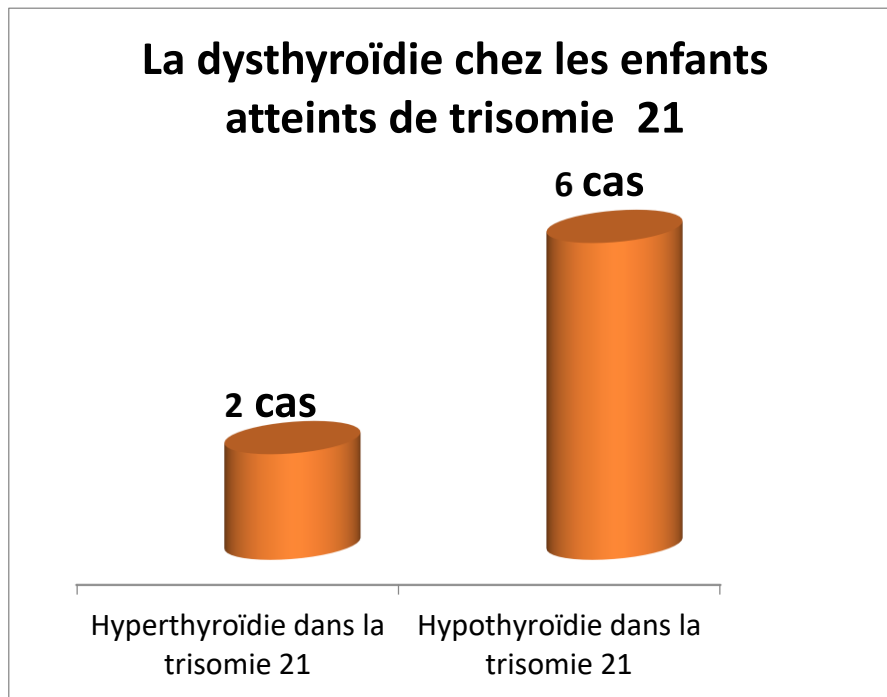


Figure 27: les pathologies thyroïdiennes chez nos patients

1. Concernant l'hypothyroïdie :

- Elle constitue la dysthyroïdie la plus fréquente chez les trisomiques 21 suivis dans notre service avec ses 3 formes :
 - L'hypothyroïdie fruste ou infraclinique : constatée dans 3 cas, caractérisée par élévation isolée de la TSH avec des niveaux normaux d'hormones thyroïdiennes.
 - L'hypothyroïdie congénitale dans 1cas, et

- L'hypothyroïdie acquise :
 - Auto-immune (présence d'anticorps antithyroperoxydase (anti-TPO)) dans 1 cas.
 - Et avec des anticorps négatifs dans 1 cas.

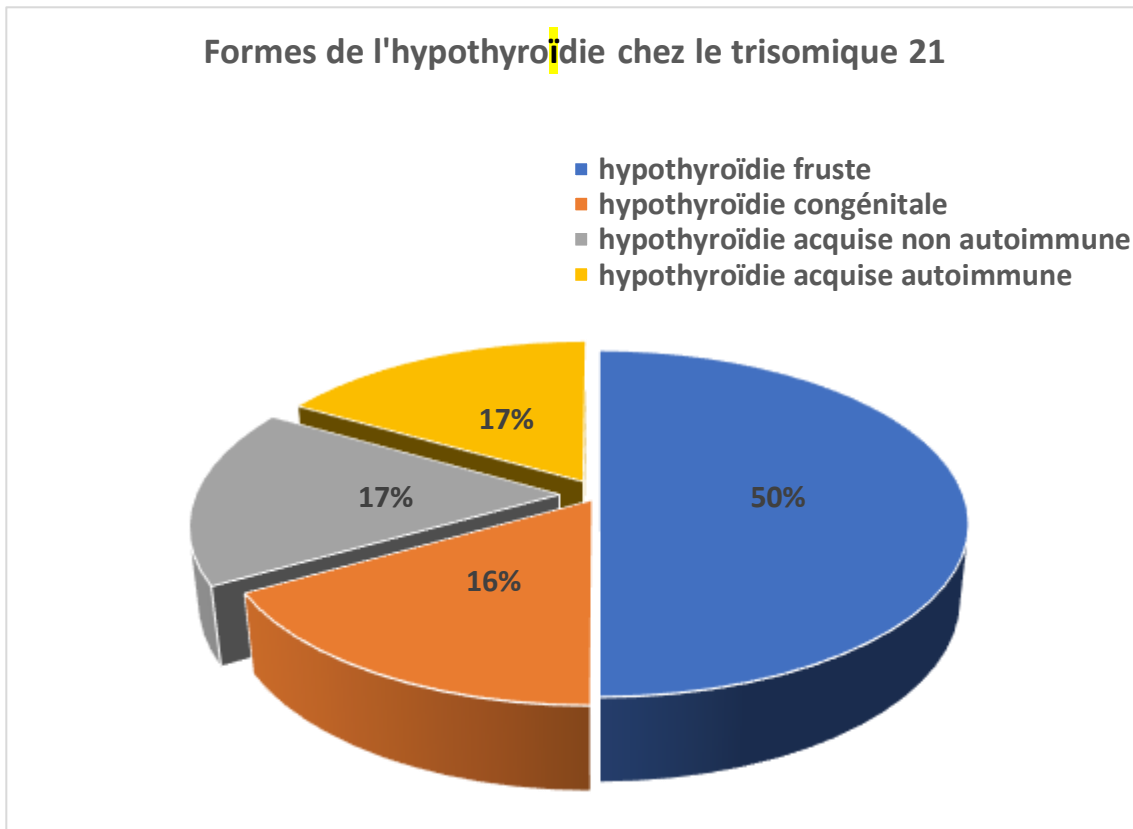


Figure 28: formes de l'hypothyroïdie chez nos patients.

➤ Sa découverte était faite à l'occasion :

- d'un bilan systématique dans 2 cas,
- devant les signes cliniques d'hypothyroïdie (hypotonie, hyporéactivité, ictère, prise pondérale) dans 4 cas.

➤ Sur le plan paraclinique :

Le bilan thyroïdien a comporté, le dosage de TSH et de T4 pour tous les patients et de FT3 pour 1 patient.

Les anticorps anti-thyropéroxydase étaient positifs dans un cas et

L'échographie cervicale a montré un aspect de thyroïdite dans un cas.

Le traitement par levothyrox* a été commencé chez tous les patients, à un âge moyen de 3ans 5 mois, la posologie initiale est variée entre 12,5ug/j et 87,5ug/j, le traitement pour certains a débuté par pallier successifs.

➤ Evolution :

- L'hypothyroïdie fruste :

Sur le plan clinique, elle est restée infraclinique.

Sur le plan thérapeutique : les doses de la LT4 ont été ajustés ont fonction du bilan thyroïdien de contrôle. En général, l'évolution est favorable.

- L'hypothyroïdie congénitale et l'hypothyroïdie acquise :

L'évolution était favorable sur le plan clinique et thérapeutique.

2. Concernant l'hyperthyroïdie :

- ✓ L'hyperthyroïdie est rare chez les patients porteurs de la trisomie 21, (retrouvée dans 2 cas), par rapport à l'hypothyroïdie.
- ✓ Elle est caractérisée par l'âge précoce de son apparition : 4ans, 10ans.
- ✓ Dans les 2 cas trouvés, elle est survenue sur une thyroïdite de Hashimoto.

- ✓ Sa découverte était faite devant :
 - un goitre (1cas), et
 - les signes de thyrotoxicose : tremblement, thermophobie, palpitation, amaigrissement et troubles du comportement rapportés par la famille.
- ✓ Données paracliniques :
 - Les deux patients sont bénéficiés d'un :
 - Un bilan hormonal complet (TSH+FT4+FT3), montrait une TSH basse, une FT4 élevée, et une FT3 élevée.
 - Recherche des anticorps anti-TPO, et
 - L'échographie thyroïdienne.
 - Cependant, la scintigraphie thyroïdienne a été réalisé pour un seul malade et qui a objectivé : une hypertrophie légère de la thyroïde de contours réguliers de fixation globalement intense.
- ✓ Traitement :

Chez nos enfants hyperthyroïdiens, les antithyroïdiens de synthèse (Néomercazole*5mg) ont été utilisés en première intention, la posologie initiale a varié entre 5mg/j et 15mg/j.
- ✓ Evolution :
 - Une patiente est partie en Espagne où elle serait suivie.
 - L'euthyroïdie biologique a été rapidement obtenue dans 1 cas avec une bonne évolution clinique sans diminution du volume du goitre.

V/DISCUSSION :

Les dysthyroïdies rencontrées au cours de la trisomie 21 sont l'hypothyroïdie congénitale, l'hypothyroïdie infraclinique, l'hypothyroïdie acquise (auto-immune - non auto-immune) et l'hyperthyroïdie.

Les données de la littérature confirment que La prévalence de l'hypothyroïdie dans la trisomie 21 est plus élevée que celle de l'hyperthyroïdie.

Dans notre étude, l'hypothyroïdie représente 71% de l'ensemble des cas étudiés.

1. Hypothyroïdie congénitale (HC) :

L'hypothyroïdie congénitale manifeste fait référence à une élévation de la TSH plasmatique (>10 mUI/l) associée à une faible concentration de T4 plasmatique à la naissance et, dans la plupart des cas, diagnostiquée par un dépistage néonatal [131]. La prévalence de l'hypothyroïdie congénitale dans la trisomie 21 est estimée être 28 à 35 fois plus élevée que sa prévalence dans la population générale [132].

L'incidence déclarée de l'hypothyroïdie congénitale dans la trisomie 21 est beaucoup plus élevée, variant entre 1:113 et 1:141 naissances vivantes ([133],[134]). En outre, la prépondérance féminine observée dans la population générale n'a pas été constatée chez les patients atteints de l'hypothyroïdie congénitale et de trisomie 21 [135].

Chez les enfants trisomiques 21, la présence d'une hypothyroïdie congénitale augmente le risque d'autres anomalies congénitales, en particulier d'anomalies gastro-intestinales et cardiovasculaires, par rapport aux patients atteints de trisomie 21 sans HC ([136],[137],[138]). Jaruratanasirikul et al ont

rapporté que les bébés trisomiques présentant des anomalies gastro-intestinales à la naissance avaient 8,6 fois plus de chances d'avoir une hypothyroïdie congénitale.

La plupart des cas de l'HC signalés sont dus à une hypoplasie thyroïdienne ([139], [140]). D'autres résultats d'échographie incluent une ectopie de la thyroïde, une athyréose ou une agénésie partielle, mais tous sont des causes peu communes de l'HC ([131], [132]). Toutefois, dans la plupart des cas, l'échographie ne révèle aucune anomalie ([141], [142],[143]).

