

**THESE DE DOCTORAT**  
**UNIVERSITE NICE - SOPHIA ANTIPOLIS**

Spécialité  
**MEDECINE GENERALE**

Présentée par  
**M. ITURZAETA-ANGELETTI Henri, né le 16 mai 1982**  
**A Grenoble**

Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MEDECINE GENERALE**

***TDA/H et Fonction Thyroïdienne.***  
***Profil sérique de tri-iodothyronine libre chez les enfants TDA/H euthyroïdiens.***

Soutenue le vendredi 19 mai 2017

Membres du jury :

Monsieur le Professeur FENICHEL Patrick, Président du jury

Monsieur le Docteur CACI Hervé, Directeur de thèse

Monsieur le Professeur HOFLIGER Philippe

Monsieur le Professeur PAPA Michel

Madame le Docteur PANAI-A-FERRARI Patricia

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

|   |   |
|---|---|
| <b>Doyen</b>                                  | <b>M. BAQUÉ Patrick</b>   |
| <b>Vice-Doyen</b>                             | M. BOILEAU Pascal   |
| <b>Assesseurs</b>                             | M. ESNAULT Vincent<br>M. CARLES Michel<br>Mme BREUIL Véronique<br>M. MARTY Pierre |
| <b>Conservateur de la bibliothèque</b>        | Mme DE LEMOS Annelise   |
| <b>Directrice administrative des services</b> | Mme CALLEA Isabelle   |
| <b>Doyens Honoraires</b>                      | M. AYRAUD Noël<br>M. RAMPAL Patrick<br>M. BENCHIMOL Daniel                        |

**Professeurs Honoraires**

|                         |                          |
|-------------------------|--------------------------|
| M ALBERTINI Marc        | M. HARTER Michel         |
| M. BALAS Daniel         | M. INGLESAKIS Jean-André |
| M. BATT Michel          | M. JOURDAN Jacques       |
| M. BLAIVE Bruno         | M. LALANNE Claude-Michel |
| M. BOQUET Patrice       | M. LAMBERT Jean-Claude   |
| M. BOURGEON André       | M. LAZDUNSKI Michel      |
| M. BOUTTÉ Patrick       | M. LEFEBVRE Jean-Claude  |
| M. BRUNETON Jean-Noël   | M. LE BAS Pierre         |
| Mme BUSSIERE Françoise  | M. LE FICHOUX Yves       |
| M. CAMOUS Jean-Pierre   | Mme LEBRETON Elisabeth   |
| M. CANIVET Bertrand     | M. LOUBIERE Robert       |
| M. CASSUTO Jill-Patrice | M. MARIANI Roger         |
| M. CHATEL Marcel        | M. MASSEYEFF René        |
| M. COUSSEMENT Alain     | M. MATTEI Mathieu        |
| Mme CRENESSE Dominique  | M. MOUIEL Jean           |
| M. DARCOURT Guy         | Mme MYQUEL Martine       |
| M. DELLAMONICA Pierre   | M. OLLIER Amédée         |
| M. DELMONT Jean         | M. ORTONNE Jean-Paul     |
| M. DEMARD François      | M. SAUTRON Jean Baptiste |
| M. DOLISI Claude        | M. SCHNEIDER Maurice     |
| M. FRANCO Alain         | M. TOUBOL Jacques        |
| M. FREYCHET Pierre      | M. TRAN Dinh Khiem       |
| M. GÉRARD Jean-Pierre   | M VAN OBBERGHEN Emmanuel |
| M. GILLET Jean-Yves     | M. ZIEGLER Gérard        |
| M. GRELLIER Patrick     |                          |
| M. GRIMAUD Dominique    |                          |

**M.C.A. Honoraire**

Mlle ALLINE Madeleine

**M.C.U. Honoraires**

M. ARNOLD Jacques

M. BASTERIS Bernard

Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie

Mme DONZEAU Michèle

M. EMILIOZZI Roméo

M. FRANKEN Philippe

M. GASTAUD Marcel

M.GIRARD-PIPAU Fernand

M. GIUDICELLI Jean

M. MAGNÉ Jacques

Mme MEMRAN Nadine

M. MENGUAL Raymond

M. PHILIP Patrick

M. POIRÉE Jean-Claude

Mme ROURE Marie-Claire

**Professeurs Classe Exceptionnelle**

|                           |   |
|---------------------------|---|
| M. AMIEL Jean             | Urologie (52.04)  |
| M. BENCHIMOL Daniel       | Chirurgie Générale (53.02)                              |
| M. BOILEAU Pascal         | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)       |
| M. DARCOURT Jacques       | Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)               |
| M. DESNUELLE Claude       | Biologie Cellulaire (44.03)                             |
| Mme EULLER-ZIEGLER Liana  | Rhumatologie (50.01)                                    |
| M. FENICHEL Patrick       | Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05) |
| M. FUZIBET Jean-Gabriel   | Médecine Interne (53.01)                                |
| M. GASTAUD Pierre         | Ophtalmologie (55.02)                                   |
| M. GILSON Éric            | Biologie Cellulaire (44.03)                             |
| M. HASSEN KHODJA Reda     | Chirurgie Vasculaire (51.04)                            |
| M. HÉBUTERNE Xavier       | Nutrition (44.04)                                       |
| M. HOFMAN Paul            | Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)             |
| M. LACOUR Jean-Philippe   | Dermato-Vénéréologie (50.03)                            |
| M. LEFTHERIOTIS Georges   | Physiologie- médecine vasculaire                        |
| M. MARTY Pierre           | Parasitologie et Mycologie (45.02)                      |
| M. MICHIELS Jean-François | Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)             |
| M. MOUROUX Jérôme         | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)        |
| Mme PAQUIS Véronique      | Génétique (47.04)                                       |
| M. PAQUIS Philippe        | Neurochirurgie (49.02)                                  |
| M. PRINGUEY Dominique     | Psychiatrie d'Adultes (49.03)                           |
| M. QUATREHOMME Gérald     | Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)            |
| M. RAUCOULES-AIMÉ Marc    | Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)          |
| M. ROBERT Philippe        | Psychiatrie d'Adultes (49.03)                           |
| M. SANTINI Joseph         | O.R.L. (55.01)  |
| M. THYSS Antoine          | Cancérologie, Radiothérapie (47.02)                     |
| M. TRAN Albert            | Hépatogastro-entérologie (52.01)                        |

**Professeurs Première Classe**

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| Mme ASKENAZY-GITTARD Florence | Pédopsychiatrie (49.04)                                   |
| M. BAQUÉ Patrick              | Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)                     |
| M. BARRANGER Emmanuel         | Gynécologie Obstétrique (54.03)                           |
| M. BÉRARD Étienne             | Pédiatrie (54.01)   |
| M. BERNARDIN Gilles           | Réanimation Médicale (48.02)                              |
| Mme BLANC-PEDEUTOUR Florence  | Cancérologie – Génétique (47.02)                          |
| M. BONGAIN André              | Gynécologie-Obstétrique (54.03)                           |
| M. CASTILLO Laurent           | O.R.L. (55.01)  |
| M. DE PERETTI Fernand         | Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)                   |
| M. DRICI Milou-Daniel         | Pharmacologie Clinique (48.03)                            |
| M. ESNAULT Vincent            | Néphrologie (52-03)                                       |
| M. FERRARI Émile              | Cardiologie (51.02)                                       |
| M. FERRERO Jean-Marc          | Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)                      |
| M. GIBELIN Pierre             | Cardiologie (51.02)                                       |
| M. GUGENHEIM Jean             | Chirurgie Digestive (52.02)                               |
| M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel   | Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)                      |
| Mme ICHAI Carole              | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)       |
| M. LONJON Michel              | Neurochirurgie (49.02)                                    |
| M. MARQUETTE                  | Charles-Hugo Pneumologie (51.01)                          |
| M. MOUNIER Nicolas            | Cancérologie, Radiothérapie (47.02)                       |
| M. PADOVANI Bernard           | Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)                   |
| M. PRADIER Christian          | Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01) |
| Mme RAYNAUD Dominique         | Hématologie (47.01)                                       |
| M. ROSENTHAL Éric             | Médecine Interne (53.01)                                  |
| M. SCHNEIDER Stéphane         | Nutrition (44.04)   |
| M. STACCINI Pascal            | Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)          |
| M. THOMAS Pierre              | Neurologie (49.01)  |

**Professeurs Deuxième Classe**

|                          |  |
|--------------------------|--|
| M. BAHADORAN Philippe    | Cytologie et Histologie (42.02)                          |
| Mme BAILLIF Stéphanie    | Ophtalmologie (55.02)                                    |
| M. BENIZRI Emmanuel      | Chirurgie Générale (53.02)                               |
| M. BENOIT Michel         | Psychiatrie (49.03)                                      |
| M. BREAUD Jean           | Chirurgie Infantile (54-02)                              |
| Mlle BREUIL Véronique    | Rhumatologie (50.01)                                     |
| M. CARLES Michel         | Anesthésiologie Réanimation (48.01)                      |
| M. CHEVALIER Nicolas     | Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04) |
| M. CHEVALLIER Patrick    | Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)                  |
| Mme CHINETTI Giulia      | Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)                   |
| M. DELLAMONICA Jean      | Réanimation médicale (48.02)                             |
| M. DELOTTE Jérôme        | Gynécologie-obstétrique (54.03)                          |
| M. FONTAINE Denys        | Neurochirurgie (49.02)                                   |
| M. FOURNIER Jean-Paul    | Thérapeutique (48-04)                                    |
| Mlle GIORDANENGO Valérie | Bactériologie-Virologie (45.01)                          |
| M. GUÉRIN Olivier        | Gériatrie (48.04)  |
| M. IANNELLI Antonio      | Chirurgie Digestive (52.02)                              |
| M. JEAN BAPTISTE Elixène | Chirurgie vasculaire (51.04)                             |
| M. LEVRAUT Jacques       | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)      |
| M. PASSERON Thierry      | Dermato-Vénérologie (50-03)                              |
| M. PICHE Thierry         | Gastro-entérologie (52.01)                               |
| M. ROGER Pierre-Marie    | Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)      |
| M. ROHRLICH Pierre       | Pédiatrie (54.01)  |
| M. ROUX Christian        | Rhumatologie (50.01)                                     |
| M. RUIMY Raymond         | Bactériologie-virologie (45.01)                          |
| Mme SACCONI Sabrina      | Neurologie (49.01)                                       |
| M. SADOUL Jean-Louis     | Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04) |
| M. TROJANI Christophe    | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)        |
| M. VENISSAC Nicolas      | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)         |

