

# LE CAS CLINIQUE DU MOIS

## Syndrome de Down et myxœdème : description d'un cas et revue de la littérature

PH. SERPE (1), J.-F. GAILLARD (2), J.-N. SERPE (3), P. DAMAS (4)

**RÉSUMÉ :** Un cas de myxœdème sur hypothyroïdie méconnue survenant chez un homme trisomique de 48 ans est rapporté. Suit une brève discussion concernant les différents diagnostics possibles et une revue de la littérature relative à l'association entre syndrome de Down et hypothyroïdie ainsi que d'autres affections.

DOWN SYNDROME AND MYXEDEMA. REPORT OF A CASE AND LITERATURE REVIEW

**SUMMARY :** A case of myxedema secondary to undetected hypothyroidism developed in a 48 old 21-trisomic male. This paper presents a short discussion about different possible diagnoses and a review of the literature concerning the relationship between Down Syndrome and hypothyroidism or other diseases.

**KEYWORDS :** Down syndrome - Hypothyroidism - ARDS

### INTRODUCTION

Le syndrome de Down peut être associé à un grand nombre de pathologies risquant d'interférer avec le suivi postopératoire d'une intervention même bénigne. L'hypothyroïdie en est une et peut, vu la similitude de beaucoup de ses signes cliniques avec ceux de la trisomie, passer inaperçue et conduire à des déboires pouvant menacer la vie du patient.

Un cas d'altération de l'état de conscience avec insuffisance respiratoire et circulatoire est rapporté chez un adulte trisomique opéré d'une cure de hernie épigastrique. L'origine en était très vraisemblablement une hypothyroïdie méconnue.

### OBSERVATION CLINIQUE

M. F. âgé de 48 ans, bénéficie d'une cure programmée de hernie épigastrique (29-10-2001).

#### *Antécédents*

Trisomie 21, hypotension habituelle (90 mm hg de pression artérielle systolique), existence d'un souffle cardiaque (épreuve d'effort et échographie cardiaque transthoracique normales), gastrite, constipation.

Anesthésies générales antérieures sans problèmes pour soins dentaires, cure de hernie ombilicale, cure d'hémorroïdes et extraction de corps étranger (œsophage).

Facteurs de risques : tabac (4 cigarettes/j), allergie au sparadrap.

Radiographie thoracique préopératoire : torsi-scoliose dextro-convexe à grand rayon de courbure avec asymétrie thoracique et dos plat.

#### *Evolution postopératoire immédiate*

Le lendemain de l'intervention, altération de l'état de conscience notée par les infirmiers : alors qu'en préopératoire, le patient est tout à fait adapté et collaborant, on le trouve somnolent.

Par ailleurs, il se plaint de douleurs abdominales au niveau du site opératoire; celles-ci motivent la réalisation d'un CT scan abdominal qui ne montre que des séquelles post-chirurgicales de cure de hernie sus-ombilicale et épigastrique, avec globe vésical. Celui-ci est drainé.

Dans la soirée, la situation s'aggrave. Le malade ne répond plus à l'appel, il est inconscient, bradypnéique, bradycarde et hypotendu (75/40 mmHg). Il est alors rapidement admis aux soins intensifs après intubation et ventilation contrôlée.

Le contrôle des voies aériennes supérieures n'a malheureusement pas permis d'empêcher une inhalation préalable.

Un CT scan thoracique et abdominal comparatif démontre, en effet, une bronchoaspiration massive au niveau des lobes inférieurs avec syndrome acino-interstitiel bilatéral confluent à topographie postéro-basale lobaire inférieure.

Le lendemain, le patient est difficilement éveillé, mais paraît à la commande. Un tableau d'ARDS (syndrome de détresse respiratoire aiguë) consécutif à l'inhalation s'installe : polypnée, rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 malgré une pression de fin d'expiration majorée. On doit recourir à la ventilation en décubitus ventral pour améliorer l'oxygénation.

#### *Evolution plus tardive*

Le traitement par ventilation contrôlée à pression constante, à rapport I/E 1/1, sous contrôle des courbes de débits inspiratoires et expiratoires, associé à des manœuvres de recrutement permet la récupération progressive de l'hématose. Une corticothérapie est administrée au vu du mécanisme lésionnel.

(1) Anesthésiste, (2) Pneumologue, Soins Intensifs, Clinique ND Bruyères, Chênée, Liège.