Luton et al ont étudié le développement de 13 glandes thyroïdiennes DS de fœtus humain entre la 23eme et la 33eme semaine de gestation. Ils ont constaté que les glandes thyroïdiennes du DS étaient de plus petite taille et avaient des follicules de plus en plus petits par rapport aux glandes thyroïdiennes de contrôle. Ceci a été confirmé par une analyse immunohistologique avec un anticorps anti-NKX2 - 1. Des colloïdes moins colorés ont été trouvés lors de la coloration à l'anti-thyroglobuline. En outre, ils ont constaté que les niveaux de TSH étaient supérieurs au 80e percentile chez tous les fœtus et que le FT4 était inférieur au 50e percentile chez la majorité d'entre eux. Cela confirme l'observation selon laquelle l'hypoplasie thyroïdienne est l'anomalie la plus fréquente chez les patients atteints de trisomie 21 avec l'hypothyroïdie congénitale [144].

Peu d'études se sont penchées sur l'étiologie possible de l'HC chez les patients atteints de trisomie 21. Certaines hypothèses ont été proposées, dont les suivantes ([136],[145]) :

- Réponse exagérée à la stimulation de la TRH : maturation retardée de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien entraînant des taux de TSH plus élevés avec des taux normaux de fT4 et fT3 et des anticorps antithyroïdiens négatifs au cours des 3 premières années de vie [146].

- Résistance périphérique aux hormones thyroïdiennes : conduisant à une sécrétion inappropriée de TSH. On a supposé que cela était dû à une fonction anormale des récepteurs des hormones thyroïdiennes [146].
- Libération inappropriée de TSH, due à un trouble central, ou à une altération du contrôle dopaminergique résultant d'une réduction de la production de dopamine. La dopamine est un inhibiteur de la TSH ([141], [146]).
- Insensibilité à la TSH [136].
- Bioactivité réduite de la TSH [136].

Il existe un lien direct entre l'efficacité du traitement et le moment où il a été prescrit. Un traitement de substitution précoce à des doses optimales assure une stabilisation rapide des taux d'hormones thyroïdiennes et le maintien de l'euthyroïdisme clinique et biochimique. Le traitement de choix est la lévothyroxine, dont le dosage dépend de la gravité de l'état du patient [147]. La normalisation du taux de T4 est observée au bout de deux semaines, celle de la TSH au bout d'un mois après le début du traitement. Les mesures du taux d'hormones thyroïdiennes doivent être effectuées fréquemment, à savoir une fois par mois pendant les six premiers mois, puis une fois tous les trois mois jusqu'à trois ans. Le pronostic du patient dépend de différents facteurs : le moment du traitement, la dose initiale de lévothyroxine, la gravité des manifestations cliniques. D'après des études, si le traitement de substitution a commencé entre la naissance et 3 mois, le QI (quotient intellectuel) moyen était de 89, si le traitement a commencé entre 3 et 6 mois, le QI moyen était de 71, tandis que si le traitement n'a commencé qu'après 6 mois, le QI moyen est tombé à 54 [148].

2. Hypothyroïdie infraclinique ou fruste

Elle désigne une élévation isolée de la TSH avec des niveaux normaux d'hormones thyroïdiennes. Certains auteurs l'appellent "hypothyroïdie légère" [136], ou "hypothyroïdie compensée" ou "Hyperthyrotropinémie isolée" [133].

L'hypothyroïdie infraclinique est probablement l'anomalie thyroïdienne la plus fréquemment détectée chez ces sujets [133]. Son incidence varie dans la littérature, principalement en fonction de la taille de l'étude et du seuil de TSH pour la définition de l'hypothyroïdie infraclinique (1, [136]). En général, une TSH supérieure à 5 mIU/L est considérée comme supérieure à la fourchette normale dans de nombreux endroits. Certaines études qualifient les cas où la TSH est inférieure à 20 mIU/L d'hypothyroïdie compensée ([136],[143]). D'autres ont défini deux entités distinctes selon que le taux de TSH se situe entre 6 et 10 mIU/L ou entre 11 et 20 mIU/L [136].

Les questions auxquelles il faut répondre concernant l'hypothyroïdie fruste sont nombreuses, parmi lesquelles la définition exacte de l'hypothyroïdie fruste, son incidence réelle, sa cause, si elle nécessite un traitement ou non, et à quel niveau de TSH le traitement doit-il être débuté, son évolution naturelle si elle n'est pas traitée, et si le traitement aurait un impact positif sur la croissance et le développement neurologique.

Une TSH au-dessus de 5 mUI/L est largement acceptée comme élevée, et dans le contexte de niveaux normaux d'hormones thyroïdiennes, elle est souvent appelée hypothyroïdie infraclinique [4].

Parmi leurs 52 patients étudiés atteints de l'hypothyroïdie infraclinique, Pierce et al ont rapporté que 30 patients avaient une TSH comprise entre 5 et 10 $\mu\text{IU/mL}$, leur TSH moyenne était de 7,9 $\mu\text{IU/mL}$, et l'âge moyen au diagnostic était de 5 ans et 3 mois, tandis que 22 patients avaient une TSH $>10 \mu\text{IU/mL}$, le niveau moyen de TSH était de 16,2 $\mu\text{IU/mL}$, et l'âge moyen au diagnostic était de 5 ans et 7 mois [4].

La prévalence de l'hypothyroïdie fruste chez les sujets atteints de trisomie 21 varie entre 7 et 40 % ([139],[145],[149]). Des chiffres entre 25 et 30 % ont également été publiés ([133], [143]). Il est diagnostiqué indépendamment de la prématurité, du faible poids à la naissance ou des facteurs de risque périnataux [139]. Dans la plupart des cas, elle est asymptomatique et est détectée lors d'examens de laboratoire ou de dépistage néonatal ([139], [150]). Certains patients présentent des symptômes légers tels que l'hypotonie ou la prise de poids, mais ces symptômes existent souvent chez les patients atteints de trisomie 21, et il serait donc difficile de s'y fier pour le diagnostic ([139], [151]).

La cause de l'hypothyroïdie fruste n'est pas claire :

- En 1988, Lejeune a justifié que l'excès de TSH chez les trisomiques 21 est causé par le déficit en rT3 avec la baisse du rapport de rT3 sur TSH [152].
- Des échographies montrant un goitre ou une hypoplasie de la thyroïde ont été rapportées chez des nouveau-nés atteints de ce type d'hypothyroïdie ([141], [153]). Une agénésie ou une ectopie est rarement rapportée, et dans la majorité des cas, une glande thyroïde normale est présente [139].

- L'auto-immunité fait partie des causes présumées. Des anticorps anti-péroxydase thyroïdienne (TPO) ont été détectés chez des patients atteints de l'hypothyroïdie fruste ([133], [149]) et dans certains cas, un processus auto-immun auto-limitant a été postulé [154].

Dans l'étude de Pierce et al. 37 des 76 patients DS atteints de l'hypothyroïdie infraclinique ont été testés pour les anticorps thyroïdiens. Des anticorps positifs ont été détectés chez 46 % des patients testés. 59 % de leur cohorte avaient un taux de TSH compris entre 5 et 10 μ IU/mL dont 25 % avaient des anticorps positifs, et 35 % avaient un taux de TSH >10 μ IU/mL avec des anticorps positifs chez 66 %. Ainsi, la probabilité de positivité des anticorps était plus élevée avec des niveaux de TSH plus élevés [4].

- Une surexpression du gène du récepteur 1 de l'interféron, qui est situé sur le chromosome 21, entraînant une réponse exagérée à l'interféron a été récemment suggérée ([133], [155]).
- D'autres raisons de cette élévation transitoire de TSH ont été suggérées par d'autres études à savoir les faibles taux sériques de zinc qui est impliqué dans certains processus endocriniens et immunologiques et les faibles taux de sélénium.

L'évolution naturelle de l'hypothyroïdie infraclinique n'est pas constante, et c'est la raison pour laquelle il existe souvent un débat sur l'opportunité de traiter ou non. Une hypothyroïdie infraclinique transitoire a été noté dans plusieurs études ([6],[133]).

○ Gibson et al ont étudié 103 patients atteints de trisomie 21 pour un dysfonctionnement de la thyroïde. Ils ont constaté que 70 % de ceux qui présentaient une TSH élevée avaient normalisé leur taux de TSH 4 à 6 ans plus tard [154]. Une autre étude a révélé que 27 % de leurs patients atteints de trisomie 21 (44 enfants) présentaient une hypothyroïdie infraclinique, et que 80 % de ceux qui avaient été soumis à un nouveau test de dépistage des fonctions thyroïdiennes anormales (8 sur 10) présentaient des taux de TSH normaux. Aucun facteur de risque n'a pu être identifié qui favorisait la persistance de l'élévation de la TSH ou l'évolution vers une hypothyroïdie clinique ([138]).

○ Claret et al ont suggéré que l'hypothyroïdie infraclinique chez les enfants atteints de trisomie 21 âgés de moins de 5 ans est principalement de nature transitoire, une résolution spontanée s'est produite chez 73,6 % des 53 patients étudiés. Ils ont également déclaré que la présence d'un goitre ou d'anticorps antithyroïdiens est associée à des taux de rémission plus faibles [149].

○ Dans l'ensemble, S.Noble et al [156] et Claret et al [149] ont estimé que l'incidence de la progression de l'hypothyroïdie infraclinique vers une hypothyroïdie clinique est inférieure à 50 %.

Traiter ou ne pas traiter l'hypothyroïdie infraclinique ?

La prise en charge thérapeutique de l'hypothyroïdie infraclinique reste une question discutable. Plusieurs études ont été réalisées dans ce cadre.

Les arguments en faveur du traitement sont l'absence d'effets secondaires indésirables associés au traitement par la thyroxine et les effets bénéfiques possibles sur la croissance et le développement neurologique de l'enfant concerné :

- Karlsson et al. [157] recommandent un traitement par thyroxine même dans les cas marginaux d'hypothyroïdie subclinique, afin de prévenir la progression vers une hypothyroïdie plus sévère.
- La plupart des auteurs qui suggèrent de traiter l'hypothyroïdie subclinique le font à des niveaux de TSH supérieurs à 10 mU/L [6],[158].
- Prasher et al. [159] suggèrent de commencer un traitement d'essai à la thyroxine dans les cas symptomatiques d'hypothyroïdie subclinique ou ceux qui présentent des anticorps positifs à la peroxydase thyroïdienne.
- Certains auteurs suggèrent qu'en plus de ne pas avoir un effet négatif sur les enfants traités, la thyroxine pourrait présenter un bénéfice médical :
 - Karlsson et al. [157] ont constaté que la croissance des enfants traités pour une hypothyroïdie était accélérée dans l'année suivant le début du traitement. Leur croissance avait considérablement ralenti au cours de l'année précédant le début du traitement.
 - L'essai thérapeutique conduit par A.S. Van Trotsenburg sur 99 nouveau-nés trisomiques 21 traités par thyroxine (8 µg/kg) versus placebo pendant 2 ans a montré un bénéfice modéré du traitement thyroïdien sur le développement et la croissance de ces enfants [160].

- Pascanu et al.[6] affirment que traitement précoce d'une hypothyroïdie légère pourrait contribuer à de de meilleurs résultats sur le plan intellectuel et du développement.