**Professeur des Universités**

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

**Maître de Conférences des Universités**

M.DARMON David Médecine Générale (53.03)

**Professeurs Agrégés**

Mme LANDI Rebecca Anglais

Mme ROSE Patricia Anglais

**Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers**

Mme ALUNNI Véronique Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)

M. AMBROSETTI Damien Cytologie et Histologie (42.02)

Mme BANNWARTH Sylvie Génétique (47.04)

M. BENOLIEL José Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)

Mme BERNARD-POMIER Ghislaine Immunologie (47.03)

Mme BUREL-VANDENBOS Fanny Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

M. DOGLIO Alain Bactériologie-Virologie (45.01)

M DOYEN Jérôme Radiothérapie (47.02)

M FAVRE Guillaume Néphrologie (52.03)

M. FOSSE Thierry Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)

M. GARRAFFO Rodolphe Pharmacologie Fondamentale (48.03)

Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa Pédiatrie (54.01)

Mme HINAULT Charlotte Biochimie et biologie moléculaire (44.01)

M. HUMBERT Olivier Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)

Mme LAMY Brigitte Bactériologie-virologie (45.01)

Mme LEGROS Laurence Hématologie et Transfusion (47.01)

Mme LONG-MIRA Elodie Cytologie et Histologie (42.02)

Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle Physiologie (44.02)

Mme MOCERI Pamela Cardiologie (51.02)

Mme MUSSO-LASSALLE Sandra Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)



|                          |  |
|--------------------------|--|
| M. NAÏMI Mourad          | Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)                |
| Mme POMARES Christelle   | Parasitologie et mycologie (45.02)                       |
| Mme SEITZ-POLSKI Barbara | Immunologie (47.03)                                      |
| M. TESTA Jean            | Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01) |
| M. TOULON Pierre         | Hématologie et Transfusion (47.01)                       |

#### **Praticien Hospitalier Universitaire**

|                    |                  |
|--------------------|------------------|
| M. DURAND Matthieu | Urologie (52.04) |
|--------------------|------------------|

#### **Maîtres de Conférences Associés**

|                      |                           |
|----------------------|---------------------------|
| M BALDIN Jean-Luc    | Médecine Générale (53.03) |
| Mme CASTA Céline     | Médecine Générale (53.03) |
| Mme MONNIER Brigitte | Médecine Générale (53.03) |

#### **Professeurs Conventionnés de l'Université**

|                               |                                     |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| M. BERTRAND François          | Médecine Interne                    |
| M. BROCKER Patrice            | Médecine Interne Option Gériatrie   |
| M. CHEVALLIER Daniel          | Urologie                            |
| Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella | Médecine Physique et Réadaptation   |
| M. JAMBOU Patrick             | Coordination prélèvements d'organes |
| M. ODIN Guillaume             | Chirurgie maxillo-faciale           |
| M. PEYRADE Frédéric           | Oncohématologie                     |
| M. PICCARD Bertrand           | Psychiatrie                         |
| M. QUARANTA Jean-François     | Santé Publique                      |

## Remerciements

A Monsieur le Docteur Hervé CACI,

Merci d'avoir accepté d'être mon Directeur de thèse.

Merci pour ton écoute, ta patience, ton soutien et ton aide durant ces mois de travail.

A Monsieur le Professeur Patrick FENICHEL,

Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Philippe HOFLIGER,

Merci d'être présent pour juger cette thèse, comme vous l'avez été durant ces trois années pour suivre ma formation de Médecin Généraliste.

Merci pour vos précieux conseils, pour votre soutien et pour la qualité de votre enseignement.

A Madame le Docteur Patricia PANAIÀ-FERRARI,

Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury.

Encore merci pour vos conseils et votre disponibilité lors de la préparation de mon travail de thèse.

A Monsieur le Professeur Michel PAPA,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Merci pour vos enseignements lors de mes premières années d'internat.

A mes Parents, Jacques et Anne-Marie,

Merci pour tout votre amour, pour l'éducation que vous m'avez apportée et pour votre soutien lors de ces longues années d'études. Je vous aime.

A ma sœur, Lucie et à mon frère, Damien,

Je vous aime.

A Leslie,

A ces belles années de P1 à Grenoble et aux belles années d'Amitié qui les ont suivies. Pour toujours...

A Stéphane,

Mon Ami, ces années d'externat m'ont paru moins difficiles grâce à toi, et au final je ne m'en suis pas si mal tiré ! Merci pour tous tes conseils et pour ton soutien. J'espère qu'on sera toujours là l'un pour l'autre.

A ma Jojo,

Mon Amie, depuis la D1. Merci pour tes encouragements et ton soutien quand j'en avais besoin. Je serai là quand ton tour viendra.

A Maryse et Patrick,

Merci pour tout. Vous avez toujours été là pour me soutenir. Vos encouragements ont été un beau moteur.

A Adrien,

Spéciale dédicace. Tu étais là au début de l'aventure, je pense à toi aujourd'hui.

A Maxou,

Deuxième spéciale dédicace.

A Hubert et Mojito,

Mes fidèles compagnons pendant ces longues années.

A mes Amis, à ma Famille,

Merci à tous ceux qui m'ont soutenu et qui ont cru en moi.

## Table des matières

|  |        |
|--|--------|
| Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice ..... | - 2 -  |
| Remerciements .....  | - 10 - |
| INTRODUCTION .....   | - 14 - |
| MATERIEL ET METHODES .....   | - 20 - |
| Population étudiée .....   | - 20 - |
| Critères d'inclusion .....   | - 20 - |
| Caractéristiques de l'étude .....  | - 20 - |
| Objectif principal .....   | - 20 - |
| Objectifs secondaires .....  | - 21 - |
| Critère de jugement principal .....  | - 21 - |
| Critères de jugement secondaires .....   | - 21 - |
| Validation du diagnostic de TDA/H .....  | - 21 - |
| Validation des données biologiques .....   | - 23 - |
| Analyses statistiques .....  | - 24 - |
| RESULTATS .....  | - 27 - |
| Echantillon analysé .....  | - 27 - |
| Distribution des variables thyroïdiennes .....                                     | - 29 - |
| Test de notre hypothèse .....  | - 37 - |
| Résultats concernant la TSH .....  | - 37 - |
| Résultats concernant la T4 libre .....   | - 38 - |
| Résultats concernant la T3 libre .....   | - 39 - |
| Caractéristiques du sous-groupe présentant une T3 libre augmentée .....            | - 44 - |
| DISCUSSION .....   | - 48 - |
| Résumé .....   | - 54 - |
| Bibliographie .....  | - 55 - |
| Le Serment d'Hippocrate .....  | - 57 - |

*Il dit non avec la tête  
mais il dit oui avec le cœur  
il dit oui à ce qu'il aime  
il dit non au professeur  
il est debout  
on le questionne  
et tous les problèmes sont posés  
soudain le fou rire le prend  
et il efface tout  
les chiffres et les mots  
les dates et les noms  
les phrases et les pièges  
et malgré les menaces du maître  
sous les huées des enfants prodiges  
avec des craies de toutes les couleurs  
sur le tableau noir du malheur  
il dessine le visage du bonheur.*

*Jacques PRÉVERT*

*Le Cancre", tiré du recueil "Paroles"*

## INTRODUCTION

Le Trouble Déficit de l'Attention avec Hyperactivité (TDA/H) est un trouble neuro-développemental qui entraîne une perturbation du fonctionnement cognitif, il s'accompagne de perturbations comportementales et émotionnelles <sup>[1]</sup>.

Le TDA/H se manifeste avant l'âge de 6 ans mais, en France, le diagnostic n'intervient le plus souvent qu'après 8 ans après avoir consulté au moins 3 professionnels de la santé <sup>[2]</sup>. Pourtant, le TDA/H est le trouble le plus fréquent en psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent, sa prévalence est estimée chez l'enfant d'âge scolaire à environ 5% (avec 3 garçons pour 1 fille) <sup>[3]</sup>. En France en 2011, on a estimé à 3.5 à 5.6 % sa prévalence chez les enfants en âge scolaire <sup>[4]</sup>.

Le TDA/H persiste à l'adolescence et à l'âge adulte dans près de 65% des cas <sup>[5]</sup>, et sa prévalence en population adulte est estimée entre 2,5% <sup>[6]</sup> et 2,99% <sup>[7]</sup>.

Face à l'importance de cette pathologie d'une part et au défaut de formation des professionnels de santé d'autre part, la Haute Autorité de Santé a publié en Décembre 2014 à l'attention des médecins assurant les soins de premiers recours des Recommandations relatives au repérage du trouble, à la conduite d'une démarche diagnostique initiale et à l'orientation de ces enfants dans le système de soins <sup>[8]</sup>. La HAS rappelle ainsi toute l'importance du rôle du médecin généraliste dans le dépistage de ce trouble. Toutefois, elle se limite aux mineurs alors que le trouble persiste à l'âge adulte : les parents de la plupart des enfants avec un TDA/H sont concernés.

Le TDA/H se caractérise par l'existence de trois groupes de symptômes, associés à des degrés divers :

- Le déficit attentionnel, caractérisé par l'incapacité de terminer une tâche, la fréquence des oublis, la distractibilité et le refus ou l'évitement des tâches exigeant une attention soutenue. Certains préfèrent utiliser le terme « dysfonctionnement » au terme « déficit » car les patients sont capables dans certaines conditions de se concentrer sur une tâche <sup>[9]</sup>.

- L'hyperactivité motrice constituée d'une agitation incessante, d'une incapacité à rester en place quand les conditions l'exigent (notamment en milieu scolaire) et d'une activité désordonnée et inefficace.
- L'impulsivité, définie par la difficulté à attendre, le besoin d'agir et la tendance à interrompre les activités d'autrui <sup>[8]</sup>.

Certains auteurs parlent aussi d'un syndrome dysexécutif cognitif et d'un syndrome dysexécutif comportemental pour souligner l'atteinte des fonctions exécutives cérébrales.