(3) Etudiant, 2<sup>ème</sup> doctorat Médecine, ULg.

(4) Chef de Service, Université de Liège, Soins Intensifs Généraux, CHU.

TABLEAU I. EXPLORATION THYROÏDIENNE.

Paramètres	Valeurs obtenues	Valeurs normales
T3 libre	1.6 pg/ml	2.1 à 4.6
T4 libre	2.11 pg/ml	8.7 à 19.0
TSH basale ultra sensible	29.23 micu/ml	0.25 à 4.0
Bilan ultérieur :		
T3 libre	1.8 pg/ml	2.1 à 4.6
T4 libre	2.00 pg/ml	8.7 à 19.0
Thyroglobuline	1 ng/ml	0 à 100
Ac antithyroglobuline	6 U/ml	0 à 50
Ac antimicrosomes (TPO)	+ 575 U/ml	0 à 50
Ac antirécepteurs de TSH	+ 12.0 U/I	0 à 10 : négatifs
TSH basale ultra sensible	+ 29.70 micu/ml	0.25 à 4.0
TSH 20 min après TRH	65.47 micu/ml	5 à 25

En raison de l'altération de la conscience préalable à l'inhalation et à la détresse respiratoire, un dosage d'hormone thyroïdienne est demandé. Les valeurs sont effondrées et la TSH est anormalement élevée (tableau I).

Dès lors, un traitement substitutif par L-Thyroxine 150 µg en prise journalière est instauré.

L'évolution de l'état de conscience se révèle alors remarquable avec sevrage rapide de la ventilation contrôlée.

### Conclusions

Broncho-pneumonie d'inhalation postopératoire (cure de hernie épigastrique) avec ARDS.

Découverte d'une hypothyroïdie auto-immune avec réponse exagérée au test au TRH et amélioration de l'état clinique après traitement de l'hypothyroïdie.

### Discussion

Un diagnostic d'Euthyroid Sick Syndrome pouvait être d'emblée écarté sur base de l'histoire clinique et sur les valeurs élevées en TSH (1).

L'hypoglycémie et l'hyponatrémie rapportées dans le cadre d'un coma myxœdémateux étaient ici absentes. L'hypotension et la constipation, présentes dans les antécédents du patient pouvaient évoquer a posteriori l'existence d'une hypothyroïdie, bien que la constipation soit fréquente dans la trisomie 21. Le patient ne présentait aucune raucité de voix, ni érosion de la queue des sourcils.

La somnolence avec rétention de CO<sub>2</sub> (non rapportée ici) peut également être en relation avec l'existence d'un syndrome d'apnée du sommeil, également décrite dans le syndrome de Down, ou encore avec une sensibilité excessive aux opiacés. Ce dernier point pourrait avoir joué un certain rôle.

Cette observation nous a menés à nous interroger sur les relations liant le syndrome de Down et l'hypothyroïdie.

### DONNÉES DE LA LITTÉRATURE TRAITANT DES LIENS ENTRE LE SYNDROME DE DOWN ET L'HYPOTHYROÏDIE

#### Historique

D'emblée, on peut relever qu'une des principales contributions de John Langdon Down à la connaissance de la trisomie 21, fut précisément la différenciation qu'il en fit dès le départ, d'avec l'hypothyroïdie infantile (2).

Cependant les deux pathologies sont intriquées, même si les facteurs pouvant favoriser la survenue d'une dysthyroïdie ne sont pas toujours entièrement précisés.

#### Prévalence de l'hypothyroïdie dans le syndrome de Down (3)

*L'hypothyroïdie congénitale.*— Les données relatives à la prévalence de l'hypothyroïdie dans le cadre du syndrome de Down, proviennent essentiellement d'études sur nouveau-nés et rapportent une incidence de 0,7 % ce qui correspond à trente fois la fréquence habituelle d'hypothyroïdie congénitale (4).

L'incidence de l'hypothyroïdie congénitale se situe, en effet, entre 1 pour 4 000 et 1 pour 3 500 naissances vivantes (5) et peut s'élever jusqu'à 1 pour 141 naissances vivantes chez les nourrissons atteints de trisomie 21 (6), révélant un lien entre ces deux entités. Néanmoins, un étude suédoise menée en 1998 sur 22 familles affectées d'hypothyroïdie congénitale récessive ne put mettre en lumière aucun lien entre cette affection et le chromosome 21 (7).