En raison de l'évolution transitoire observée dans plusieurs études, de nombreux auteurs recommandent de ne pas traiter l'hypothyroïdie infraclinique :

- Le taux de conversion en vraie hypothyroïdie a été signalé comme étant faible dans une étude de suivi chez des patients adultes atteints de SH suivis pendant 10 à 15 ans, réalisée par Prasher V et al [161].
- Gibson et al. [154] ont constaté que huit des dix-sept enfants présentant une TSH élevée lors du test initial avaient un résultat normal lors du nouveau test. De plus, ils ont déclaré que le traitement de l'hypothyroïdie subclinique ne présente aucun avantage évident et que, souvent, l'élévation de la TSH se résorbe d'elle-même, sans qu'un traitement soit nécessaire.
- Dans une étude longitudinale de 15 ans, Prasher et al. [161] ont constaté que le risque d'évolution vers l'hypothyroïdie chez les personnes atteintes du syndrome de Down a été exagéré et que les craintes que l'hypothyroïdie subclinique nécessite un traitement n'étaient pas fondées.

En résumé, l'impact positif incertain du traitement sur la croissance et le développement, l'absence de preuves claires concernant les avantages d'un traitement précoce à la thyroxine et le fait que l'élévation de la TSH est légère et transitoire dans de nombreux cas ne plaident pas en faveur du traitement des patients atteints de l'hypothyroïdie infraclinique avec un médicament à long terme.

Le traitement de l'hypothyroïdie infraclinique n'est conseillé par la plupart des auteurs qu'en cas de conversion en hypothyroïdie manifeste ([145], [139]). Il peut également être initié en présence d'un goitre, et certains préconisent le traitement en présence d'anticorps thyroïdiens positifs également, à condition que le taux de TSH soit >10 µIU/mL [133].

3. Niveaux décalés de TSH et de T4

On observe fréquemment chez les patients atteints du syndrome de Down des taux de TSH dans la partie supérieure de la plage normale et des taux de T4 dans la partie inférieure de la plage normale ([162], [163]). Van Trotsenburg et al ont suggéré que les taux plasmatiques moyens de TSH et de T4 dans la trisomie 21 suivent une distribution gaussienne, la TSH moyenne se déplaçant vers la droite et le T4 moyen vers la gauche, et ils ont considéré ce phénomène comme un continuum avec l'hypothyroïdie infraclinique [163]. Cela peut être une cause de surdiagnostic de l'hypothyroïdie fruste [4]. En effet, les données présentées par Pierce et al sont en accord avec cette hypothèse. Dans leur étude, la limite supérieure de la TSH normale s'est avérée être 2,5 déviations standards au-dessus de la valeur moyenne de la TSH, qui était de 7,1 µIU/mL [4].

4. Les troubles thyroïdiens auto-immuns

Les troubles auto-immuns sont plus fréquents chez les patients atteints de SD que dans la population générale [145]. Parmi les troubles auto-immuns signalés, on trouve la maladie cœliaque dont la prévalence est de 5 à 10 %, le diabète sucré de type I dont le taux serait trois fois plus élevé chez les patients atteints de trisomie 21 [136], l'alopécie dont le taux récent est de 11,4 % [164], et les maladies thyroïdiennes auto-immunes ([133],[136]).

L'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie sont toutes deux décrites dans la littérature, l'hypothyroïdie auto-immune ou thyroïdite de Hashimoto (HT) étant plus fréquente que l'hyperthyroïdie auto-immune ou maladie de Basedow ([145],[164]). Des auto-anticorps thyroïdiens sont détectés chez 13 à 34 % des patients trisomiques 21 [136]. Les anticorps anti-péroxydase thyroïdienne (TPO) ont été trouvés jusqu'à 31% des patients atteints de DS [165].

En fait, la présence d'anticorps anti-TPO est fortement corrélée à l'évolution de l'euthyroïdie et de l'hypothyroïdie infraclinique vers une hypothyroïdie manifeste [133], d'où l'importance d'incriminer le dosage des anticorps antipéroxydase dans le bilan d'évaluation de la fonction thyroïdienne des sujets trisomiques 21.

La maladie de Basedow et la thyroïdite d'Hashimoto sont les deux spectres auto-immuns de la dysthyroïdie 42, chez les patients présentant des anomalies chromosomiques comme le syndrome du Turner et la trisomie 21, la conversion de la thyroïdite d'Hashimoto en maladie de Basedow était plus fréquente [166]. Cette conversion est observée dans 2 cas de notre étude.

a. Hypothyroïdie auto-immune

L'hypothyroïdie associée à la trisomie 21 est majoritairement d'origine auto-immune, caractérisée par la présence d'anticorps antithyroperoxydase (anti-TPO) circulants. La littérature fait peu mention des cas d'hypothyroïdie avec anticorps négatifs. Des anticorps anti-TPO ont été détectés chez des enfants trisomiques avant l'âge de 1 an avec une prévalence varie de 7,5 à 31 %. (Selon les cohortes étudiées [158][165],[167],[168]).

Les principales caractéristiques de l'hypothyroïdie auto-immune chez les patients trisomiques 21 par rapport à la population générale sont les suivantes :

1. une répartition égale entre les deux sexes,
2. un âge d'apparition plus précoce : De nombreux auteurs ont déclaré que l'hypothyroïdie auto-immune est généralement diagnostiquée après l'âge de 8 ans ([136], [138]).
3. un titre d'anticorps plus faible au moment du diagnostic,
4. un taux plus faible d'antécédents familiaux positifs,
5. un taux plus élevé d'évolution vers une maladie déclarée, et
6. une hypothyroïdie subclinique étant le tableau le plus souvent observé à la présentation,
7. une association plus fréquente avec d'autres maladies auto-immunes ([136],[145]).
8. Un autre point différent est la détection plus précoce des auto-anticorps thyroïdiens, bien qu'ils ne soient pas nécessairement associés à une vraie hypothyroïdie

Plusieurs études ont tenté d'expliquer l'incidence accrue des maladies auto-immunes chez les trisomiques 21 ([145], [169]). Les théories de différentes études sont les suivantes :

-Atrophie thymique et réduction des lymphocytes T et B pendant la période néonatale. Les lymphocytes T se normalisent avec le temps mais la lymphocytopénie B persiste. On observe une réduction des IgM, IgG2 et IgG4, avec des niveaux élevés d'IgA, et des IgG1 et IgG3. En outre, la réduction des

cellules CD4+ associée à l'augmentation des lymphocytes CD8+ entraîne une altération de la fonction immunitaire chez les DS et une augmentation de l'incidence des maladies auto-immunes et des infections ([145], [169]).

-Mutations du gène régulateur auto-immun (AIRE) situé dans la région 21q22.3. AIRE est un facteur de transcription impliqué dans la régulation immunitaire, et les mutations inactivées dans ce gène sont liées au syndrome polyendocrinien de type 1 (APS - 1). Bien que l'hypothyroïdie ne soit pas une caractéristique de l'APS - 1, elle est observée chez ces patients. [170] Le lien exact entre l'AIRE et la maladie thyroïdienne auto-immune dans le SD n'a pas été clairement établi, mais la surexpression de ce gène causée par la présence d'une copie supplémentaire du chromosome 21 pourrait en être l'explication [171]

-Altérations de la régulation des cytokines pro et anti-inflammatoires dues à des altérations de l'ATP et de l'adénosine, nucléotides et nucléosides responsables de la régulation immunitaire [138].

-L'effet suppressif de l'interféron alpha et son effet toxique sur la glande thyroïde. L'interféron alpha down régule l'expression des gènes impliqués dans la synthèse de la T4 in vitro. Peu d'auteurs émettent l'hypothèse d'une réactivité excessive à l'interféron [136].

-Une association avec l'allèle DQA1 0301 qui se trouve sur le chromosome 6. Cet allèle est lié à une association accrue de la maladie thyroïdienne auto-immune et de la maladie cœliaque. La régulation de l'allèle DQA1 0301 par des gènes de régulation immunitaire située sur le chromosome 21 a été suggérée comme étant la cause de la prévalence accrue de la thyroïdite auto-immune dans

le DS [172]. Cependant, il n'a pas été prouvé qu'un génotype HLA spécifique était lié à l'auto-immunité thyroïdienne dans le DS ([136], [172]).

En ce qui concerne le traitement de l'hypothyroïdie, une hypothyroïdie manifeste se caractérisant par une TSH élevée combinée à une faible T4 libre nécessite un remplacement de l'hormone thyroïdienne. La présence d'anticorps antithyroïdiens positifs en l'absence de preuves biochimiques et de symptômes cliniques ne justifie pas un traitement, mais nécessite un suivi attentif et strict et des tests biochimiques plus fréquents pour détecter les changements manifestes des fonctions thyroïdiennes [145].

b. Hyperthyroïdie auto-immune

La maladie de Basedow est la principale cause d'hyperthyroïdie dans la trisomie 21 ([173],[174]). Elle est observée plus fréquemment chez les trisomiques 21, sa prévalence est estimée à 0,66% contre 0,02% dans la population générale [174].

La présentation clinique de la maladie de Basedow chez les patients atteints de trisomie 21 est similaire à celle de la population générale, à l'exception des points suivants : [173],[174],[175]

- Un début des troubles plus précoce (16,8 ans) : **Dans notre étude, les signes de l'hyperthyroïdie ont été apparus à l'âge de 5 ans et à l'âge de 10 ans.**
- L'absence de prépondérance féminine.
- Une prévalence moindre de l'ophtalmopathie
- Une évolution clinique moins sévère.

- Une association plus fréquente avec d'autres maladies auto-immunes.
- Une fréquence plus élevée de thyroïdite de Hashimoto antérieure
- Un taux de rémission plus faible.

L'examen de la littérature sur le traitement privilégié de l'hyperthyroïdie chez les personnes atteintes de trisomie 21 a montré des résultats contradictoires.

Le premier cas rapporté d'hyperthyroïdie et de trisomie 21 en 1946 a été traité avec une solution de Lugol [176]. La plupart des cas rapportés après cette période ont été traités avec de la thionamide et la plupart d'entre eux ont atteint le statut euthyroïde. Il existe des différences régionales dans la modalité de traitement préférée pour les patients atteints d'hyperthyroïdie et de trisomie 21. Aux États-Unis, la plupart des endocrinologues préfèrent le traitement par l'iode radioactif ¹³¹(RAI = Radioactif iodine). En Europe et au Japon, les médicaments antithyroïdiens sont le traitement de première intention privilégié [177]. Dans une large étude italienne portant sur 28 patients atteints de DS et de maladie de Basedow, aucun patient n'a eu besoin d'un traitement non pharmacologique, le méthimazole ayant été poursuivi pendant une période moyenne de $2,8 \pm 1,6$ ans [173]. Le problème du traitement par thionamide est la nécessité d'un traitement prolongé pour obtenir une rémission, la mauvaise observance du traitement dans ce groupe de patients mentalement anormaux et la susceptibilité aux infections due à la perturbation de la fonction immunitaire dans la maladie de Basedow [178],[179].