En France, trois classifications permettent de caractériser ce syndrome : la CIM-10 (classification internationale des maladies proposée par l'OMS), le DSM-5 (Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders dans sa 5<sup>e</sup> révision de l'Association Américaine de Psychiatrie) et la CFTMEA (classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent) <sup>[8]</sup>. Toutefois la CFMTEA ne propose aucun critère pour le diagnostic, alors que le TDA/H du DSM-5 et le Trouble Hyperkinétique de la CIM-10 sont très proches.

Selon le DSM-5, le TDA/H, qu'il classe parmi les troubles neurodéveloppementaux, est défini comme l'association de symptômes d'inattention et/ou de symptômes d'agitation motrice et d'impulsivité. Pour porter le diagnostic, les symptômes doivent être trop intenses au regard de l'âge chronologique et du niveau de fonctionnement de l'enfant, être présents depuis plus de 6 mois, se manifester avant l'âge de 12 ans et être constatés dans au moins deux situations de vie (en famille, dans le cadre scolaire ou durant les activités de loisirs) <sup>[1]</sup>. Les différences avec le DSM-IV précédent sont essentiellement un âge de début plus tardif (12 ans au lieu de 7 ans), la reconnaissance de la persistance du trouble à l'âge adulte, et la possibilité d'une comorbidité avec un autre trouble neurodéveloppemental : l'autisme. On décrit trois « présentations » du TDA/H : avec prédominance du « déficit attentionnel », avec prédominance de l'« hyperactivité/impulsivité » ou les deux lignées de symptômes simultanément dans la présentation dite combinée. En France en 2011, on observait la répartition : 45.5% de forme « trouble de l'attention prédominante », 35.9% de forme

« hyperactivité-impulsivité prédominante » et 17.6% de forme mixte <sup>[4]</sup>. Mais il faut remarquer que les résultats de cette étude réalisée par téléphone ne correspondant pas aux données de la littérature. En effet, le sous-type Combiné, majoritaire chez le garçon, serait plus fréquent que le sous-type Inattentif, majoritaire chez la fille, tous deux largement plus fréquents que le sous-type Hyperactif-impulsif.

L'héritabilité est une caractéristique des troubles neurodéveloppementaux selon le DSM-5. Le caractère familial du TDAH est marqué avec une prévalence très importante chez les apparentés à un enfant TDA/H : 25% des enfants ont un parent atteint et plus de 50 % des adultes ayant un TDA/H ont un enfant touché <sup>[10]</sup>.

Le déficit attentionnel, l'hyperactivité et l'impulsivité sont les signes cardinaux du TDA/H. Cependant ces signes cliniques pris individuellement ne sont pas spécifiques de ce syndrome et certaines pathologies peuvent être à l'origine d'un comportement similaire au TDA/H <sup>[11] [12]</sup>. Parmi ces pathologies figurent les troubles de la fonction thyroïdienne dont font partie l'hyperthyroïdie et le syndrome de Résistance aux hormones thyroïdiennes (RHT).

La glande thyroïde produit principalement la prohormone L-tétra-iodothyronine (T4 ou L-thyroxine) et en faible proportion l'hormone biologiquement active L-tri-iodothyronine (T3). La production des hormones thyroïdiennes est sous le contrôle de l'axe hypothalamohypophysaire via la Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) et la Thyrotropin Stimulating Hormone (TSH), régulé par un système de rétrocontrôle négatif classique. La principale voie de production de T3 se fait par désiodation de la T4, par l'intermédiaire des désiodases. Il existe trois types de désiodases : la désiodase I, présente au niveau hépatique, est responsable de la production majeure de T3 circulante ; la désiodase II, localisée dans le cerveau et l'hypophyse, est responsable de la production locale de T3 par les astrocytes ; enfin la désiodase III est retrouvée dans le cerveau, où elle est responsable de l'inactivation des hormones thyroïdiennes <sup>[13][14]</sup>.



L'hyperthyroïdie est due à un excès de production d'hormones thyroïdiennes actives. Cliniquement, on peut observer une agitation motrice, des troubles de la concentration et une inattention. Mais l'hyperthyroïdie s'accompagne également de tremblements, de palpitations, d'une perte de poids, d'accélération du transit, d'intolérance à la chaleur, d'insomnies et de modifications de la qualité de la peau et des phanères, symptômes que l'on ne retrouve pas dans le TDA/H. Biologiquement, l'hyperthyroïdie est définie par une augmentation des concentrations sériques en T3 et T4, avec un effondrement du taux sérique de TSH.

Le syndrome de Résistance aux Hormones Thyroïdiennes (RHT) est caractérisé par une diminution de la sensibilité des tissus périphériques aux hormones thyroïdiennes<sup>[15]</sup>. Il est dû à une mutation du gène beta du récepteur aux hormones thyroïdiennes, qui entraîne une réponse physiologique anormale à des concentrations sériques en T3 et T4 normalement élevées. Une étude a montré que la moitié des patients présentant un RHT présentait également un trouble de l'apprentissage avec ou sans TDA/H associé<sup>[16]</sup>. Environ un quart des enfants avec RHT ont un QI diminué (QI <85) et environ 3% présentent un retard mental avéré (QI <60) avec ou sans TDA/H associé<sup>[17]</sup>. Bien que les troubles du comportement soient comparables chez les patients présentant un TDA/H avec ou sans RHT, les troubles cognitifs sont plus importants chez les patients présentant un RHT associé<sup>[17]</sup>. Malgré une forte prévalence de TDA/H chez les patients présentant un RHT (40-60%)<sup>[18]</sup>, la relation inverse n'est pas vérifiée<sup>[19] [20] [21]</sup>. Cliniquement, outre l'agitation motrice, le syndrome de RHT en général associé à la présence d'un goitre thyroïdien, de trouble de la croissance et de tachycardie<sup>[22]</sup>, non observés chez le patient TDA/H. Biologiquement, on constate une TSH non freinée malgré des concentrations sériques en T3 et T4 libres augmentée. Bien qu'aucun traitement spécifique ne soit disponible pour ce syndrome, une étude a suggéré qu'une supplémentation en T3 permettait des effets favorables sur les troubles attentionnels chez ces patients<sup>[23]</sup>.

Ces symptômes communs font des dysthyroïdies l'un des diagnostics différentiels à évoquer lors de la prise en charge initiale des patients. Bien que les signes métaboliques ne soient pas observés

dans le cas des patients présentant un TDA/H, une TSH et une T4 normales au bilan biologique peuvent être un argument venant appuyer le diagnostic de TDA/H

Tel que défini par le DSM-5, le TDA/H est une pathologie neuro-développementale. Or, il est connu que les hormones thyroïdiennes interviennent dans différents processus du développement cérébral tels que la différenciation et la migration neuronale, la myélinisation ainsi que la synaptogénèse<sup>[24]</sup>. Ce développement commence dès la gestation et il n'est pas rare que certaines mères vues en consultation rapportent que tel enfant bougeait plus dans leur ventre que ses frères ou ses sœurs.

Une étude d'imagerie fonctionnelle a permis de mesurer l'épaisseur du cortex cérébral à différents âges entre 5 et 13 ans chez des enfants atteints de TDA/H et chez des enfants témoins et d'en reconstituer l'évolution dans le temps. Les enfants du groupe TDA/H présentent un ralentissement global de la maturation cérébrale, les trajectoires des deux groupes se confondant après l'âge de 20 ans environ<sup>[25] [26]</sup>. De plus, une autre étude a objectivé un volume cérébral global légèrement inférieur chez les enfants présentant un TDA/H, en comparaison aux enfants indemnes<sup>[27]</sup>. Reconnaissons qu'il est difficile de résumer ici l'ensemble des résultats obtenus au cours des vingt dernières années et qui vont dans le même sens.

Il convient alors de se demander s'il existe un lien entre les hormones thyroïdiennes et le TDA/H, au niveau neuro-développemental, et plus particulièrement entre la T3 libre qui est l'hormone thyroïdienne biologiquement active. En effet, plus de 99% de la T3 et de la T4 produites par la glande thyroïde sont biologiquement inactives car liées à des protéines circulantes<sup>[28]</sup>. De plus, la T3 est jusqu'à cinq fois plus active (lorsqu'elle est libre donc) que la T4.

Chez l'homme, les études montrent que les taux physiologiques de T3 libre sont plus élevés dans le premier mois de vie et qu'ils poursuivent une décroissance progressive au cours de l'enfance pour se stabiliser à l'âge adulte<sup>[29] [30]</sup>. Il semble donc exister un lien chronologique entre le développement individuel et les taux sériques de T3 libre.

Une étude menée sur des primates, 96 bonobos et 100 chimpanzés, a permis de mettre en évidence une variation des taux urinaires de T3 totale chronologiquement corrélée à la maturation individuelle et au comportement social au sein d'une espèce, les individus immatures dans les deux espèces présentant des taux supérieurs aux adultes. De plus cette variation est corrélée à l'hétérochronicité inter-espèce, l'espèce à la maturation la plus prolongée présentant une décroissance de ces taux de T3 totale plus tardive <sup>[31]</sup>.

Les chimpanzés et les bonobos appartiennent comme les Hommes à la famille des Hominidae et présentent de ce fait de nombreuses similitudes <sup>[32]</sup>.

De plus, une étude menée sur des femmes adultes euthyroïdiennes a mis en évidence une corrélation entre un taux de T3 libre sérique augmenté et un ralentissement dans la réalisation de certaines tâches attentionnelles <sup>[33]</sup>.

Au total, il paraît raisonnable dans le cadre de ce travail de faire l'hypothèse de l'existence de taux élevés de T3 libre (mais sans aller jusqu'à causer des signes cliniques d'hyperthyroïdie donc avec des taux de TSH et de T4 libre dans les limites de la normale) chez des enfants présentant un TDA/H chez lesquels on sait qu'il existe un retard global de maturation cérébrale. De plus, on pourrait s'attendre à ce que les patients présentant une forme « déficit attentionnel prédominant » soient plus particulièrement concernés.

Dans la littérature, à ce jour, aucun lien entre les hormones thyroïdiennes et le TDA/H n'a été clairement mis en évidence et aucune étude ne s'est intéressée aux taux sériques de T3 libre chez les enfants euthyroïdiens présentant un TDA/H, en effet les quelques études dans ce domaine ont été réalisées sur un nombre de sujets restreint et concernaient principalement la TSH et la T4 libre <sup>[34]</sup>.