*L'hypothyroïdie acquise.*— L'incidence de l'ensemble des pathologies thyroïdiennes acquises dans le syndrome de Down se situe dans une fourchette assez large : entre 13 et 54 % (4).

Un fait curieux est le caractère parfois transitoire de cette hypothyroïdie acquise. Une étude longitudinale australienne (8) menée en 1993 sur 101 enfants trisomiques (suivis annuellement pendant 5 ans) a montré, en effet, la survenue d'une hypothyroïdie chez 10 enfants; parmi ceux-ci, cinq gardèrent cette condition à la fin du suivi, quatre guérèrent et un enfant conserva une hypothyroïdie non compensée. Cette étude concluait à l'existence d'une large proportion d'enfants trisomiques présentant un dysfonctionnement temporaire de leur fonction thyroïdienne, peut-être liée à une sécrétion

momentanément inappropriée de TSH ou à une insensibilité passagère de la glande à la TSH plutôt qu'à une thyroïdite auto-immune (9).

On connaît par ailleurs et depuis longtemps la fréquence de la thyroïdite chronique dans la trisomie 21. Alors qu'une élévation franche de la TSH jointe à une diminution de T4, doit conduire à la prise en charge de l'hypothyroïdie, une élévation discrète de la TSH jusqu'à 10 micu/ml (dans environ 50 % des cas de trisomie 21) en association à une T4 normale rend discutable le bénéfice du traitement (10, 11).

La fréquence de cette hypothyroïdie "subclinique" est rappelée dans une étude menée en 1990, portant sur 108 sujets trisomiques, conduisant aux résultats suivants : 5 hypothyroïdies, 2 hyperthyroïdies et 33 (30,55 %) patients présentant des taux élevés de TSH et une réponse exagérée au TRH en dépit de dosages normaux en T3 et T4; des anticorps antithyroïdiens (antimicrosomes et antithyroglobuline) étaient présents chez 13 patients (12 %) et chez seulement 8 % d'un ensemble de 73 ascendants (12).

#### *Importance de l'âge et du sexe*

L'apparition de pathologies thyroïdiennes augmente en fréquence avec l'âge par un mécanisme inconnu (13-15). En 1975 déjà, les dysthyroïdies en particulier l'hypothyroïdie, étaient considérées comme fréquentes chez les trisomiques adultes, contrairement aux populations pédiatriques (16).

Être de sexe féminin comporterait un risque accru d'hypothyroïdie (3).

Néanmoins, une étude longitudinale et descriptive lancée en 1998 (Uppsala), et portant sur la fonction thyroïdienne de 85 enfants trisomiques suivis jusqu'à l'âge de 25 ans, rapporta 35 % d'hypothyroïdies et une hyperthyroïdie chez 2 patients, sans aucune différence liée au sexe. La moitié des patients acquièrent l'hypothyroïdie avant l'âge de 8 ans. La plupart des sujets développant une hypothyroïdie après cet âge montrent des anticorps antithyroïdiens (17).

#### *Rôle de l'auto-immunité*

L'intervention d'un mécanisme auto-immun dans la genèse de l'hypothyroïdie chez le trisomique peut être discutée (4, 18-20).

Un travail mené en 1977 sur une cohorte de 82 adultes trisomiques comportant 46 % de sujets hypothyroïdiens pouvait déjà mettre en évidence des anticorps anti-thyroïdiens dans 54 % des cas d'hypothyroïdie primaire (T4 bas, index de thyroxine libre bas et TSH élevé - 13/82

patients) (21). Cependant, ce lien n'est pas constant puisque, en 2002, une autre étude portant sur 58 sujets trisomiques retrouve 59 % de présence d'anticorps antithyroïdiens chez les trisomiques hypothyroïdiens contre 52 % chez les trisomiques euthyroïdiens (22).

#### *Place du stress oxydatif*

Plus spécifiquement, un stress oxydatif affectant la biosynthèse de thyroxine pourrait expliquer la tendance des sujets trisomiques à développer une hypothyroïdie.

Les cellules thyroïdiennes sont exposées au H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> endogène qui agit comme un cofacteur pour l'iodination des précurseurs de la thyroxine.

Or, la glande renferme de grandes quantités de protéines contenant du sélénium, notamment des enzymes spécifiques inhibant le radical peroxyde.