D'autre part, le traitement par I-131 peut conduire à une rémission rapide dans 95 % des cas [173]. Elle peut être choisie comme modalité de traitement en cas de contre-indication ou d'échec des médicaments antithyroïdiens. Dans une étude espagnole portant sur 12 patients atteints de SD et de maladie de Basedow, tous les patients ont dû être traités par l'I-131 en raison d'une rémission courte sous Carbimazole [174]. La thérapie par l'iode radioactif 131 élimine les problèmes d'observance dans ce groupe de patients puisqu'elle est administrée en une seule fois. Ses effets secondaires ne sont pas significatifs : nausées et douleurs dans la région de la glande thyroïde. La prescription de l'iode 131 pour les enfants atteints d'hyperthyroïdie et de trisomie 21 reste ouverte au débat en raison du risque de cancer. Plus le patient est jeune, plus le risque de développer un cancer est élevé [180].

La thyroïdectomie chez les personnes atteintes de DS a un rôle négligeable car ces patients présentent un risque chirurgical élevé en raison de leur cou court [179].

Toutes les modalités de traitement disponibles doivent être envisagées, et l'individualisation de l'option thérapeutique est un concept clé dans le traitement de ce groupe de patients en raison de la variabilité des résultats thérapeutiques. Chaque modalité présente ses propres avantages et risques. Le traitement médical peut être compliqué par une mauvaise observance, le traitement radical par l'I-131 peut augmenter le risque de cancers et la chirurgie est invasive.

Chez nos patients hyperthyroïdiens, un traitement par Néomercazole*5mg a été utilisé en première intention.

5. Recommandations en matière de dépistage

Les lignes directrices suggèrent des fréquences de dépistage optimales pour les maladies thyroïdiennes dans le syndrome de Down. Il existe une certaine divergence entre les pays en ce qui concerne la fréquence requise des contrôles par test de la fonction thyroïdienne (TFT). L'Irlande et le Royaume-Uni recommandent le plus petit nombre de TFT avec respectivement 12 et 10 tests jusqu'à l'âge de 18 ans, contre 19-20 tests dans les autres lignes directrices examinées.

Les lignes directrices britanniques DSMIG, mises à jour pour la dernière fois en 2001, suggèrent un dépistage par TFT dès l'âge d'un an : tous les deux ans en cas de prélèvement de sang veineux ou tous les ans en cas de prélèvement de sang par piqûre de doigt [181].

Les lignes directrices irlandaises, révisées pour la dernière fois en 2009, recommandent un dépistage par TFT tous les ans jusqu'à l'âge de 5 ans, puis tous les 2 ans [182].

Les lignes directrices de l'American Academy of Pediatrics (AAP), récemment mises à jour en 2011, recommandent un TFT à l'âge de 6 mois avec des tests annuels après cet âge, et plus souvent s'il y a des symptômes d'hypothyroïdie [3].

Les lignes directrices australiennes de 2011 recommandent un dépistage de la thyroïde à la naissance et, par la suite, chaque année pendant toute l'enfance [183].

Les lignes directrices canadiennes, comme celles de l'AAP, recommandent de tester la TSH et le T4 gratuit à la naissance, à l'âge de 6 mois et ensuite chaque année pendant toute l'enfance ([184], [185]).

Tableau XIX: TFT recommandés par les lignes directrices dans le cadre d'évaluation de la fonction thyroïdienne des sujets trisomiques 21.[133]

Âge TFT recommandé	Irlande (2009)	Royaume-Uni (2001)	ÉTATS-UNIS (2011)	Canada (2011)	Australie (2006)
A la naissance	*	*	*	*	*
6 mois			*	*	
1 an	*	*	*	*	*
2 ans	*		*	*	*
3 ans	*	*	*	*	*
4ans	*		*	*	*
5ans	*	*	*	*	*
6ans			*	*	*
7 ans	*	*	*	*	*
8 ans			*	*	*
9 ans	*	*	*	*	*
10 ans			*	*	*
11 ans	*	*	*	*	*
12 ans			*	*	*
13 ans	*	*	*	*	*
14 ans			*	*	*
15 ans	*	*	*	*	*
16 ans			*	*	*
17 ans	*	*	*	*	*
18 ans			*	*	*
Nombre total de contrôles 0-18 ans	12	10	20	20	19

* Indique qu'un test de la fonction thyroïdienne est nécessaire à cet âge

En outre, il n'y a pas de consensus sur la fréquence des tests de la fonction thyroïdienne (TFT) nécessaires pour surveiller l'hypothyroïdie subclinique, il existe différentes suggestions, notamment un dépistage de routine [138], un dépistage tous les 5 ans [154] , et d'autres auteurs recommandent un dépistage tous les 3 mois [143].

En ce qui concerne le dosage des anticorps thyroïdiens, seules les lignes directrices irlandaises et britanniques font référence au dosage des anticorps thyroïdiens lors de chaque dépistage thyroïdien, elles recommandent d'effectuer au moins une fois tous les deux ans à partir de l'âge d'un an et tout au long de la vie [181],[182].



La pathologie thyroïdienne est fréquente chez les enfants trisomiques 21.

A partir de 8 observations de pathologies thyroïdiennes chez des enfants atteints de trisomie 21 suivis en consultation d'endocrinologie Pédiatrique à l'Hôpital d'Enfant de Rabat, et après analyse de la littérature on a pu développer les points suivants :

- Le dysfonctionnement thyroïdienne est fréquemment rencontré chez les personnes porteuses de trisomie 21 que dans la population générale.
- Les dysthyroïdies observées au cours de la trisomie 21 sont l'hypothyroïdie congénitale, l'hypothyroïdie infraclinique, l'hypothyroïdie acquise (auto-immune - non auto-immune), et l'hyperthyroïdie.
- La prévalence de ces anomalies varie en fonction des critères de diagnostic et de la population sélectionnée, notamment la taille de l'échantillon et le groupe d'âge.
- La prévalence de l'hypothyroïdie chez les trisomiques 21 est supérieure à celle de l'hyperthyroïdie et augmente avec l'âge.
- Les manifestations cliniques de l'hypothyroïdie sont non spécifiques et peuvent être attribuées à la trisomie 21 elle-même. Un diagnostic basé uniquement sur les caractéristiques cliniques n'est donc pas fiable, et les résultats de laboratoire qui confirment le diagnostic sont essentiels.
- L'hypothyroïdie fruste ou infraclinique est la forme d'hypothyroïdie la plus fréquente chez le trisomique 21, et nécessite un dépistage régulier, en raison de son retentissement sur la croissance, sur le développement psychomoteur et sur la qualité de vie de l'enfant.

- La littérature reste divisée sur la détection et la gestion optimales de l'hypothyroïdie fruste. Il est nécessaire de disposer de plus de preuves quant au moment optimal pour traiter la dysfonction thyroïdienne chez les enfants atteints du syndrome de Down. Un essai contrôlé randomisé est nécessaire pour obtenir ces preuves indispensables.



RESUME

Titre : Association trisomie 21 et dysthyroïdie

Auteur : Dr. LAAJILI Fatiha.

Rapporteur : professeur GAOUZI Ahmed.

Mots clés : Trisomie 21, hyperthyroïdie, hypothyroïdie.

La trisomie 21 ou Down syndrome est la plus fréquente des anomalies chromosomiques avec une incidence entre 1/600 et 1/700 naissances vivantes. Elle est associée à un risque accru d'anomalies endocriniennes, en particulier de troubles de la glande thyroïde.

L'objectif de notre travail est d'étudier les différentes pathologies thyroïdiennes chez les patients trisomiques 21 et leur prise en charge thérapeutique.

C'est une étude rétrospective et descriptive de 8 observations de pathologies thyroïdiennes chez des enfants atteints de trisomie 21 suivis en consultation d'endocrinologie Pédiatrique à l'Hôpital d'Enfant de Rabat.

L'âge moyen de découverte de la dysthyroïdie chez nos patients est de 3 ans avec un sexe ratio de 1,66 (5 garçons/3 filles). Parmi ces 8 enfants, le diagnostic était comme suit : 6 cas d'hypothyroïdie et 2 cas d'hyperthyroïdie.

L'hypothyroïdie peut être congénitale, acquise ou subclinique ; mais il s'agit surtout d'une hypothyroïdie infraclinique (3 enfants) d'où l'intérêt d'une surveillance systématique du bilan thyroïdien.

Le traitement de l'hypothyroïdie est fondé sur la lévothyroxine reçue chez tous les patients.

En outre, l'hyperthyroïdie est souvent d'origine auto-immune, les antithyroïdiens de synthèse ont été utilisés en première intention chez tous les patients.

ABSTRACT

Title: Thyroid dysfunction in children with trisomy 21.

Author : Dr. LAAJILI FATIHA.

Reporter : professor GAOUZI Ahmed.

Key words : Trisomy 21, hyperthyroidism, hypothyroidism.

Trisomy 21 or Down syndrome is the most common chromosomal abnormality with an incidence between 1/600 and 1/700 live births. It is associated with an increased risk of endocrine abnormalities, in particular thyroid disorders.

The objective of our work is to study the different thyroid pathologies in patients with Down syndrome and their therapeutic management.

This is a retrospective and descriptive study of 8 observations of thyroid pathologies in children with trisomy 21 followed in consultation of pediatric endocrinology at the Children's Hospital of Rabat.

The mean age of discovery of dysthyroidism in our patients was 3 years with a sex ratio of 5G/3F. Among these 8 children, the diagnosis was as follows: 6 cases of hypothyroidism and 2 cases of hyperthyroidism.

Hypothyroidism can be congenital, acquired or subclinical; however, it is mostly an infraclinical hypothyroidism (3 children), hence the interest of a systematic monitoring of the thyroid balance.

Treatment of hypothyroidism is based on levothyroxine received in all patients.

In addition, since hyperthyroidism is often autoimmune in origin, synthetic antithyroid drugs were used as first-line therapy in all patients.

ملخص

العنوان: أمراض الغدة الدرقية عند أطفال التثلث الصبغي 21.

المؤلف: دكتورة فتيحة لعجيلي

المقرر: الأستاذ أحمد الكاوزي

الكلمات الأساسية: التثلث الصبغي 21، قصور الغدة الدرقية، فرط نشاط الغدة الدرقية.

التثلث الصبغي 21 هو الخلل الصبغي الأكثر إنتشارا. يحدث ما بين 1/600 و 1/700 حالة حية، و يرتبط بظهور نسبة كبيرة من المشاكل في الغدد الصماء، وخصوصا اضطرابات الغدة الدرقية. الهدف من دراستنا هو إلقاء الضوء على مرضى قصور وفرط نشاط الغدة الدرقية عند الطفل المصاب بالتثلث الصبغي 21، ودراسة الطرق العلاجية لهذه الأمراض. لقد قمنا بدراسة استعادية ووصفية لدى 8 أطفال مصابين بالتثلث الصبغي 21 مع أمراض الغدة الدرقية، تمت متابعتهم في عيادة قسم تخصص الغدد بمصلحة الأطفال التابعة لمستشفى الأطفال بالرباط.

متوسط عمر مرضانا عند اكتشاف أمراض الغدة الدرقية هو 3 سنوات وبمعدل جنسي 1.66 (5 ذكور/3 اناث).

من بين الثمانية أطفال، تم تشخيص: 6 حالات من قصور الغدة الدرقية وحالتين من فرط نشاط الغدة الدرقية.