Le but de cette étude est de mettre en évidence un sous-groupe d'enfants avec TDA/H présentant un profil thyroïdien dissocié avec un taux de T3 libre élevé mais des taux de T4 libre et de TSH dans les limites de la normale.

## MATERIEL ET METHODES

### Population étudiée

Les données cliniques et biologiques de la totalité des patients ayant consulté le Docteur Hervé CACI, au sein du service de pédiatrie du CHU de Nice pour une suspicion de TDA/H, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2001 et le 31 janvier 2017, ont été recueillies, soit 1373 patients. L'échantillon comprend aussi des adultes (le plus souvent les parents des enfants reçus en consultation externe) qui ont consulté pour le même motif.

### Critères d'inclusion

Un échantillon a été sélectionné selon les critères d'inclusion suivants :

- Patient pour lequel le diagnostic de TDA/H a été retenu, selon les critères du DSM-IV.
- Patient mineur âgé de 6 à 18 ans exclus.
- Patient n'étant pas traité pour une pathologie thyroïdienne.

Lorsqu'un traitement psychostimulant était indiqué, la prescription était précédée par un bilan biologique sanguin (comprenant un bilan thyroïdien complet : T3 libre, T4 libre et TSH) et d'un bilan cardiologique. Ce bilan pouvait être réalisé dans un laboratoire d'analyses médicales libéral ou public, le matin sans être forcément à jeun. L'heure du prélèvement n'était pas toujours indiquée sur le compte-rendu.

### Caractéristiques de l'étude

Il s'agit une étude descriptive, rétrospective, monocentrique et non-comparative.

### Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'identifier un sous-groupe de patients présentant un TDA/H avec une T3 libre augmentée, une T4 libre et une TSH dans les limites de la normale.

## Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude sont :

- D'analyser le profil des valeurs de TSH et de T4 libre chez les patients présentant une T3 libre augmentée.
- De caractériser le sous-groupe d'enfants TDA/H présentant une T3 libre augmentée isolée.

## Critère de jugement principal

Le critère de jugement pour l'objectif principal est la concentration sérique de T3 libre chez des enfants présentant un TDA/H, comparée aux valeurs de référence du laboratoire d'analyses et des données de la littérature.

## Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires sont :

- Les concentrations sériques moyennes de T4 libre et TSH de la population étudiée et celles des patients présentant un T3 libre augmentée.
- Le sexe, l'âge, le sous-type de TDA/H (Inattentif prédominant, Hyperactif-impulsif prédominant ou Combiné) et la présence d'un Trouble d'Opposition avec Provocation (TOP) comorbide chez les enfants TDA/H présentant une T3 libre augmentée.

## Validation du diagnostic de TDA/H

Le diagnostic de TDA/H a été établi par le Dr Hervé CACI à l'issue d'une consultation spécialisée dédiée.

Conformément aux critères du DSM-IV, le diagnostic de TDA/H ne peut être établi chez l'enfant que si le sujet présente au moins 6 critères sur 9 dans la dimension inattention et/ou au moins 6 sur 9 dans la dimension hyperactivité-impulsivité.

Dimension inattention :

1. Souvent ne parvient pas à prêter attention aux détails ou fait des fautes d'étourderie dans les devoirs scolaires, le travail ou d'autres activités.
2. A souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux.
3. Semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement.
4. Souvent, ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs scolaires, ses tâches domestiques ou ses obligations professionnelles.
5. A souvent du mal à organiser ses travaux ou ses activités.
6. Souvent évite, a en aversion, ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu.
7. Perd souvent les objets nécessaires à son travail ou à ses activités.
8. Souvent se laisse facilement distraire par des stimuli externes.
9. A des oublis fréquents dans la vie quotidienne.

Dimension hyperactivité-impulsivité :

1. Remue souvent les mains ou les pieds ou se tortille sur son siège.
2. Se lève souvent en classe ou dans d'autres situations où il est supposé rester assis.
3. Souvent, court ou grimpe partout, dans les situations où cela est inapproprié.
4. A souvent du mal à se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisir.
5. Est souvent "sur la brèche" ou agit souvent comme s'il était "monté sur ressorts".
6. Souvent, parle trop.
7. Laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée.
8. A souvent du mal à attendre son tour.
9. Interrompt souvent les autres ou impose sa présence.

Le niveau de manifestation des symptômes doit être inapproprié en regard de l'âge.

Les symptômes doivent être présents depuis plus de six mois, survenus avant l'âge de 7 ans, se manifester dans au moins deux domaines de vie (social, familial, scolaire ou professionnel) et induire un déficit fonctionnel entraînant des conséquences néfastes pour le patient <sup>[1]</sup>. La cohorte a été constituée avant la publication du DSM-5 mais, chez l'enfant, l'impact du passage du DSM-IV au DSM-5 reste modéré.

### Validation des données biologiques

Les valeurs de T3 libre, de T4 libre et de TSH ainsi que leurs intervalles de référence ont été recueillis sur les comptes rendus d'analyses prescrites lors du bilan pré-thérapeutique et réalisées en laboratoire de ville ou au CHU de Nice, au choix du patient. L'automate et la technique d'analyse utilisés ont également été recueillis. Il était précisé dans la prescription médicale de faire réaliser le prélèvement le matin pas forcément à jeun ; l'heure du prélèvement n'a pas toujours été rapporté dans le compte-rendu.

Les informations manquantes sur les comptes rendus ont été récupérées par appels téléphoniques auprès des laboratoires concernés.

Par ailleurs, les laboratoires d'analyses biologiques sont soumis à des évaluations externes de la qualité (EEQ), cette procédure consiste en l'évaluation par un organisme extérieur des performances d'un laboratoire, en utilisant des échantillons connus de l'organisme mais inconnus du laboratoire et en la comparaison des résultats avec ceux des autres laboratoires. Cette procédure, outre la garantie de la qualité du traitement de l'échantillon et du résultat obtenu, permet l'établissement de valeurs de référence biologiques par automate, à partir d'un échantillon de population conséquent. Ces valeurs permettent de s'affranchir du biais de mesure inter-laboratoire. Elles constituent les valeurs de référence disponibles auprès des différents fabricants.

Une autre difficulté est qu'il existe plusieurs techniques d'immuno-analyse permettant le dosage de la T3 libre et de la T4 libre. Alors que la variabilité entre les techniques est faible pour le dosage de la TSH, elle est plus importante pour les dosages de la T3 libre et de la T4 libre. De manière surprenante, les corrélations entre les techniques peuvent être assez faibles <sup>[34]</sup>. Cela rend difficile l'interprétation globale des résultats et oblige à une analyse technique par technique.

Les résultats des dosages thyroïdiens sont parfois donnés dans des unités différentes, ce qui oblige à une conversion. La masse molaire de la T3 libre vaut  $650,9735 \pm 0,0143$  g/mol que nous arrondissons à **0,651 g/mol**. La masse molaire de la T4 libre vaut  $776,87 \pm 0,0143$  g/mol que nous arrondissons à **0,777 g/mol**. Les résultats dans les deux unités sont saisis si le laboratoire les donne, sinon le calcul est fait à partir de la valeur donnée. Le même principe est appliqué pour les intervalles de référence rapportés dans les comptes rendus.

## Analyses statistiques

Les analyses statistiques sont réalisées à l'aide du logiciel Stata® version 9.2.

### Analyse de l'échantillon

L'échantillon sera décrit en fonction de l'âge et du sexe. Le sous-type de TDA/H (Inattentif, Hyperactif-impulsif et Combiné) sera pris compte, comme la comorbidité avec un Trouble d'Opposition avec Provocation.

Quatre variables biologiques seront analysées : les dosages de T3 libre (en pg/ml), T4 libre (en pg/ml) et TSH (en mUI/L), et le ratio T3 libre/T4 libre. Nous décrirons la moyenne, l'écart-type, l'asymétrie (Skewness) et l'aplatissement (Kurtosis) des distributions ainsi que l'intervalle de référence compris entre le percentile 2,5 et 97,5. La normalité de la distribution sera testée sur l'asymétrie, l'aplatissement et le test de Kruskal-Wallis. L'intervalle de confiance à 90% (par la méthode binomiale exacte ne faisant pas d'hypothèse sur la normalité de la distribution de la variable) de la limite supérieure de l'intervalle de référence sera aussi rapporté.



La littérature rapporte un effet de l'âge mais pas du sexe sur les dosages de T3 libre, T4 libre et TSH. Pour cette raison, l'intervalle de référence ne sera pas lissé en fonction de l'âge, ce dernier sera pris comme une variable continue.

#### Distribution des variables thyroïdiennes

Nous prendrons en compte les intervalles de référence rapportés dans les comptes rendus bien qu'il nous soit apparu qu'ils n'étaient le plus souvent pas adaptés à l'âge du patient. Ce point sera discuté. Les intervalles de référence par automate (et donc technique) sont plus pertinents car comparables aux valeurs données par les fabricants ou publiés par différentes équipes internationales.

Les effets de l'âge (variable continue) et du sexe seront testés par ANCOVA (ANalysis of COVariance). La taille de l'effet d'un test significatif sera mesuré par l'indice  $\text{Partial-}\eta^2$  qui est égal à 100 fois la variance expliquée par le facteur testé et par son erreur associée : 0,049 correspond à 4,90%.

#### Test de notre hypothèse

Pour mémoire, notre hypothèse est qu'il existe un sous-groupe d'enfants avec TDA/H qui ont un profil thyroïdien particulier :

- Euthyroïdiens, ils présentent donc une TSH et une T4 libre dans les limites de la normale.
- Cependant, ils présentent une T3 libre élevée.

Par définition, la limite supérieure de l'intervalle de référence (percentile 97,5) et son intervalle de confiance à 90% permettent d'identifier les patients avec une T3 libre augmentée. Au-delà de la valeur du percentile 97,5 on s'attend à trouver 2,5% de l'échantillon.