Trente huit sujets trisomiques furent ainsi étudiés quant à leurs taux sériques d'hormones thyroïdiennes et d'oligoéléments. Les sujets trisomiques présentaient des valeurs moyennes plus basses en T4 libre et plus élevées en TSH qu'une population témoin. Une corrélation existait chez les individus trisomiques entre les taux de fT4 et de sélénium sérique. On peut penser dès lors que les protéines chargées en sélénium protègent la synthèse des hormones thyroïdiennes des radicaux libres; un déficit en sélénium réduirait cet effet protecteur et, par là, favoriserait l'hypothyroïdie (23). Il resterait alors à expliquer pourquoi les trisomiques développeraient un déficit en sélénium. Il est vrai que le taux plasmatique de sélénium est au gré des études, mesuré plus souvent sous (24-26) que dans les normes (27).

#### *Dépistage, diagnostic et traitement*

Le diagnostic différentiel entre le syndrome de Down et l'hypothyroïdie concerne surtout la période néonatale; ce qui est essentiel puisque l'hypothyroïdie se traite avec succès et, de sa prise en charge précoce, dépend le développement mental de l'enfant (28).

La ressemblance entre les deux tableaux rend indispensable dès l'enfance, un dépistage biologique; on recommande dans le cas de trisomie 21, le dosage annuel en TSH et T4, avec, en cas d'anomalie, la recherche d'anticorps anti-thyroglobuline et anti-microsome (3, 4, 29, 30).

Dans le cas présenté, le syndrome de Down est connu mais certains signes étant communs aux deux pathologies, le diagnostic d'hypothyroïdie conjointe peut être délicat.

### Traitement

Le traitement des dysthyroïdies franches suit les recommandations standards (31). Cependant la réponse au traitement des patients à TSH élevée et T4 normale ou à peine abaissée n'est pas constante. Le traitement des hypothyroïdies "subclinique" n'est pas recommandé (32).

La recherche des anticorps auto-immuns se révèle utile car les sujets avec TSH élevée et présence d'anticorps risqueraient davantage de développer une hypothyroïdie franche (33, 34).

### Mortalité de la trisomie 21 et association à d'autres pathologies

Bien qu'étant considérée comme la plus fréquente cause de retard mental, le devenir des patients trisomiques reste mal connu. Pourtant des progrès considérables ont été faits : une étude prospective menée en 2002 aux Etats-Unis et portant sur 17.897 sujets trisomiques (1983-1997) a ainsi permis de montrer une évolution de l'âge de décès de 25 ans en 1983 à 49 ans en 1997. De plus en plus d'adultes trisomiques peuvent donc être rencontrés dans nos hôpitaux. La cause de décès était le plus souvent liée à une anomalie cardiaque congénitale (odds ratio standardisé de mortalité à 29.5), une démence (2, 21), une hypothyroïdie (3, 20) ou une leucémie (35).

En ce qui concerne les autres associations pathologiques, on peut s'interroger sur la liaison qui existe entre syndrome de Down, hypothyroïdie et syndrome d'apnée du sommeil.

Un cas de syndrome d'apnée du sommeil associé à un myxœdème avec issue fatale, fut en effet rapporté en 1999 (36) et peut être rapproché du cas vécu ici. Le motif d'admission était une dyspnée nocturne connue depuis quelques années, mais en aggravation depuis plusieurs semaines. Une hypothyroïdie avec goitre multinodulaire ainsi qu'un œdème pharyngé avec macroglossie étaient notés au service des urgences. Un traitement par tri-iodo-thyronine orale et hydrocortisone IV fut entrepris. Cependant, malgré le monitoring de la saturation en O<sub>2</sub> du sang périphérique, le patient décéda 7 heures après l'admission; l'enregistrement révéla des périodes de désaturation provoquée par des apnées prolongées. Ce témoignage souligne l'intérêt d'une surveillance précoce en Soins Intensifs avec monitoring respiratoire et du rythme cardiaque vu le risque de syndrome coronarien aigu et celui d'arythmies liées à l'instauration du traitement par hormones thyroïdiennes. Une équipe suédoise (37) avait antérieurement rapporté un cas de myxœdème associé à un syn-

drome d'apnée du sommeil (S.A.S.) et syndrome de Down chez un patient de 22 ans; l'évolution fut favorable après tonsillectomie avec uvulopalatopharyngoplastie et substitution hormonale.

### Place du régime

Des suppléments alimentaires en zinc semblent amener une amélioration de la fonction thyroïdienne chez des sujets trisomiques et déficients en zinc (15, 38-40).