قصور الغدة الدرقية يمكن ان يكون نتيجة اسباب خلقية او مكتسبة، لكن يرتبط الأمر خصوصا بقصور الغدة الدرقية ما قبل الأعراض (هذا النوع من القصور تم تشخيصه عند 3 أطفال) ومن هنا يتجلى دور الفحص الدوري لهذه الأخيرة.

ويستند علاج قصور الغدة الدرقية على الليفوثيروكسين والذي استفاد منه جل المرضى. بالإضافة إلى ذلك، فرط نشاط الغدة الدرقية غالبا من أصل المناعة الذاتية، الأدوية المضادة للدرقية قد استخدمت أساسا في جميع الحالات.



- [1] **A.S .C. Rebillat, C. Mircher, A. Ravel**
« Trisomie 21 et endocrinopathies » Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition - Vol. XVIII - n° 7 - septembre 2014.
- [2] **L. Iughetti, et al**
« Thyroid function in Down syndrome », *Expert Rev. Endocrinol. Metab.*, vol. 10, n° 5, p. 525-532, sept. 2015, doi: 10.1586/17446651.2015.1063995.
- [3] **M. J. Bull**
« Health Supervision for Children With Down Syndrome », FROM THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, vol. 128, n° 2, p. 393-406, août 2011, doi: 10.1542/peds.2011-1605.
- [4] **M. J. Pierce, S. H. LaFranchi, et J. D. Pinter**
« Characterization of Thyroid Abnormalities in a Large Cohort of Children with Down Syndrome », *Hormone. Research in Paediatrics.*, vol. 87, n° 3, p. 170-178, 2017, doi: 10.1159/000457952.
- [5] **J. D. Santoro, et al**
« Diminished Blood Pressure Profiles in Children With Down Syndrome », *Hypertension*, vol. 75, n° 3, p. 819-825, mars 2020, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14416.
- [6] **I. Pascanu**
« THYROID DYSFUNCTION IN CHILDREN WITH DOWN'S SYNDROME », *Acta Endocrinol. Buchar.*, vol. 5, n° 1, p. 85-92, 2009, doi: 10.4183/aeb.2009.85.

- [7] **F. Coppedè**
« Risk factors for Down syndrome », *Arch. Toxicol.*, vol. 90, n° 12, p. 2917-2929, déc. 2016, doi: 10.1007/s00204-016-1843-3.
- [8] **J. Lejeune, M. Gautier, et R. Turpin,**
« [Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children] », *Comptes Rendus Hebd. Seances Acad. Sci.*, vol. 248, n° 11, p. 1721-1722, mars 1959.
- [9] **B. Marciniak et A. Hébrard,**
« Trisomie 21 et anesthésie », *Prat. En Anesth. Réanimation*, vol. 8, n° 1, p. 18-23, févr. 2004, doi: 10.1016/S1279-7960(04)98155-7.
- [10] **[10] A. Hayes et M. L. Batshaw,**
« Down Syndrome », *Pediatr. Clin. North Am.*, vol. 40, n° 3, p. 523-535, juin 1993, doi: 10.1016/S0031-3955(16)38548-0.
- [11] **S. Damien, T. Renaud, D.F.Bénédicte**
« Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Trisomie 21» Anomalies du développement et syndromes malformatifs avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares» Région Sud-Est / Janvier 2020.
- [12] **M.C. Potier,**
« Les déficits cognitifs dans la trisomie 21, de la naissance à la démence : mécanismes et traitements », *Bull. Académie Natl. Médecine*, vol. 200, n° 8-9, p. 1543-1557, nov. 2016, doi: 10.1016/S0001-4079(19)30567-9.

- [13] **I. C. Verma, M. Lall, et R. Dua Puri,**
« Down Syndrome in India—Diagnosis, Screening, and Prenatal Diagnosis », *Clin. Lab. Med.*, vol. 32, n° 2, p. 231-248, juin 2012, doi: 10.1016/j.cll.2012.04.010.
- [14] **S. S. Malini et N. B. Ramachandra,**
« Influence of advanced age of maternal grandmothers on Down syndrome », *BMC Med. Genet.*, vol. 7, n° 1, p. 4, déc. 2006, doi: 10.1186/1471-2350-7-4.
- [15] **N. Agarwal Gupta et M. Kabra,**
« Diagnosis and Management of Down Syndrome », *Indian J. Pediatr.*, vol. 81, n° 6, p. 560-567, juin 2014, doi: 10.1007/s12098-013-1249-7.
- [16] **N. Nigam, et al**
« Cytogenetic Analysis of Down Syndrome Patients in Eastern Uttar Pradesh. », *Int. J. Contemp. Med. Res. IJCMR*, vol. 6, n° 10, oct. 2019, doi: 10.21276/ijcmr.2019.6.10.28.
- [17] **M. A. Hultén et al.,**
« On the origin of trisomy 21 Down syndrome », *Mol. Cytogenet.*, vol. 1, n° 1, p. 21, 2008, doi: 10.1186/1755-8166-1-21.
- [18] « Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 34, n° 5, p. 513, sept. 2005, doi: 10.1016/S0368-2315(05)82867-4.

- [19] **N. P. Bishun,**
« The Normal Human Karyotype », *J. Biol. Educ.*, vol. 2, n° 1, p. 13-20,
mars 1968, doi: 10.1080/00219266.1968.9653512.
- [20] **H. G. Schwarzacher,**
« The Human Karyotype », *Chromosomes*, vol. 1 / 3, Berlin, Heidelberg:
Springer Berlin Heidelberg, 1976, p. 16-32.
- [21] **F. Belmokhtar, R. Belmokhtar, et A. Kerfouf,**
« Étude cytogénétique de la trisomie 21 : mise au point du caryotype »,
Association Nationale des Enseignants et Chercheurs Algériens. Journée
des doctorants 22 Avril 2014.
- [22] **C. L.Caignec**
« Caryotype humain : Technique -Indications » Collège National des
Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale, 2010-2011.
- [23] **E. Viegaspequignot et B. Dutrillaux,**
« Modification spécifique des bandes Q et R par le 5-bromodeoxyuridine
et l'actinomycine D », *Exp. Cell Res.*, vol. 98, n° 2, p. 338-348, mars
1976, doi: 10.1016/0014-4827(76)90445-6.
- [24] **B. Dutrillaux**
« Nouveau système de marquage chromosomique : Les bandes T»
Chromosoma (Berl.) 41, 395~02 (1973).

- [25] **D. A. Giacobino**
« Syndrome de Down chez l'adulte: du généticien au quotidien », Mis à disposition par le CSPS / www.csps.ch.
- [26] **C.P. Chen et al**
« Down Syndrome Due to Unbalanced Homologous Acrocentric Rearrangements and its Recurrence in Subsequent Pregnancies: Prenatal Diagnosis by Amniocentesis », *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 48, n° 4, p. 403 407, déc. 2009, doi: 10.1016/S1028-4559(09)60331-4.
- [27] **A. Asim, et al**
« “Down syndrome : an insight of the disease” », *J. Biomed. Sci.*, vol. 22, n° 1, p. 41, déc. 2015, doi: 10.1186/s12929-015-0138-y.
- [28] **J. S. J. Heuterman, et al**
« Age at Postnatal Diagnosis of Down Syndrome in the Northern Netherlands for the Period 1981–2000 », *Public Health Genomics*, vol. 7, n° 1, p. 55-59, 2004, doi: 10.1159/000080304.
- [29] Agence de santé publique du Canada « *Surveillance du syndrome de Down au Canada, de 2005 à 2013* », année:2017.
- [30] **M. Kassis, et al**
« Place du conseil génétique en médecine foetale », *EMC - Pédiatrie*, vol. 2, n° 1, p. 116 150, févr. 2005, doi: 10.1016/j.emcped.2004.04.003.
- [31] **M. J. Bull**
« Down Syndrome », *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, n° 24, p. 2344 2352, juin 2020, doi: 10.1056/NEJMra1706537.

[32] B. Hall

« Mongolism in Newborn Infants: An Examination of the Criteria for Recognition and Some Speculations on the Pathogenic Activity of the Chromosomal Abnormality », *Clin. Pediatr. (Phila.)*, vol. 5, n° 1, p. 4-12, janv. 1966, doi: 10.1177/000992286600500102.

[33] D. Hernandez et E. M. C. Fisher,

« Down syndrome genetics: unravelling a multifactorial disorder », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 5, n° Supplement_1, p. 1411-1416, sept. 1996, doi: 10.1093/hmg/5.Supplement_1.1411.

[34] A.COMBLAIN , J-P.THIBAUT

« Approche neuropsychologique d syndrome de down » Manuel de neuropsychologie du développement (p:491-522);janvier 2009.

[35] J.-P. Thibaut, M. Elbouz, et A. Comblain,

« Apprentissage, mémorisation, et généralisation de nouveaux noms chez l'enfant trisomique 21. Une comparaison avec l'enfant en développement normal », *Psychol. Fr.*, vol. 51, n° 4, p. 413-426, déc. 2006, doi: 10.1016/j.psfr.2006.05.005.

[36] F. Bertapelli, et al

« Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome—prevalence, determinants, consequences, and interventions: A literature review », *Res. Dev. Disabil.*, vol. 57, p. 181-192, oct. 2016, doi: 10.1016/j.ridd.2016.06.018.

- [37] **H. B. M. van Gameren-Oosterom, et al**
« Prevalence of Overweight in Dutch Children With Down Syndrome », *PEDIATRICS*, vol. 130, n° 6, p. e1520 e1526, déc. 2012, doi: 10.1542/peds.2012-0886.
- [38] **R. M. Nisihara, et al**
« Celiac disease in children and adolescents with Down syndrome », *J. Pediatr. (Rio J.)*, vol. 81, n° 5, p. 373-376, oct. 2005, doi: 10.2223/JPED.1381.
- [39] **L. Gale, H. Wimalaratna, A. Brotodiharjo, et J. M. Duggan,**
« Down's syndrome is strongly associated with coeliac disease. », *Gut*, vol. 40, n° 4, p. 492-496, avr. 1997, doi: 10.1136/gut.40.4.492.
- [40] **R. Whooten, J. Schmitt, et A. Schwartz,**
« Endocrine manifestations of Down syndrome »:, *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, vol. 25, n° 1, p. 61 66, févr. 2018, doi: 10.1097/MED.0000000000000382.
- [41] **D. Webb, I. Roberts, et P. Vyas,**
« Haematology of Down syndrome », *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.*, vol. 92, n° 6, p. F503 F507, nov. 2007, doi: 10.1136/adc.2006.104638.

- [42] **J. W. Taub *et al.*,**
« Prenatal origin of GATA1 mutations may be an initiating step in the development of megakaryocytic leukemia in Down syndrome », *Blood*, vol. 104, n° 5, p. 1588-1589, sept. 2004, doi: 10.1182/blood-2004-04-1563.
- [43] **K. W. Maloney, et al**
« Down Syndrome Preleukemia and Leukemia », *Pediatr. Clin. North Am.*, vol. 62, n° 1, p. 121-137, févr. 2015, doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.009.
- [44] **V. P. Prasher, H. M. Kapadia, et M. S. Haque,**
« Season of birth: dementia in Alzheimer's disease in adults with Down Syndrome », *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 23, n° 4, p. 441 442, avr. 2008, doi: 10.1002/gps.1883.
- [45] **L. L. Hornberger, M. A. Lane**
« Identification and Management of Eating Disorders in Children and Adolescents », *Pediatrics*, vol. 147, n° 1, p. e2020040279, janv. 2021, doi: 10.1542/peds.2020-040279.
- [46] **A. Arumugam *et al.*,**
« Down syndrome-A narrative review with a focus on anatomical features: Down Syndrome », *Clin. Anat.*, vol. 29, n° 5, p. 568-577, juill. 2016, doi: 10.1002/ca.22672.