Pour vérifier notre hypothèse, il nous faut donc avoir plus de 2,5% de notre échantillon au-delà de la valeur du percentile 97,5 pour chaque couple automate/technique. En toute rigueur, les bornes de l'intervalle de référence (percentile 2,5 et percentile 97,5) doivent être rapportés avec un

intervalle de confiance à 90% mais cette information n'est pas rapportée en dehors de quelques publications scientifiques. Or, il nous aurait fallu considérer comme supérieur à la limite tout dosage au moins égal à  $p_{97,5}$  moins un demi-intervalle de confiance à 90%. L'identification des patients répondant à notre hypothèse sera plus stricte en gardant la valeur du  $p_{97,5}$ .

Par ailleurs, lorsque nous aurons moins de 2 cas au-delà de la limite, nous appliquerons la loi de la succession de Laplace pour calculer la prévalence. Pierre-Simon de Laplace (1749-1827) a proposé une solution probabiliste pour calculer la probabilité que le soleil se lève demain sachant qu'il s'est déjà levé  $n$  jours successivement. Il démontre que la probabilité vaut  $n+1/N+2$ . L'interprétation est que si le soleil s'est levé successivement (et de manière indépendante) chaque jour jusqu'à aujourd'hui alors la probabilité stricte qu'il se lève demain ou après-demain est de 50% pour les deux jours à venir (ici,  $1/N+2$ ). Dans notre cas, si moins de deux dosages ( $n < 2$ ) sont au-delà de l'intervalle de référence calculé pour  $N$  enfants alors la proportion de dosages sera de  $n+1/N+2$ . Nous n'appliquerons pas cette correction si l'intervalle de référence dans notre échantillon est inclus dans l'intervalle de référence donné par le fabricant et/ou trouvé dans la littérature.

Pour chaque test de notre hypothèse le risque de première espèce ( $\alpha$ ) et la puissance ( $1-\beta$ ) seront calculés à l'aide du logiciel G3\*Power.

#### Caractéristiques du sous-groupe présentant une T3 libre augmentée

Après la description habituelle des variables dans les sous-groupes T3 libre normale et T3 libre augmentée, nous testerons les effets de l'âge (variable continue) et du sexe par ANCOVA (ANalysis of COVariance) et la taille de l'effet significatif sera mesuré par Partial- $\eta^2$  comme ci-dessus. Les formes des distributions seront comparées entre les deux groupes par le test de Kolmogorov-Smirnov.

## RESULTATS

### Echantillon analysé

La base de données comportait initialement 1373 cas dont 1160 (incluant 280 filles) avaient un diagnostic de TDA/H. Parmi eux, 38 étaient âgés de moins de 6 ans (dont 8 filles) pour lesquels on ne peut pas retenir formellement le diagnostic de TDA/H. Il reste donc 1122 patients dont 915 mineurs âgés de 6 inclus à 18 ans exclus.

| Age               | Filles | Hommes | Total |
|-------------------|--------|--------|-------|
| <6 ans            | 8      | 30     | 38    |
| ≥6 ans et <18 ans | 170    | 745    | 915   |
| ≥18 ans           | 102    | 105    | 207   |
| <b>Total</b>      | 280    | 880    | 1160  |

Tableau 1: Répartition des patients TDA/H en fonction de l'âge et du sexe

Sur les 915 patients mineurs diagnostiqués TDA/H, nous disposons des dosages de T3 libre, T4 libre et TSH pour 498 d'entre eux (dont 90 filles).

|   | Filles | Hommes | Total |
|---|--------|--------|-------|
| <b>Bilan thyroïdien incomplet ou absent</b> | 80     | 337    | 417   |
| <b>Bilan thyroïdien complet</b>             | 90     | 408    | 498   |
| <b>Total</b>                                | 170    | 745    | 915   |

Tableau 2: Répartition des patients TDA/H mineurs en fonction de la disponibilité d'un bilan thyroïdien complet et du sexe

Parmi les 498 enfants TDA/H avec un bilan thyroïdien complet, on ne retrouve pas la valeur maximale de l'intervalle de référence dans le compte rendu :

- de la T3 libre et de la T4 dans deux cas (le deux premières du tableau suivant)
- de la T4 libre dans cinq cas (les cinq dernières lignes du tableau suivant)

On peut voir que les valeurs sont *a priori* dans les limites de la normale : ces cas seront conservés dans l'échantillon.

| Initiales du nom | T3 libre (pM) | T4 libre (pM) | TSH (mUI/l) |
|------------------|---------------|---------------|-------------|
| <b>S_K</b>       | 6,30          | 17,90         | 2,514       |
| <b>V_M</b>       | 4,85          | 13,20         | 1,956       |
| <b>Z_L</b>       | 7,07          | 10,81         | 1,740       |
| <b>R_I</b>       | 5,70          | 16,30         | 2,430       |
| <b>B_M</b>       | 6,32          | 13,60         | 3,820       |
| <b>V_C</b>       | 4,78          | 12,79         | 1,140       |
| <b>P_I</b>       | 6,30          | 14,90         | 1,424       |

Tableau 3: Résultats des dosages thyroïdiens concernant les patients pour lesquels les valeurs de référence sont incomplètes sur le compte rendu du laboratoire.

Si l'on compare les valeurs de T3 libre, T4 libre et TSH aux valeurs maximales de chaque intervalle de référence données dans les comptes rendus des laboratoires, on trouve :

- 128 ont T3 libre augmentée isolée
- 2 ont T4 libre augmentée isolée (les deux premières lignes du tableau suivant)
- 2 ont T3 libre et T4 libre augmentées (les deux dernières lignes du tableau suivant)

| Initiales du nom | T3 libre (pM) | T4 libre (pM)  | TSH (mUI/l)   |
|------------------|---------------|----------------|---------------|
| S_A              | 7,1 (<7,4)    | 19,0 (>18,1)   | 2,32 (<6,27)  |
| N_L              | 6,5 (<7,2)    | 18,9 (>18,4)   | 1,583 (<4,94) |
| C_T              | 7,5 (>,6,0)   | 16,2 (>14,4)   | 2,87 (<3,7)   |
| B_R              | 6,76 (>6,5)   | 15,44 (>13,68) | 1,36 (<4,4)   |

Tableau 4: Résultats des dosages thyroïdiens pour lesquels la T3 libre, la T4 libre ou les deux sont supérieures à la valeur de référence supérieure figurant sur le compte rendu du laboratoire.

Ces quatre patients ont une TSH normale (donc sont par définition euthyroïdiens) et une T4 libre légèrement supérieure à la normale : aucun de ces cas ne pourrait correspondre à la définition d'une hyperthyroïdie infraclinique. Dans ces cas mal définis, il aurait été judicieux de contrôler le bilan à distance.

**Les analyses portent sur un échantillon de 498 patients (dont 90 filles = 18,07%). Notre hypothèse de travail est qu'un sous-groupe d'enfants TDA/H présente une T3 libre augmentée avec T4 libre normale et TSH normale. Ici, on trouve 127/498 = 25,50%. Ce chiffre est très supérieur à la valeur attendue qui devrait être 2,5% correspondant au percentile 97,5. Ce résultat surprend néanmoins par son ampleur.**

### Distribution des variables thyroïdiennes

Pour l'étude de la distribution des variables thyroïdiennes, nous nous intéresserons aux valeurs de références, en séparant les résultats par automate ayant servi à l'analyse, et non aux valeurs de référence fournies sur les comptes rendus.

Avant 2013, il n'était obligatoire de faire figurer dans les comptes rendus la technique et/ou l'automate utilisé. Malgré nos efforts pour la retrouver, cette information reste manquante pour 14 cas (2,81%). Pour la suite de l'analyse, nous nous limiterons aux quatre automates les plus

fréquemment utilisés, qui représentent 92,77% des cas de notre échantillon final. Chaque fabricant a développé sa propre méthode d'immuno-analyse.

| Automate (Nom de la méthode) | Fréquence (%)      | % cumulé           |
|------------------------------|--------------------|--------------------|
| Centaur (IECL)               | 291 (58,43)        | 58,43              |
| Beckman (EIA)                | 106 (21,29)        | 79,72              |
| Architect (CMIA)             | 35 (7,03)          | 86,75              |
| Roche (ECLIA)                | 30 (6,02)          | 92,77              |
| <b>Total</b>                 | <b>462 (92,77)</b> | <b>462 (92,77)</b> |

Tableau 5: Répartition des dosages thyroïdiens en fonction de l'automate et de la méthode utilisés.

Les valeurs de T3 libre, T4 libre, TSH et du rapport T3 libre/T4 libre sont décrites dans les tableaux 6, 7, 8 et 9.

Dans certains cas, le test de Shapiro-Wilk reste non-significatif même lorsque l'asymétrie (Skewness, Sk) et/ou l'aplatissement (Kurtosis, K) sont significatifs.

Les distributions de la T3 libre et de la T4 libre suivent une loi normale quel que soit l'automate, sauf pour la T3 libre par les méthodes CMIA et ECLIA chez les garçons.

La distribution de la TSH s'éloigne d'une distribution normale, sauf chez les filles pour la méthode EIA et chez les garçons pour la méthode CMIA. Dans l'échantillon total (N=498), on trouve une asymétrie (Skewness) = 1,917 ( $p < 0,0001$ ), aplatissement (Kurtosis) = 8,888 ( $p < 0,0001$ ), et un indice W de Shapiro-Wilk = 0,859 ( $p < 0,0001$ ) significatifs. Une transformation par la fonction logarithme normalise cette distribution : asymétrie (Skewness) = 0,027 ( $p < 0,802$ ) et aplatissement (Kurtosis) = 3,491 ( $p < 0,044$ ), indice W de Shapiro-Wilk = 0,996 ( $p < 0,158$ ).