Cependant, tout comme pour le sélénium, le taux plasmatique en zinc est variablement estimé suivant les études sous ou dans la fourchette des normes (41-43).

Un abaissement du taux plasmatique, même rapporté dans certains travaux, ne semble pas agir sur la fonction thyroïdienne (44).

### CONCLUSIONS

Ce cas rappelle la prévalence élevée de l'hypothyroïdie dans la trisomie 21 et l'aggravation d'une fonction thyroïdienne potentiellement défaillante dans toute situation de stress.

La prise en charge de celle-ci est vouée à l'échec sans le dépistage, puis traitement, de l'affection endocrinienne sous-jacente.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Larsen P Reed, Ingbar Sidney H.— The Thyroid Gland In Williams in Wilson JD, Fortser DW Ed. *Textbook of endocrinology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992, 453.
2. Down JL.— Observations on an ethnic classification of idiots. *London Hosp Clin Lect Rep*, 1866, 3, 259-262.
3. Mattheis Ph.— *Thyroid Disease in Down syndrome: Clinical perspectives, and directions of research*. 2<sup>nd</sup> International Symposium on Biomedical and Psychoeducational Aspects on Down Syndrome. Mexico City, April 24, 1997.
4. Pueschel SM, Bier JB.— Endocrinologic Aspects, in Pueschel SM, Pueschel JK Ed. *Biomedical Concerns in Persons with Down syndrome*. Paul H Brookes Publishing Company, Baltimore, 1992
5. Fisher DA, Dussault JH, Foley TP, et al.— Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. *J Pediatr*, 1979, 94, 700-705.
6. Postellon DC, Abdallah A.— Congenital hypothyroidism: diagnosis, treatment, and prognosis. *Compr Ther*, 1986, 12, 67-71.
7. Ahlbom BE, Yaqoob M, Anneren G, et al.— Linkage analysis excludes familial congenital hypothyroidism from chromosome 21. *Genet Couns*, 1998, 9, 265-70.
8. Selikowitz M.— A five-year longitudinal study of thyroid function in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 1993, 35, 396-401.