- [47] **G. Lueder,**
« Head tilt–dependent esotropia associated with trisomy 21 », *Ophthalmology*, vol. 111, n° 3, p. 596-599, mars 2004, doi: 10.1016/j.ophtha.2003.07.007.
- [48] **D. A. Nivelon et D. R. Touraine,**
« Suivi médical de la personne porteuse de trisomie 2 », *trisomie France*, deuxième édition 2007, p. 28
- [49] **A. M. Aj**
« Chronic Cutaneous Disorders in Down syndrome Patients », *J. Health Care Res.*, vol. 1, n° 2, p. 65 71, mai 2020, doi: 10.36502/2020/hcr.6163.
- [50] **M. J. Goldacre,**
« Cancers and immune related diseases associated with Down’s syndrome: a record linkage study », *Arch. Dis. Child.*, vol. 89, n° 11, p. 1014-1017, nov. 2004, doi: 10.1136/adc.2003.046219.
- [51] **S. Rajangam, S. Hegde, et I. M. Thomas,**
« Down syndrome associated malformations », *Indian J. Med. Sci.*, vol. 51, n° 10, p. 390-393, oct. 1997.
- [52] **P. C. Winders,**
« The Goal and Opportunity of Physical Therapy for Children with Down Syndrome », in *Down Syndrome*, W. I. Cohen, L. Nadel, et M. E. Madnick, Éd. New York, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2003, p. 203-214.

- [53] « Programme québécois de dépistage prénatal de la trisomie 21 », www.msss.gouv.qc.ca/dépistage-prénatal.
- [54] **K. Spencer,**
« Screening for Down syndrome », *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, vol. 74, n° sup244, p. 41-47, août 2014, doi: 10.3109/00365513.2014.936680.
- [55] **M. Bernard et F. Muller,**
« Dépistage de la trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2009, n° 411, p. 31-37, avr. 2009, doi: 10.1016/S1773-035X(09)72562-6.
- [56] **P. Rozenberg,**
« Dépistage de la trisomie 21 par échographie », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 33, n° 7-8, p. 526-532, juill. 2005, doi: 10.1016/j.gyobfe.2005.05.021.
- [57] **B. Broussin et M. Sarramon,**
« La clarté nucale : technique de mesure et signification », *Formation médicale continue* 2002 ;83:1891-1898 .
- [58] **B. Hincker, et al**
«DU NOUVEAU DANS LE DÉPISTAGE PRÉNATAL DE LA TRISOMIE 21 le point sur le Dépistage Prénatal Non Invasif (DPNI)» *Bio67info*,n°68, Novembre 2017.
- [59] **R. Touraine, et al**
« La Trisomie 21» Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale ,p. 22, 2010-2011

- [60] «Place des tests ADNlcT21 dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale», HAS/ Service évaluation économique et santé publique / avril 2017.
- [61] **Y. M. D. Lo et al**
« Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum », *The Lancet*, vol. 350, n° 9076, p. 485-487, août 1997, doi: 10.1016/S0140-6736(97)02174-0.
- [62] **O. Stricher**
« Interrompre ou poursuivre la grossesse lors d'un diagnostic de Trisomie 21 : réflexions éthiques », *Rev. Sage-Femme*, vol. 13, n° 5, p. 221224, oct. 2014, doi: 10.1016/j.sagf.2014.07.002.
- [63] « ACOG Practice Bulletin No. 77: Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities »:, *Obstet. Gynecol.*, vol. 109, n° 1, p. 217-228, janv. 2007, doi: 10.1097/00006250-200701000-00054.
- [64] **[64] B. A. Policeni, W. R. K. Smoker, et D. L. Reede**
« Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands », *Semin. Ultrasound CT MRI*, vol. 33, n° 2, p. 104-114, avr. 2012, doi: 10.1053/j.sult.2011.12.005.
- [65] A. Pérez-Martin, « Physiologie de la glande thyroïde », p. 9, 2007.
- [66] **J. Moini, K. Pereira, et M. Samsam**
« Structures and functions of the thyroid gland », in *Epidemiology of Thyroid Disorders*, Elsevier, 2020, p. 2143, doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818500-1.00002-5>.

- [67] **M. Nilsson et H. Fagman,**
« Development of the thyroid gland », *Development*, vol. 144, n° 12, p. 2123-2140, juin 2017, doi: 10.1242/dev.145615.
- [68] **H. Ellis,**
« Anatomy of the thyroid, parathyroid and suprarenal (adrenal) glands », ©2003 The Medicine Publishing Company Ltd,p.289-291.
- [69] **T. Fancy, D. Gallagher, et J. D. Hornig,**
« Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands », *Otolaryngol. Clin. North Am.*, vol. 43, n° 2, p. 221-227, avr. 2010, doi: 10.1016/j.otc.2010.01.001.
- [70] **J. Ingrand,**
« À propos de l'exploration fonctionnelle thyroïdienne About thyroid assays », Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS , 17 (2002) 165–171.
- [71] **S. Benvenga, et al**
« Thyroid Gland: Anatomy and Physiology », in *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, Elsevier, 2018, p. 382-390, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.96022-7>.
- [72] **R. Chernock et M. D. Williams,**
« Thyroid and Parathyroid Glands », in *Gnepp's Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck*, Elsevier, 2021, p. 606-688.DOI : 10.1016/B978-0-323-53114-6.00007-9.

- [73] **M.-P. Sharma et B. Cetera,**
« Thyroid disease and surgery », *Anaesth. Intensive Care Med.*, vol. 21,
n° 11, p. 558-571, nov. 2020, doi: 10.1016/j.mpaic.2020.09.001.
- [74] **G. Szinnai et al**
« Sodium/Iodide Symporter (NIS) Gene Expression Is the Limiting Step
for the Onset of Thyroid Function in the Human Fetus », *J. Clin.
Endocrinol. Metab.*, vol. 92, n° 1, p. 70-76, janv. 2007, doi:
10.1210/jc.2006-1450.
- [75] **A. Mohebati et A. R. Shaha**
« Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular
relations », *Clin. Anat.*, vol. 25, n° 1, p. 19-31, janv. 2012, doi:
10.1002/ca.21220.
- [76] **P. A. Beckers**
« CHAPITRE SUR LA PATHOLOGIE THYROÏDIENNE », cours de
biologie ,CHU de Liège ,p. 58.
- [77] **I. Ghfir, et al**
« Double ectopie thyroïdienne explorée par imagerie scintigraphique en
mode hybride TEMP/TDM. À propos d'un cas », *Médecine Nucl.*, vol.
37, n° 1011, p. 511515, oct. 2013, doi: 10.1016/j.mednuc.2013.09.024.

[78] J. M. Chiasera

« Back to the Basics: Thyroid Gland Structure, Function and Pathology », *Am. Soc. Clin. Lab. Sci.*, vol. 26, n° 2, p. 112-117, avr. 2013, doi: 10.29074/ascls.26.2.112.

[79] A.-S. Gauchez

« Thyroxine (totale et libre) et tri-iodothyronine (totale et libre) », *Biol. Médicale*, p. 6. Volume 0 > n°0 > xxx 2014.DOI : 10.1016/S2211-9698(14)67244-7

[80] R. Mullur, Y.-Y. Liu, et G. A. Brent

« Thyroid Hormone Regulation of Metabolism », *Physiol. Rev.*, vol. 94, n° 2, p. 355-382, avr. 2014, doi : 10.1152/physrev.00030.2013.

[81] S. Mondal, et al

« Chemistry and Biology in the Biosynthesis and Action of Thyroid Hormones », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 55, n° 27, p. 7606-7630, juin 2016, doi: 10.1002/anie.201601116.

[82] [82] S. Lissitzky

«Biosynthesis of thyroid hormones». *Pharmacology & Therapeutics. Part B: General and Systematic Pharmacology*, 2(1), 219–246,1976. doi:10.1016/0306-039x(76)90031-3

- [83] **F.HADJ KACEM et al,**
« DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE D'UNE
HYPOTHYROÏDIE PRIMAIRE (DIAGNOSTIC AND
THERAPEUTIC APPROACH OF PRIMARY HYPOTHYROIDISM) »
J.I. M. Sfax, N°29; Juin 18 ; 9 - 17.
- [84] **A. Racadot,**
« Biosynthèse des hormones thyroïdiennes. Aspects biochimiques »
Elsevier, Paris, (1991) 30, 27-32.
- [85] **T. Kogai et G. A. Brent**
« 17 Thyroid Hormones (T4, T3) », Part IV / Hypothalamic–Pituitary,
p.267-281
- [86] **P. S. A. Soulef**
« L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-THYROÏDIEN », cours de
médecine (Faculté de Médecine d'Oran),p. 3.
- [87] **D. A. Fisher**
« Physiological variations in thyroid hormones: physiological and
pathophysiological considerations », *Clin. Chem.*, vol. 42, n° 1, p.
135139, janv. 1996, doi: 10.1093/clinchem/42.1.135.
- [88] **D. Strich, S. Edri, et D. Gillis**
« Current normal values for TSH and FT3 in children are too low:
evidence from over 11,000 samples », *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*,
vol. 25, n° 3-4, janv. 2012, doi: 10.1515/jpem-2011-0494.

[89] P. K. Singh, C. A. Parvin, et A. M. Gronowski

« Establishment of Reference Intervals for Markers of Fetal Thyroid Status in Amniotic Fluid », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, n° 9, p. 4175-4179, sept. 2003, doi: 10.1210/jc.2003-030522.

[90] R. K. Marwaha et al

« Reference range of thyroid hormones in normal Indian school-age children », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 68, n° 3, p. 369-374, mars 2008, doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03048.x.

[91] A. J. Lem, et al

« Serum Thyroid Hormone Levels in Healthy Children from Birth to Adulthood and in Short Children Born Small for Gestational Age », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, n° 9, p. 3170-3178, sept. 2012, doi: 10.1210/jc.2012-1759.

[92] J. Kratzsch et al

« Reference intervals for TSH and thyroid hormones are mainly affected by age, body mass index and number of blood leucocytes, but hardly by gender and thyroid autoantibodies during the first decades of life », *Clin. Biochem.*, vol. 41, n° 13, p. 1091-1098, sept. 2008, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.04.007.

[93] K. Kapelari, et al

« Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study », *BMC Endocr. Disord.*, vol. 8, n° 1, p. 15, déc. 2008, doi: 10.1186/1472-6823-8-15.

[94] S. Donadio-Andréi et al

« Quelle pertinence accorder au taux circulant de TSH ? », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 28, n° 4, p. 223-239, août 2013, doi: 10.1016/j.immbio.2013.03.007.