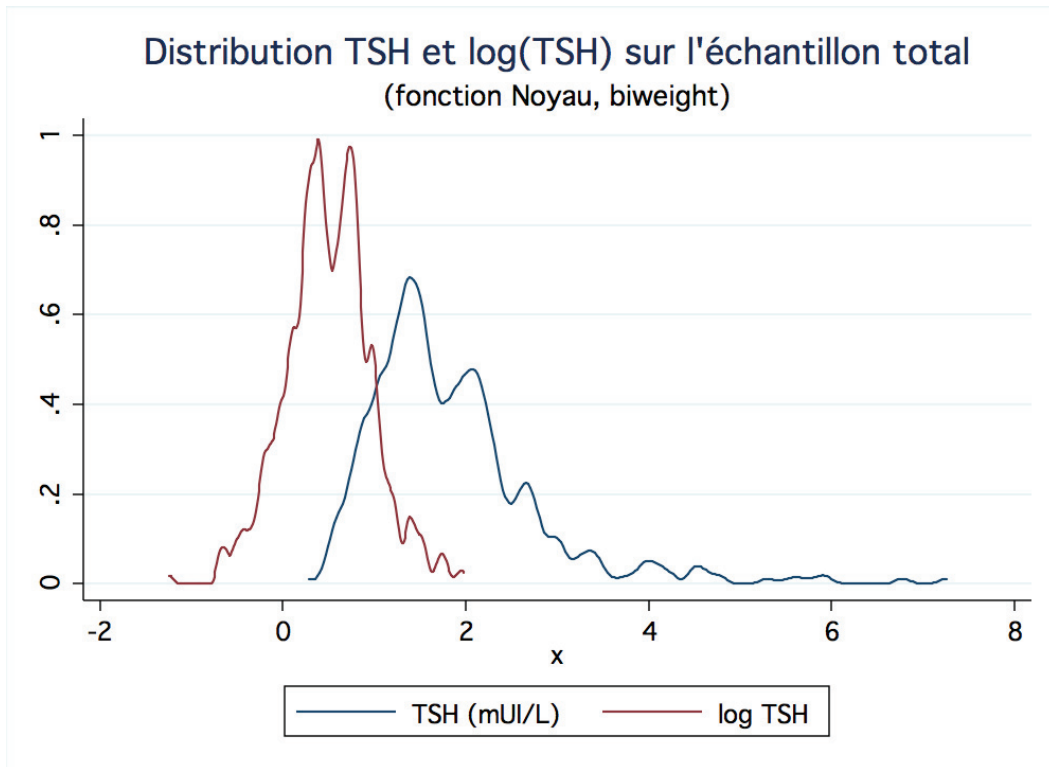


Figure 1 : Distribution de TSH et log(TSH) sur l'échantillon total (N=498) montrant l'effet de la normalisation (la fonction Noyau préférée à l'histogramme).

Le rapport T3 libre/T4 libre suit une distribution normale sauf pour la méthode EIA à cause d'une asymétrie positive significative ( $Sk=0,577$  ; courbe déviée à gauche).

| Automate (méthode)                | Sexe (N)        | Moyenne ± ET | Intervalle  | Référence p2,5 – p97,5 | IC90 p97,5   | Tests de normalité                 | Effet du sexe | Effet de l'âge   |
|-----------------------------------|-----------------|--------------|-------------|------------------------|--------------|------------------------------------|---------------|--|
| <b>Centaur (IECL)</b><br>(N=291)  | Filles (N=52)   | 6,05 ± 0,92  | 4,33 – 8,28 | 4,38 – 8,04            | 7,19 – 8,88  | Sk=0,09<br>K=2,38<br>W=0,982       | F(1,288)=2,94 | <b>F(1,288)=5,88*</b><br><b>Partial-η<sup>2</sup>=0,020</b>    |
|                                   | Garçons (N=239) | 6,24 ± 0,64  | 4,14 – 8,25 | 4,90 – 7,50            | 7,32 – 7,69  | Sk=-0,23<br>K=3,59<br>W=0,992      | —             | <b>r=-0,143*</b>   |
| <b>Beckman (EIA)</b><br>(N=106)   | Filles (N=18)   | 5,90 ± 1,20  | 3,51 – 8,06 | 3,51 – 8,06            | 7,13 – 8,99  | Sk=-0,003<br>K=2,38<br>W=0,981     | F(1,103)=0,01 | <b>F(1,103)=11,95***</b><br><b>Partial-η<sup>2</sup>=0,104</b> |
|                                   | Garçons (N=88)  | 5,86 ± 0,91  | 3,40 – 8,88 | 3,83 – 7,86            | 7,15 – 8,57  | Sk=0,12<br>K=4,26*<br>W=0,975      | —             | <b>r=-0,323***</b>   |
| <b>Architect (CMIA)</b><br>(N=35) | Filles (N=9)    | 5,11 ± 0,84  | 3,84 – 6,16 | 3,84 – 6,16            | 5,77 – 6,56  | Sk=-0,53<br>K=1,75<br>W=0,865      | F(1,32)=0,04  | <b>F(1,32)=5,99*</b><br><b>Partial-η<sup>2</sup>=0,158</b>     |
|                                   | Garçons (N=26)  | 5,29 ± 0,79  | 4,30 – 7,97 | 4,30 – 7,97            | 6,00 – 7,97† | Sk=1,58**<br>K=6,43**<br>W=0,872** | —             | <b>r=-0,406*</b>   |
| <b>Roche (ECLIA)</b><br>(N=30)    | Filles (N=4)    | 5,35 ± 0,43  | 4,81 – 5,70 | 4,81 – 5,70            | 5,51 – 5,90  | —                                  | F(1,27)=1,30  | F(1,27)=0,21   |
|                                   | Garçons (N=26)  | 5,78 ± 0,75  | 4,20 – 6,70 | 4,20 – 6,70            | 6,50 – 6,90  | Sk=-0,74<br>K=2,51<br>W=0,920*     | —             | <b>r=-0,057</b>  |

Tableau 6: Statistiques descriptives du dosage de la T3 libre en fonction de l'automate et du sexe. Les valeurs p2,5 et p97,5 ne sont pas normalisées par rapport à l'âge. Effets de l'âge et du sexe testés par ANCOVA, et taille de l'effet (significatif) mesuré par Partial-η<sup>2</sup>. Aucune interaction sexe x âge n'est significative. Signification : \*p<0,05, \*\*p<0,001, †intervalle borné à la valeur maximale de l'échantillon étant donné l'absence de normalité de la distribution. Note : le Skewness (Sk), le Kurtosis (K) et test de Shapiro-Wilk (W) ne sont pas calculés et/ou testés pour les filles ECLIA (N<5).



| Automate<br>(Nom de la méthode)   | Sexe               | Moyenne ± ET | Intervalle    | Référence<br>p2,5 - p97,5 | IC90<br>p97,5  | Tests de<br>normalité                    | Effet du sexe                                   | Effet de l'âge   | Interaction sexe x âge                          |
|-----------------------------------|--------------------|--------------|---------------|---------------------------|----------------|--|---|--|---|
| <b>Centaur (IECL)</b><br>(N=291)  | Filles<br>(N=52)   | 14,96 ± 2,22 | 10,61 - 21,80 | 10,64 - 21,31             | 18,00 - 21,80† | Sk=0,52<br>K=3,82                        | F(1,288)=4,09*<br>Partial-η <sup>2</sup> =0,014 | F(1,288)=7,34**<br>Partial-η <sup>2</sup> =0,025<br>r=-0,154** | F(1,287)=5,11*<br>Partial-η <sup>2</sup> =0,018 |
|                                   | Garçons<br>(N=239) | 14,40 ± 1,80 | 9,60 - 19,74  | 10,97 - 18,45             | 17,70 - 19,43  | W=0,970<br>Sk=0,27<br>K=3,26<br>W=0,991  |   |  |   |
| <b>Beckman (EIA)</b><br>(N=106)   | Filles<br>(N=18)   | 11,16 ± 2,34 | 8,20 - 16,20  | 8,20 - 16,20              | 14,03 - 16,20† | Sk=1,00*<br>K=3,19                       | F(1,103)=0,25                                   | F(1,103)=5,71*<br>Partial-η <sup>2</sup> =0,053                |   |
|                                   | Garçons<br>(N=88)  | 10,83 ± 1,84 | 6,44 - 17,25  | 7,08 - 15,31              | 13,51 - 17,25† | W=0,902<br>Sk=0,42<br>K=4,15*<br>W=0,980 |   | r=-0,233*  |   |
| <b>Architect (CMIA)</b><br>(N=35) | Filles<br>(N=9)    | 13,58 ± 2,05 | 9,54 - 16,05  | 9,54 - 16,05              | 15,14 - 16,95  | Sk=-0,79<br>K=2,71                       | F(1,32)=0,09                                    |  |   |
|                                   | Garçons<br>(N=26)  | 14,01 ± 1,23 | 11,66 - 16,48 | 11,66 - 16,48             | 15,32 - 17,65  | W=0,937<br>Sk=1,11<br>K=2,36<br>W=0,987  | F(1,32)=0,45                                    | r=-0,073   |   |
| <b>Roche (ECLIA)</b><br>(N=30)    | Filles<br>(N=4)    | 15,34 ± 1,10 | 14,11 - 16,30 | 14,11 - 16,30             | 16,23 - 16,30† | —  |   | F(1,27)=1,75   |   |
|                                   | Garçons<br>(N=26)  | 15,32 ± 2,10 | 9,60 - 18,00  | 9,60 - 18,00              | 17,40 - 18,60  | Sk=-0,82<br>K=3,30<br>W=0,935            | F(1,27)=0,04                                    | r=-0,244   |   |

Tableau 7 : Statistiques descriptives du dosage de la T4 libre en fonction de l'automate et du sexe. Les valeurs p2,5 et p97,5 ne sont pas normalisées par rapport à l'âge. Effets de l'âge et du sexe testés par ANCOVA, et taille de l'effet (significatif) mesuré par Partial-η<sup>2</sup>. Signification : \*p<0,05, \*\*p<0,001, †Intervalle borné à la valeur maximale de l'échantillon étant donné l'absence de normalité de la distribution. Note : le Skewness (Sk), le Kurtosis (K) et test de Shapiro-Wilk (W) ne sont pas calculés et/ou testés pour les filles ECLIA (N<5).