9. Schmidt BJ, Carvalho N, Krynski S, et al.— Studies on thyroid and hypophysary thyrotrophic hormone (TSH) in Down syndrome. *Arq Neuropsiquiatr*, 1977, **35**, 1-5.
10. Hollingsworth DR, Mc Kean HE, Roeckel I.— Goiter, immunological observations and thyroid function test in Down's syndrome. *J Dis Child*, 1974, **127**, 524-527.
11. Lejeune J, Peeters M, Blois MC, et al.— Fonction thyroïdienne et trisomie 21. Excès de TSH et déficit en rT3. *Ann Genet*, 1988, **31**, 137-143.
12. Pozzan GB, Rigon F, Girelli ME, et al.— Thyroid function in patients with Down syndrome: preliminary results from non-institutionalized patients in the Veneto region. *Am J Med Genet*, Suppl, 1990, **7**, 57-8.
13. Pueschel SM, Pezzullo JC.— Thyroid dysfunction in Down syndrome. *Am J Dis Child*, 1985, **139**, 636-9.
14. Pueschel SM, Jackson IM, Giesswein P et al.— Thyroid function in Down syndrome. *Res Dev Disabil*, 1991, **12**, 287-96.
15. Sustrova M, Strbak V.— Thyroid function and plasma immunoglobulins in subjects with Down's syndrome (DS) during ontogenesis and zinc therapy. *J Endocrinol Invest*, 1994, **17**, 385-90.
16. Baxter RG, Larkins RG, Martin FI, et al.— Down syndrome and thyroid function in adults. *Lancet*, 1975, **II**, 794-6.
17. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, et al.— Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child*, 1998, **79**, 242-5.
18. Williams JD, Summitt RL, Camacho AM.— Hypothyroidism in children with the Down syndrome: report of three cases. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 1971, **7**, 43-7.
19. Mani C.— Hypothyroidism in Down's syndrome. *Br J Psychiatry*, 1988, **153**, 102-4.
20. Sare Z, Ruvalcaba RH, Kelley VC.— Prevalence of thyroid disorder in Down syndrome. *Clin Genet*, 1978, **14**, 154-8x.
21. Murdoch JC, Ratcliffe WA, McLarty DG, et al.— Thyroid function in adults with Down's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1977, **44**, 453-8.
22. Ali FE, Bayoumy HA, Mohammad AS, et al.— Thyroid function in Kuwaiti subjects with Down's syndrome. *Med Princ Pract*, 2002, **11**, 206-9.
23. Kanavin OJ, Aaseth J, Birketvedt GS.— Thyroid hypofunction in Down's syndrome: is it related to oxidative stress? *Biol Trace Elem Res*, 2000, **78** (1-3), 35-42.
24. Kadrabova J, Madaric A, Sustrova M, et al.— Changed serum trace element profile in Down's syndrome. *Biol Trace Elem Res*, 1996, **54**, 201-6.
25. Gromadzinska J, Wasowicz W, Sklodowska M, et al.— Glutathione peroxidase activity, lipid peroxides and selenium status in blood in patients with Down's syndrome. *J Clin Chem Clin Biochem*, 1988, **26**, 255-8.
26. Neve J, Sinet PM, Molle, et al.— Selenium, zinc and copper in Down's syndrome (trisomy 21): blood levels and relations with glutathione peroxidase and superoxide dismutase. *Clin Chim Acta*, 1983, **133**, 209-14.
27. Teksen F, Sayli BS, Aydin A, et al.— Antioxidative metabolism in Down syndrome. *Biol Trace Elem Res*, 1998, **63**, 123-7.
28. Ferrier PE.— Génétique et maladies héréditaires, in Ferrier PE Ed., *Précis de pédiatrie*. Payot, Lausanne, 1978, 36.
29. Weetman AP.— Fortnightly review: Hypothyroidism: screening and subclinical disease. *BMJ*, 1997, **314**, 1175.
30. Mcaloon J.— People with Down's syndrome should be screened. *BMJ*, 1996, **313**, 1488b – 1488.
31. Korsager S, Andersen M.— Thyroid replacement therapy in Down's syndrome with hypothyroidism. *J Ment Defic Re*, 1979, **23**, 105-10.
32. Tirosh E, Taub Y, Scher A, et al.— Short-term efficacy of thyroid hormone supplementation for patients with Down syndrome and low-borderline thyroid function. *Am J Ment Retard*, 1989, **93**, 652-6.
33. Rubello D, Pozzan GB, Casara D, et al.— Natural course of subclinical hypothyroidism in Down's syndrome; prospective study results and therapeutic considerations. *J Endocrinol Invest*, 1995, **18**, 35-40.
34. Selikowitz M.— A 5 year longitudinal study of thyroid function in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 1993, **35**, 396-401.
35. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM.— Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet*, 2002 **359**, 1019-25.
36. Pompeo A; Salutari P.— Sudden death by sleep apnea syndrome associated with myxedema. A case report and a review of the literature. *Minerva Endocrinol*, 1999, **24**, 37-44.
37. Hultcrantz E, Svanholm H.— Down syndrome and sleep apnea—a therapeutic challenge. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 1991, **21**, 263-8.
38. Napolitano, G, et al.— Is Zinc deficiency a cause of subclinical hypothyroidism in Down syndrome? *Ann Genet*, 1990, **33**, 9-15.
39. Bucci I; Napolitano G; Giuliani C, et al.— Zinc sulfate supplementation improves thyroid function in hypozincemic Down children. *Biol Trace Elem Res*, 1999, **67**, 257-68.
40. Licastro F, Mocchegiani E, Masi M, et al.— Modulation of the neuroendocrine system and immune functions by zinc supplementation in children with Down's syndrome. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*, 1993, **7**, 237-9.
41. Kadrabova J, Madaric A, Sustrova M, et al.— Changed serum trace element profile in Down's syndrome. *Biol Trace Elem Res*, 1996, **54**, 201-6.
42. Gromadzinska J, Wasowicz W, Sklodowska M, et al.— Glutathione peroxidase activity, lipid peroxides and selenium status in blood in patients with Down's syndrome. *J Clin Chem Clin Biochem*, 1988, **26**, 255-8.
43. Neve J, Sinet PM, Molle L et al.— Selenium, zinc and copper in Down's syndrome (trisomy 21): blood levels and relations with glutathione peroxidase and superoxide dismutase. *Clin Chim Acta*, 1983, **133**, 209-14.
44. Romano C; Pettinato R; Ragusa L et al.— Is there a relationship between zinc and the peculiar comorbidities of Down syndrome? *Downs Syndr Res Pract*, 2002, **8**, 25-28.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr Ph. Serpe, Soins Intensifs, CHU Notre Dame des Bruyères, Chênée.