[95] U. Hübner, et al

« Continuous Age-Dependent Reference Ranges for Thyroid Hormones in Neonates, Infants, Children and Adolescents Established Using the ADVIA® Centaur™ Analyzer », *Clin Chem Lab Med* 2002; 40(10):1040–1047.

[96] S. Laboureau-Soares Barbosa, F. Boux de Casson, et V. Rohmer,

« Exploration fonctionnelle de la glande thyroïde (en dehors de l'imagerie) », *EMC - Endocrinol. - Nutr.*, vol. 4, n° 4, p. 1-11, janv. 2007, doi: 10.1016/S1155-1941(07)41942-4.

[97] P. Beck-Peccoz, M. Bonomi, et L. Persani

« Hormone thyroïdienne », *EMC - Endocrinol. - Nutr.*, vol. 2, n° 3, p. 16, janv. 2005, doi: 10.1016/S1155-1941(05)38892-5.

[98] J. L. Wémeau,

« Mesure de la TSH : valeur sémiologique en cardiologie », *La Lettre du Cardiologue* • n° 484 - avril 2015, p.20-23.

[99] M. d'Herbomez

« Exploration biologique de la thyroïde », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2009, n° 411, p. 39-44, avr. 2009, doi: 10.1016/S1773-035X(09)72563-8.

[100] G. Gunapalasingham et al

« Reference values for fasting serum concentrations of thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in healthy Danish/North-European white children and adolescents », *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, vol. 79, n° 1-2, p. 129-135, févr. 2019, doi: 10.1080/00365513.2019.1581945.

[101] D. P. Carvalho et C. Dupuy

« Thyroid hormone biosynthesis and release », *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 458, p. 6-15, déc. 2017, doi: 10.1016/j.mce.2017.01.038.

[102] R. Desailoud

« Médicaments et fonction thyroïdienne : des interactions complexes », *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition - Vol. XIX - n° 8 - octobre 2015*, p.224-229.

[103] « Item 5 : Imagerie thyroïdienne ». Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM), p. 11,2010-2011.

[104] O. Utzmann et J. F. Collet

« Actualités sur l'échographie et la cytoponction thyroïdienne – Ultrasound examination and fine-needle aspiration cytology of the thyroid: what's new in 2009? ». *La Lettre d'ORL et de chirurgie cervico-faciale*, n°317, p. 14-21, avril-juin 2009.

[105] A. Charfi *et al*

« Apport de la cytoponction dans les cancers thyroïdiens », *J. TUN ORL*, n°39 , p. 20-23, juin 2018.

[106] F. Liénart

« Le nodule thyroïdien : bénin ou malin ? », *Rev Med Brux* - 2012, p. 254-262.

[107] A. T. Sidibé *et al*

« Hyperthyroïdie chez l'enfant. Expérience d'un service de médecine interne au Mali », *Ann. Endocrinol.*, vol. 68, n° 2-3, p. 177-180, juin 2007, doi: 10.1016/j.ando.2007.05.003.

[108] J. Léger

« Graves' Disease in Children », *Endocr Dev. Basel*, Karger, 2014, vol 26, p. 171–182 (DOI: 10.1159/000363163) .

[109] J.-E. Toublanc

« Pathologie thyroïdienne de l'enfant (hypothyroïdie, hyperthyroïdie et cancer) », *EMC - Pédiatrie - Mal. Infect.*, vol. 2, n° 4, p. 1-11, janv. 2007, doi: 10.1016/S1637-5017(07)72389-X.

[110] Z. Kraiem et R. S. Newfield,

« Graves' Disease in Childhood », *J. Pediatr. Endocrinol.*, vol. 14, n° 3, p. 16, 2001.

[111] F. Kaguelidou, et al

« Predictors of Autoimmune Hyperthyroidism Relapse in Children after Discontinuation of Antithyroid Drug Treatment », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, n° 10, p. 3817-3826, oct. 2008, doi: 10.1210/jc.2008-0842.

[112] H. Aitouamar, et al

« MALADIE DE BASEDOW. A PROPOS D'UNE NOUVELLE OBSERVATION ».Médecine du Maghreb 2000 n°81, p. 2.

[113] E. R. Okawa, F. D. Grant, et J. R. Smith

« Pediatric Graves' disease: decisions regarding therapy », *Curr. Opin. Pediatr.*, vol. 27, n° 4, p. 442-447, août 2015, doi: 10.1097/MOP.0000000000000241.

[114] I. Campi et M. Salvi,

« Graves' Disease », in *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, Elsevier, 2018, p. 698-701. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.98495-2>

[115] E. Couderc, et al

« Dermopathie basedowienne localisée aux hallux », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 140, n° 5, p. 382-385, mai 2013, doi: 10.1016/j.annder.2013.02.016.

[116] D. Carranza, G. Van Vliet, et M. Polak

« Hyperthyroïdie et hypothyroïdie du nouveau-né et de l'enfant », *EMC - Endocrinol. - Nutr.*, vol. 3, n° 3, p. 1-11, janv. 2006, doi: 10.1016/S1155-1941(06)46112-6.

[117] A. Retout,

« Exophtalmie basedowienne grave - Grave's severe ophtalmopathy ». Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition (IX), n° 4, juillet/août 2005.

[118] B. Alenazi et al

« Pediatric Graves' Disease: A Case Report », *Int. J. Health Sci.* vol.7, n° 12, p. 4, 2017.

[119] S. Petignot, et al

« L'HYPERTHYROÏDIE NÉONATALE : », *Rev Med Liège* 2013; 68 : 10 : 531-536

[120] K. Ben Ameer, et al

« Hyperthyroïdie néonatale et maladie de Basedow maternelle », *Arch. Pédiatrie*, vol. 22, n° 4, p. 387-389, avr. 2015, doi: 10.1016/j.arcped.2015.01.006.

[121] V. Vautier, et al

« Complications cliniques et difficultés de prise en charge de l'hyperthyroïdie néonatale transmise », *Arch. Pédiatrie*, vol. 14, n° 11, p. 13101314, nov. 2007, doi: 10.1016/j.arcped.2007.06.019.

[122] C. Metz, et al

« Hypothyroïdie centrale de découverte néonatale ». *Archives de pédiatrie*, 4(6),542-546. doi: 10.1016/S0929-693X(97)87576-8.

[123] **B. Niang et al**

« Hypothyroïdie congénitale à Dakar: à propos de 28 cas », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 25, 2016, doi: 10.11604/pamj.2016.25.46.10321.

[124] **A. Zahidi et al**

« Dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale par le dosage de la TSH et de la T4 », *Maroc Médical*, tome 24 n°1 ,Mars 2002.

[125] **J. Dussault**

« Hypothyroïdie congénitale : une éradication complète est-elle possible ? », *médecine/sciences*, vol. 1, n° 5, p. 261, 1985, doi: 10.4267/10608/3352.

[126] « Hypothyroïdie congénitale », *Ann. Endocrinol.*, vol. 67, n° 4, p. 295-302, sept. 2006, doi: 10.1016/S0003-4266(06)72601-4.

[127] **G. D. Houndétoungan, et al**

« Dépistage de l'hypothyroïdie congénitale à l'hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune de Cotonou », *Médecine Nucl.*, vol. 36, n° 10, p. 550553, oct. 2012, doi: 10.1016/j.mednuc.2012.09.001.

[128] **N. Selim**

« HYPOTHYROÏDIE DE L'ENFANT » Faculté de Médecine ANNABA .Cours d'externat, année universitaire: 2019/2020.

[129] **[P. Hanley, K. Lord, et A. J. Bauer**

« Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review », *JAMA Pediatr.*, vol. 170, n° 10, p. 1008, oct. 2016, doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.0486.

- [130] **J.-P. Cordray, P. Nys, et R.-É. Merceron**
« L'hypothyroïdie infra-clinique acquise de l'enfant et de l'adolescent avec ou sans goitre », *Presse Médicale*, vol. 34, n° 4, p. 285-288, févr. 2005, doi: 10.1016/S0755-4982(05)83907-7.
- [131] **D. Kariyawasam, D. Luton, et M. Polak**
« Down Syndrome and Nonautoimmune Hypothyroidisms in Neonates and Infants », *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 83, n° 2, p. 126-131, janv. 2015, doi: 10.1159/000370004.
- [132] **P. Fort *et al***
« Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome », *J. Pediatr.*, vol. 104, n° 4, p. 545-549, avr. 1984, doi: 10.1016/S0022-3476(84)80544-2.
- [133] **K. King, C. O'Gorman, et S. Gallagher**
« Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review », *Ir. J. Med. Sci.*, vol. 183, n° 1, p. 1-6, mars 2014, doi: 10.1007/s11845-013-0994-y.
- [134] **K. Unachak *et al***
« Thyroid functions in children with Down's syndrome », *J. Med. Assoc. Thail. Chotmaihet Thangphaet*, vol. 91, n° 1, p. 56-61, janv. 2008.
- [135] **A. J. McCulloch, P. G. Ince, et P. Kendall-Taylor**
« Autoimmune chronic active hepatitis in Down's syndrome », *J. Med. Genet.*, vol. 19, n° 3, p. 232-234, juin 1982, doi: 10.1136/jmg.19.3.232.

- [136] **E. Graber, E. Chacko, M. O. Regelman, G. Costin, et R. Rapaport,**
« Down Syndrome and Thyroid Function », *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 41, n° 4, p. 735-745, déc. 2012, doi: 10.1016/j.ecl.2012.08.008.
- [137] **P. Fernhoff, A. Brown, et L.J. Elsas.**
« CONGENITAL HYPOTHYROIDISM: INCREASED RISK OF NEONATAL MORBIDITY RESULTS IN DELAYED TREATMENT », *The Lancet*, vol. 329, n° 8531, p. 490-491, févr. 1987, doi: 10.1016/S0140-6736(87)92098-8.
- [138] **A. T. Cutler.**
« Thyroid Function in Young Children With Down Syndrome », *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, vol. 140, n° 5, p. 479, mai 1986, doi: 10.1001/archpedi.1986.02140190089034.
- [139] **D. Kariyawasam, et al**
« Down Syndrome and Nonautoimmune Hypothyroidisms in Neonates and Infants » *hormones research in pediatrics* ,83(2) 126-131,2015, doi: 10.1159/000370004.
- [140] **N. Cebeci Ayşe, G. Ayla, et Y. Metin.**
« Profile of Hypothyroidism in Down's Syndrome », *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, vol. 5, n° 2, p. 116-120, mai 2013, doi: 10.4274/Jcrpe.884.

[141] N. Cebeci Ayşe, G. Ayla, et Y. Metin,

« Profile of Hypothyroidism in Down's Syndrome », *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, vol. 5, n° 2, p. 116-120, mai 2013, doi: 10.4274/Jcrpe.884.

[142] I. B. Purdy, et al

« Revisiting early hypothyroidism screening in infants with Down syndrome », *J. Perinatol.*, vol. 34, n° 12, p. 936-940, déc. 2014, doi: 10.1038/jp.2014.116.