| Automate<br>(Nom de la méthode)   | Sexe               | Moyenne ± ET | Intervalle  | Référence<br>p2,5 – p97,5 | IC90<br>p97,5 | Tests de<br>normalité                 | Effet du sexe | Effet de l'âge                                   |
|-----------------------------------|--------------------|--------------|-------------|---------------------------|---------------|---------------------------------------|---------------|--|
| <b>Centaur (IECL)</b><br>(N=291)  | Filles<br>(N=52)   | 1,81 ± 1,03  | 0,29 – 5,95 | 0,42 – 5,49               | 3,98 – 5,95†  | Sk=1,96***<br>K=7,64***<br>W=0,818*** | F(1,288)=0,16 | F(1,288)=1,92                                    |
|                                   | Garçons<br>(N=239) | 1,87 ± 0,91  | 0,52 – 6,78 | 0,65 – 4,27               | 3,90 – 5,30   | Sk=1,57<br>K=7,12<br>W=0,893***       | —             | r=-0,082   |
| <b>Beckman (EIA)</b><br>(N=106)   | Filles<br>(N=18)   | 1,83 ± 0,56  | 1,01 – 2,87 | 1,01 – 2,87               | 2,56 – 2,87†  | Sk=0,24<br>K=2,05<br>W=0,958          | F(1,103)=1,31 | F(1,103)=1,42                                    |
|                                   | Garçons<br>(N=88)  | 1,63 ± 0,63  | 0,51 – 3,95 | 0,75 – 3,37               | 2,73 – 3,95†  | Sk=1,11***<br>K=4,52*<br>W=0,930***   | —             | r=-0,124   |
| <b>Architect (CMIA)</b><br>(N=35) | Filles<br>(N=9)    | 1,51 ± 1,25  | 0,54 – 4,71 | 0,54 – 4,71               | 1,59 – 4,71†  | Sk=2,09**<br>K=6,07**<br>W=0,669***   | F(1,34)=0,38  | <b>F(1,103)=8,10*</b><br><b>Partial-η²=0,202</b> |
|                                   | Garçons<br>(N=26)  | 1,47 ± 0,65  | 0,50 – 2,86 | 0,50 – 2,86               | 2,40 – 2,86†  | Sk=0,36<br>K=2,35<br>W=0,968          | —             | <b>r=-0,439**</b>                                |
| <b>Roche (ECLIA)</b><br>(N=30)    | Filles<br>(N=4)    | 2,30 ± 0,46  | 1,63 – 2,69 | 1,63 – 2,69               | 2,49 – 2,69†  | —                                     | F(1,27)=0,01  | F(1,27)=0,30                                     |
|                                   | Garçons<br>(N=26)  | 2,45 ± 1,53  | 0,64 – 7,26 | 0,64 – 7,26               | 5,54 – 7,26†  | Sk=1,80***<br>K=5,70*<br>W=0,782***   | —             | r=-0,109   |

Tableau 8: Statistiques descriptives du dosage de la TSH en fonction de l'automate et du sexe. Les valeurs p2,5 et p97,5 ne sont pas normalisées par rapport à l'âge. Effets de l'âge et du sexe testés par ANCOVA, et taille de l'effet (significatif) mesuré par Partial-η². Aucune interaction sexe x âge n'est significative. Signification : \*p<0,05, \*\*p<0,001, †intervalle borné à la valeur maximale de l'échantillon étant donné l'absence de normalité de la distribution. Note : le Skewness (Sk), le Kurtosis (K) et test de Shapiro-Wilk (W) ne sont pas calculés et/ou testés pour les filles ECLIA (N<5)

| Automate                          | Moyenne ± ET  | Intervalle    | Référence<br>p2,5 – p97,5 | IC90<br>p97,5  | Tests de<br>normalité                  | Age                       | Sexe  |
|-----------------------------------|---------------|---------------|---------------------------|----------------|--|---------------------------|---|
| <b>Centaur (IECL)</b><br>(N=291)  | 0,433 ± 0,065 | 0,243 – 0,618 | 0,314 – 0,567             | 0,547 – 0,588  | Sk = 0,204<br>K = 0,2996<br>W = 0,994  | F(1,288)=0,55<br>r=0,039  | <b>F(1,288)=9,04**</b><br><b>Partial-η²=0,030</b> |
| <b>Beckman (EIA)</b><br>(N=106)   | 0,551 ± 0,113 | 0,304 – 0,875 | 0,324 – 0,867             | 0,723 – 0,875† | Sk = 0,577*<br>K = 3,708<br>W = 0,970* | F(1,103)=0,11<br>r=-0,029 | F(1,103)=0,31                                     |
| <b>Architect (CMIA)</b><br>(N=35) | 0,381 ± 0,072 | 0,265 – 0,570 | 0,265 – 0,570             | 0,483 – 0,570† | Sk = 0,696<br>K = 3,225<br>W = 0,958   | F(1,32)=3,30<br>r=-0,292  | F(1,32)=0,37                                      |
| <b>Roche (ECLIA)</b><br>(N=30)    | 0,378 ± 0,055 | 0,249 – 0,530 | 0,249 – 0,530             | 0,434 – 0,530† | Sk = 0,192<br>K = 4,079<br>W = 0,976   | F(1,27)=3,98<br>R=+0,318  | F(1,27)=2,14                                      |

Tableau 9: Statistiques descriptives du rapport T3 libre/T4 libre en fonction de l'automate. Les valeurs p2,5 et p97,5 ne sont pas normalisés par rapport à l'âge. Effets de l'âge et du sexe testés par ANCOVA, et taille de l'effet (significatif) mesuré par Partial-η². Aucune interaction sexe x âge n'est significative. Signification : \*p<0,05, \*\*p<0,001, †Intervalle borné à la valeur maximale de l'échantillon étant donné l'absence de normalité de la distribution.

Il n'existe pas d'effet du sexe sur T3 libre, T4 libre, log(TSH) et T3 libre/T4 libre quelle que soit la méthode sauf pour T4 libre dosée par la méthode IECL. La taille de l'effet peut être considérée comme faible ( $\text{partial-}\eta^2=0,014$ ). Pour mémoire la régression sur la médiane donne un coefficient non-significatif ( $\beta=-0,50$  ;  $p<0,226$ ) confirmant l'absence d'effet du sexe. Il y a un effet du sexe sur le rapport T3 libre/T4 libre mais uniquement sur Centaur/IECL et avec une taille de l'effet faible :  $0,439\pm 0,064$  (239 garçons) et  $0,409\pm 0,067$  (52 filles).

Il existe un effet de l'âge sur la T3 libre sauf pour la méthode ECLIA mais le sous-groupe féminin est particulièrement petit ( $N=4$ ).

Il existe un effet de l'âge sur la T4 libre sauf pour les méthodes CMIA et ECLIA mais les sous-groupes féminins sont petits ( $N=9$  et  $N=4$ , respectivement).

Il n'existe pas d'effet de l'âge sur log(TSH) sauf pour la méthode CMIA ( $F(1,32)=7,46$  ;  $p<0,01$  ;  $\text{partial-}\eta^2=0,189$ ) avec la réserve concernant la petitesse du sous-groupe féminin.

Il n'y a pas d'effet de l'âge sur le rapport T3 libre/T4 libre.

Sur l'automate le plus souvent utilisé (Centaur/IECL), le rapport T3 libre/T4 libre est indépendant de la TSH chez les filles ( $\beta=0,008$  ;  $p=0,403$ ) et chez les garçons ( $\beta=0,006$  ;  $p=0,239$ ). Le résultat est comparable si l'on prend log(TSH) comme variable indépendante.

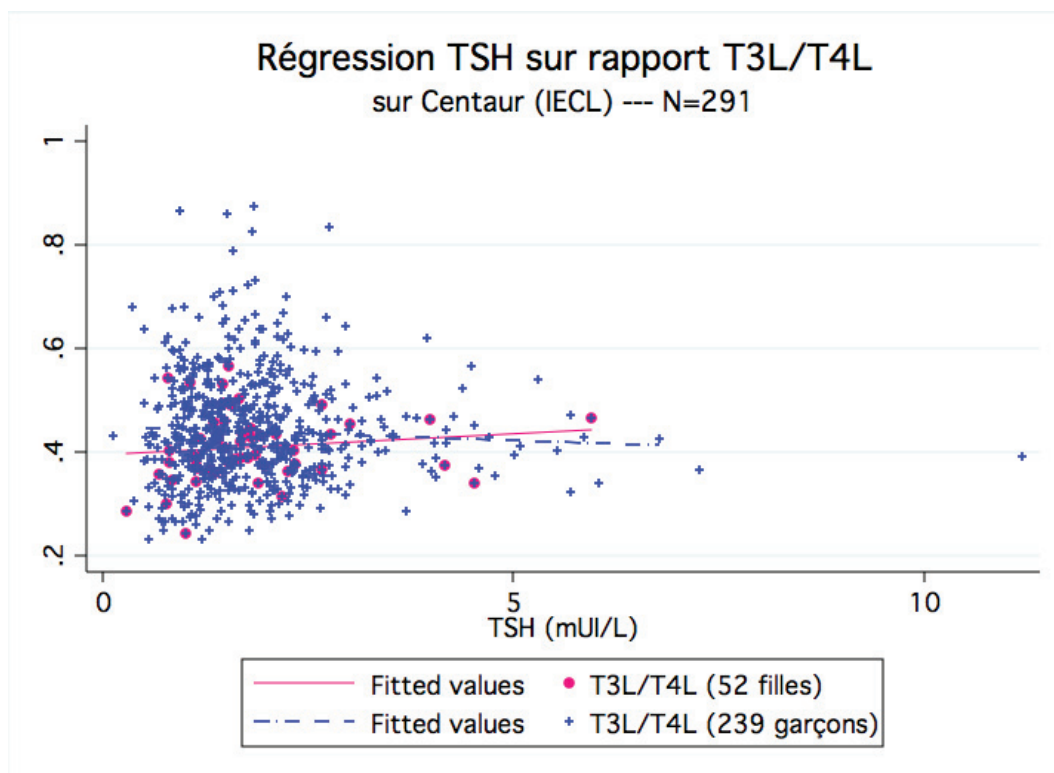


Figure 2 : Régression de la TSH sur le rapport T3 libre/T4 libre selon le sexe pour les dosages réalisés sur Centaur/IECL.

**Quelle que soit la technique, l'effet du sexe sur les quatre variables thyroïdiennes n'est pas significatif. Par contre, l'âge doit être pris en compte comme covariable dans les analyses pour chaque couple automate/technique.**

## Test de notre hypothèse

### Résultats concernant la TSH

Les enfants avec TDA/H ont des dosages de TSH normaux.

Avec Centaur/IECL, 8 dosages (4,08%) sont supérieurs à 4,16 mUI/L chez les moins de 13 ans alors qu'on en attendait 5 ( $= 196 \times 2,5/100 = 4,90$ ) ; le test unilatéral binomial de probabilité à 2,5% n'est pas significatif ( $p < 0,121$ ). En appliquant le même raisonnement aux autres lignes du Tableau 10, deux tests seulement apparaissent significatifs mais aucun n'atteint la puissance statistique minimale au regard de la petitesse des échantillons comparés.