[143] B. Tüysüz et D. Beker,

« Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome », *Acta Paediatr.*, vol. 90, n° 12, p. 1389-1393, janv. 2007, doi: 10.1111/j.1651-2227.2001.tb01601.x.

[144] D. Luton et al

« Thyroid Function in Fetuses with Down Syndrome », *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 78, n° 2, p. 88-93, 2012, doi: 10.1159/000341149.

[145] F. Guaraldi et al

« Endocrine Autoimmunity in Down's Syndrome », *Frontiers of Hormone Research*, 2017, vol. 48, p. 133-146, doi: [10.1159/000452912](https://doi.org/10.1159/000452912)

[146] T. Sharav

« Age-Related Patterns of Thyroid-Stimulating Hormone Response to Thyrotropin-Releasing Hormone Stimulation in Down Syndrome », *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, vol. 145, n° 2, p. 172, févr. 1991, doi: 10.1001/archpedi.1991.02160020064018.

[147] K. A. Selva et al

« Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism », *J. Pediatr.*, vol. 141, n° 6, p. 786-792, déc. 2002, doi: 10.1067/mpd.2002.128887.

[148] A. H. Klein, S. Meltzer, et F. M. Kenny,

« Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months », *J. Pediatr.*, vol. 81, n° 5, p. 912-915, nov. 1972, doi: 10.1016/S0022-3476(72)80542-0.

[149] C. Claret et al

« Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome », *Pediatr. Res.*, vol. 73, n° 5, p. 674-678, mai 2013, doi: 10.1038/pr.2013.26.

[150] B. Jonsson, et al

« Increased neonatal thyrotropin in Down syndrome », *Acta Paediatr.*, vol. 98, n° 6, p. 1010-1013, juin 2009, doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01245.x.

[151] S. E. Noble

« School based screening for hypothyroidism in Down's syndrome by dried blood spot TSH measurement », *Arch. Dis. Child.*, vol. 82, n° 1, p. 27-31, janv. 2000, doi: 10.1136/adc.82.1.27.

[152] C. Toledo, et al

« Anomalies du fonctionnement thyroïdien des enfants trisomiques 21 », *Arch. Pédiatrie*, vol. 4, n° 2, p. 116-120, févr. 1997, doi: 10.1016/S0929-693X(97)86151-9.

[153] D. Sarici, et al

« Thyroid functions of neonates with Down syndrome », *Ital. J. Pediatr.*, vol. 38, n° 1, p. 44, 2012, doi: 10.1186/1824-7288-38-44.

[154] P. A. Gibson

« Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades », *Arch. Dis. Child.*, vol. 90, n° 6, p. 574-578, juin 2005, doi: 10.1136/adc.2004.049536.

[155] Y. Tomer, J. T. Blackard, et N. Akeno,

« Interferon Alpha Treatment and Thyroid Dysfunction », *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 36, n° 4, p. 1051-1066, déc. 2007, doi: 10.1016/j.ecl.2007.07.001.

[156] S. E. Noble

« School based screening for hypothyroidism in Down's syndrome by dried blood spot TSH measurement », *Arch. Dis. Child.*, vol. 82, n° 1, p. 2731, janv. 2000, doi: 10.1136/adc.82.1.27.

[157] B. Karlsson, et al

« Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity », *Arch. Dis. Child.*, vol. 79, n° 3, p. 242-245, sept. 1998, doi: 10.1136/adc.79.3.242.

[158] S. E. Noble

« School based screening for hypothyroidism in Down's syndrome by dried blood spot TSH measurement », *Arch. Dis. Child.*, vol. 82, n° 1, p. 2731, janv. 2000, doi: 10.1136/adc.82.1.27.

[159] V. Prasher

« Down Syndrome and Thyroid Disorders: A Review », *Syndr. Res. Pract.*, vol. 6, n° 1, p. 25-42, 1999, doi: 10.3104/reviews.95.

[160] A. S. P. van Trotsenburg *et al*

« The Effect of Thyroxine Treatment Started in the Neonatal Period on Development and Growth of Two-Year-Old Down Syndrome Children: A Randomized Clinical Trial », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, n° 6, p. 33043311, juin 2005, doi: 10.1210/jc.2005-0130.

[161] V. Prasher, S. Ninan, et S. Haque

« Fifteen-year follow-up of thyroid status in adults with Down syndrome: Down syndrome and thyroid dysfunction », *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 55, n° 4, p. 392-396, avr. 2011, doi: 10.1111/j.1365-2788.2011.01384.x.

[162] A. S. P. van Trotsenburg, *et al*

« Lower Neonatal Screening Thyroxine Concentrations in Down Syndrome Newborns », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, n° 4, p. 15121515, avr. 2003, doi: 10.1210/jc.2002-021303.

[163] A. S. P. van Trotsenburg, et al

« Trisomy 21 Causes Persistent Congenital Hypothyroidism Presumably of Thyroidal Origin », *Thyroid*, vol. 16, n° 7, p. 671-680, juill. 2006, doi: 10.1089/thy.2006.16.671.

[164] T. Aversa et al.,

« Peculiarities of presentation and evolution over time of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents with Down's syndrome », *HORMONES*, juin 2015, doi: 10.14310/horm.2002.1574.

[165] S.-A. Ivarsson, et al

« The impact of thyroid autoimmunity in children and adolescents with Down syndrome », *Acta Paediatr.*, vol. 86, n° 10, p. 1065-1067, oct. 1997, doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb14808.x.

[166] T. Aversa et al.,

« Peculiarities of autoimmune thyroid diseases in children with Turner or Down syndrome: an overview », *Ital. J. Pediatr.*, vol. 41, n° 1, p. 39, déc. 2015, doi: 10.1186/s13052-015-0146-2.

[167] M. M. Loudon, R. E. Day, et E. M. Duke,

« Thyroid dysfunction in Down's syndrome. », *Arch. Dis. Child.*, vol. 60, n° 12, p. 1149-1151, déc. 1985, doi: 10.1136/adc.60.12.1149.

[168] D. L. Friedman, et al

« Thyroid dysfunction in individuals with Down syndrome », *Arch. Intern. Med.*, vol. 149, n° 9, p. 1990-1993, sept. 1989.

[169] Y. C. M. de Hingh *et al*

« Intrinsic Abnormalities of Lymphocyte Counts in Children with Down Syndrome », *J. Pediatr.*, vol. 147, n° 6, p. 744-747, déc. 2005, doi: 10.1016/j.jpeds.2005.07.022.

[170] M. Dittmar et G. J. Kahaly

« Immunoregulatory and Susceptibility Genes in Thyroid and Polyglandular Autoimmunity », *Thyroid*, vol. 15, n° 3, p. 239-250, mars 2005, doi: 10.1089/thy.2005.15.239.

[171] A. Söderbergh *et al*

« Autoantibodies linked to autoimmune polyendocrine syndrome type I are prevalent in Down syndrome », *Acta Paediatr.*, vol. 95, n° 12, p. 1657-1660, déc. 2006, doi: 10.1080/08035250600771466.

[172] L. B. Nicholson *et al.*,

« Susceptibility to autoimmune thyroiditis in Down's syndrome is associated with the major histocompatibility class II DQA 0301 allele », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 41, n° 3, p. 381-383, sept. 1994, doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02561.x.

[173] F. De Luca *et al*

« Peculiarities of Graves' disease in children and adolescents with Down's syndrome », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 162, n° 3, p. 591-595, mars 2010, doi: 10.1530/EJE-09-0751.

[174] A. Goday-Arno, et al

« Hyperthyroidism in a population with Down syndrome (DS) », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 71, n° 1, p. 110-114, juill. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03419.x.

[175] H. B. Burch et L. Wartofsky,

« Graves' Ophthalmopathy: Current Concepts Regarding Pathogenesis and Management* », *Endocr. Rev.*, vol. 14, n° 6, p. 747-793, déc. 1993, doi: 10.1210/edrv-14-6-747.

[176] L. Gilchrist,

« Thyrotoxicosis in a Mongol », *BMJ*, vol. 1, n° 4441, p. 237-238, févr. 1946, doi: 10.1136/bmj.1.4441.237-a.

[177] [L. Wartofsky et al

« Differences and Similarities in the Diagnosis and Treatment of Graves' Disease in Europe, Japan, and The United States », *Thyroid*, vol. 1, n° 2, p. 129-135, janv. 1991, doi: 10.1089/thy.1991.1.129.

[178] R. L. Kennedy, T. H. Jones, et H. S. Cuckle,

« Down's syndrome and the thyroid », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 37, n° 6, p. 471-476, déc. 1992, doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb01475.x.

[179] H. Takahashi, et al

« Hyperthyroidism in Patients with Down's Syndrome », *Clin. Pediatr. (Phila.)*, vol. 18, n° 5, p. 273-275, mai 1979, doi: 10.1177/000992287901800503.

- [180] **P. W. Dickman, et al**
« Thyroid cancer risk after thyroid examination with¹³¹I: A population-based cohort study in Sweden », *Int. J. Cancer*, vol. 106, n° 4, p. 580-587, sept. 2003, doi: 10.1002/ijc.11258.
- [181] Basic medical surveillance essentials for people with Down's Syndrome-Thyroid Disorder. Down's Syndrome Medical Interest Group (DSMIG) UK, 2001.
- [182] Medical management of children and adolescents with Down syndrome in Ireland. (2001)Down's Syndrome Medical Interest Group (DSMIG) UK & Ireland.
- [183] **J. Tracy,**
« Australians with Down syndrome--health matters », *Aust. Fam. Physician*, vol. 40, n° 4, p. 202-208, avr. 2011.
- [184] **S. N. Van Cleve et W. I. Cohen,**
« Part I: Clinical Practice Guidelines for Children With Down Syndrome From Birth to 12 Years », *J. Pediatr. Health Care*, vol. 20, n° 1, p. 47-54, janv. 2006, doi: 10.1016/j.pedhc.2005.10.004.
- [185] **S. N. Van Cleve, S. Cannon, et W. I. Cohen,**
« Part II: Clinical Practice Guidelines for Adolescents and Young Adults With Down Syndrome: 12 to 21 Years », *J. Pediatr. Health Care*, vol. 20, n° 3, p. 198-205, mai 2006, doi: 10.1016/j.pedhc.2006.02.006.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفى الأول.
- ◀ وأن لا أفشى الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقبت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة

سنة : 2021
رقم : 192

ارتباط التثلاث الصبغي 21 وخلل الغدة الدرقية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة فتيحة لعجيلي

المزودة في 02 شتنبر 1995 بينسليمان

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : التثلاث الصبغي 21؛ قصور الدرقية ما قبل الأعراض؛ قصور الغدة الدرقية الخلقي؛ خلل الغدة الدرقية من أصل المناعة الذاتية؛ فرط نشاط الغدة الدرقية

أعضاء لجنة التحكيم:

السيد عبد العالي بنتهيلة

أستاذ في طب الأطفال

السيد أحمد كاوزي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة أسماء مداغري علوي

أستاذة في طب الأطفال

السيد التهامي بنوشن

أستاذ في طب الأطفال

السيد حسن أيت أوعمر

أستاذ في طب الأطفال

رئيس

مشرف

عضو

عضو

عضو