**Même si 8 patients ont une TSH apparemment élevée, il est statistiquement impossible de distinguer notre échantillon d'un échantillon d'enfants euthyroïdiens par rapport aux intervalles de références publiés. Notons que, contrairement à ce qu'on peut lire dans certaines publications, nous n'avons pas choisi d'éliminer systématiquement les dosages qui paraissaient extrêmes (*outliers*, en Anglais).**

#### Résultats concernant la T4 libre

La correction de la Laplace n'est jamais appliquée.

Pour le couple Centaur/IECL, on observe 4 valeurs en excès (5,26%) pour les 13 ans au moins par rapport aux données du fabricant (2,5% correspond alors à 2,375) : le test unilatéral binomial de probabilité à 2,5% n'est pas significatif ( $p < 0,214$ ). On trouve un test significatif pour Centaur/IECL et deux tests significatifs pour Beckman/EIA mais pour atteindre une puissance statistique acceptable il aurait fallu avoir 73, 128 et 188 observations respectivement.

Lorsqu'on compare aux données de Strich et al. (2012) <sup>[36]</sup>, on trouve une comparaison significative pour les 15-18 ans mais la puissance statistique satisfaisante aurait été atteinte pour 73 observation. Si l'on regroupait toutes les observations (N=291), on obtiendrait 11 dosages en excès ( $p < 0,116$ ).

Pour le couple Beckman/EIA, deux tests binomiaux sont significatifs mais pour que la puissance statistique soit satisfaisante il aurait fallu 128 et 188 observations.

**Si l'on observe bien des cas d'enfants avec une T4 libre augmentée, les proportions ne sont pas statistiquement plus élevées que les valeurs de référence à cause de la petitesse des échantillons.**

## Résultats concernant la T3 libre

Visuellement, le tableau donne l'impression qu'il y a plus de tests significatifs.

Pour Centaur/IECL, les données du fabricant montrent deux fois plus d'enfants TDA/H avec une T3 libre élevée et lorsqu'on regroupe l'ensemble des cas on obtient  $p < 0,016$  (mais avec seulement 64,3% de puissance statistique post-hoc).

Les données de Strich et al. (2012) <sup>[36]</sup> suggèrent entre 6% et 11% d'enfants TDA/H avec une T3 libre élevée et lorsqu'on regroupe l'ensemble des cas on obtient  $p < 0,001$  avec une puissance statistique parfaite (100%) et un risque de première espèce  $\alpha = 4,48\%$ , du fait de la taille de l'échantillon de Strich et al. (2012).

Les données de Kapelari et al. (2008) <sup>[29]</sup> suggèrent de 0% à 14% d'enfants TDA/H avec une T3 libre élevée et deux tests binomiaux sont significatifs sur trois calculables. Chez les filles de 11-14 ans, la puissance statistique est de 99,98% et le risque de première espèce  $\alpha$  vaut 2,5%. Chez les garçons de 11-14 ans, la puissance statistique est de 98,85% et le risque de première espèce  $\alpha$  vaut 4,02%.

Pour Beckman/EIA, le test binomial est très significatif par rapport aux données du fabricant mais la puissance post-hoc du test ne peut pas être calculée puisque nous n'avons pas la taille de l'échantillon analysé par le fabricant. Deux tests binomiaux sont très significatifs sur trois calculables par rapport aux données de Karbasy et al. (2015) <sup>[37]</sup>. La puissance vaut 100,0% et 100,0%, respectivement. Le risque de première espèce  $\alpha$  vaut 4,81% et 2,34% respectivement.

Si l'on regroupe ces données pour deux couples d'automate/technique, on obtient  $p < 0,001$  pour 62 enfants avec TDA/H et T3 libre élevée sur 401 dosages (soit 15,46%). On attendait 10 dosages supérieurs ou égaux au percentile 2,5% ( $401 \times 0,025 = 10,025$ ) ! Ici, on ne peut calculer la puissance qu'a priori : elle vaut 71,29%. Le risque de première espèce  $\alpha$  a priori vaut 1,90%.

**Notre hypothèse est validée sur Centaur/IECL par rapport aux données du fabricant, de Strich et al. (2012) <sup>[36]</sup> et de Kapelari et al. (2008) <sup>[29]</sup>, et sur Beckman/EIA par rapport aux données du fabricant et de Karbasy et al. (2015) <sup>[37]</sup>. Lorsque nous regroupons les dosages effectués sur ces deux automates (N=401), notre hypothèse est encore une fois validée.**



| Automate<br>(Nom de la méthode)   | Source  | Intervalle de référence<br>(groupe d'âge) | p2,5 – p97,5 | Moyenne ± ET (N)    | Excès      | p            |
|-----------------------------------|---|---|--------------|---------------------|------------|--------------|
| <b>Centaur (IECL)</b><br>(N=291)  | Fabricant                                       | (2-12 ans, N=198)                         | 0,68 à 4,53  | 1,91 ± 0,92 (N=196) | 8 (4,08%)  | 0,121        |
|                                   |   | (13-20 ans, N=150)                        | 0,54 à 4,80  | 1,76 ± 0,95 (N=95)  | 2 (2,11%)  | 0,690        |
| <b>Beckman (EIA)</b><br>(N=106)   | Fabricant                                       | (0-12 ans)                                | 0,76 à 3,22  | 1,72 ± 0,62 (N=62)  | 0 (0,00%)  | —            |
|                                   |   | (12-18 ans, HAS)                          | 0,55 à 3,80  | 1,59 ± 0,61 (N=44)  | 0 (0,00%)  | —            |
| <b>Architect (CMIA)</b><br>(N=35) | Chan et al. (2009) <sup>[37]</sup><br>CALIPER   | (0-12 ans, N=423)                         | 0,76 à 3,22  | 1,72 ± 0,62 (N=62)  | 0 (0,00%)  | —            |
|                                   |   | (12-19 ans, N=182)                        | 0,55 à 3,80  | 1,59 ± 0,61 (N=44)  | 1 (3,13%)  | 0,672        |
| <b>Roche (ECLIA)</b><br>(N=30)    | Chan et al. (2009) <sup>[38]</sup><br>Fabricant | (10-14 ans, N=201 filles)                 | 1,26 à 1,59  | 1,47 ± 0,18 (N=3)   | 0 (0,00%)  | —            |
|                                   |   | (10-14 ans, N=93 garçons)                 | 0,57 à 2,86  | 1,46 ± 0,57 (N=14)  | 0 (0,00%)  | —            |
| <b>Roche (ECLIA)</b><br>(N=30)    | Iwaku et al. (2013) <sup>[39]</sup>             | (6-11 ans, N=265)                         | 0,64 à 7,26  | 2,59 ± 1,64 (N=21)  | 3 (14,29%) | <b>0,015</b> |
|                                   |   | (11-20 ans, N=471)                        | 1,05 à 3,53  | 2,07 ± 0,72 (N=9)   | 0 (0,00%)  | —            |
| <b>Roche (ECLIA)</b><br>(N=30)    | Iwaku et al. (2013) <sup>[39]</sup>             | (7-8 ans, N=39)                           | 1,27 à 7,26  | 2,80 ± 1,99 (N=10)  | 2 (20,00%) | <b>0,025</b> |
|                                   |   | (9-10 ans, N=52)                          | 0,64 à 5,69  | 2,58 ± 1,48 (N=8)   | 1 (40,00%) | 0,183        |
|                                   |   | (11-12 ans, N=63)                         | 1,05 à 3,53  | 2,14 ± 0,90 (N=5)   | 1 (28,57%) | 0,119        |
|                                   |   | (13-14 ans, N=76)                         | 1,52 à 2,69  | 1,99 ± 0,53 (N=4)   | 0 (0,00%)  | —            |
|                                   |   | (15 ans, N=51)                            | —            | —                   | —          | —            |

Tableau 10: Distribution des dosages de TSH selon le couple automate/technique rapporté aux données du fabricant (EEQ) ou de la littérature. Note : les pourcentages soulignés ont été corrigés par la méthode de Laplace.

| Automate<br>(Nom de la méthode)   | Source                      | Intervalle de référence<br>(groupe d'âge)          | p2,5 – p97,5                         | Moyenne ± ET (N)                                | Excès                   | p              |
|-----------------------------------|-----------------------------|--|--------------------------------------|---|-------------------------|----------------|
| <b>Centaur (IECL)</b><br>(N=291)  | Fabricant                   | 11,1 à 18,1 pM<br>10,7 à 18,4 pM                   | 10,95 à 18,01 pM<br>10,39 à 19,22 pM | 14,65 ± 1,80 (N=196)<br>14,18 ± 2,04 (N=95)     | 4 (2,04%)<br>4 (5,26%)  | 0,724<br>0,214 |
|                                   | Strich et al. (2012) [36]   | 11,3 à 18,7 pM<br>10,5 à 17,9 pM                   | 10,80 à 17,89 pM<br>11,35 à 18,94 pM | 14,74 ± 1,80 (N=134)<br>14,24 ± 1,80 (N=116)    | 0 (0,00%)<br>6 (5,17%)  | —<br>0,072     |
|                                   | Kapelari et al. (2008) [29] | 10,4 à 18,0 pM<br>10,6 à 20,9 pM                   | 10,26 à 20,21 pM<br>10,80 à 17,89 pM | 14,42 ± 2,32 (N=41)<br>14,74 ± 1,80 (N=134)     | 5 (12,20%)<br>1 (0,75%) | 0,004<br>0,966 |
|                                   | Fabricant                   | 10,4 à 21,36 pM<br>10,57 à 22,62 pM                | 11,35 à 18,94 pM<br>10,26 à 20,21 pM | 14,24 ± 1,80 (N=116)<br>14,42 ± 2,32 (N=41)     | 0 (0,00%)<br>0 (0,00%)  | —<br>—         |
|                                   | Beckman (EIA)<br>(N=106)    | 8,37 à 13,64 pM<br>7,21 à 13,26 pM                 | 7,72 à 16,2 pM<br>7,08 à 16,9 pM     | 11,28 ± 1,71 (N=62)<br>10,32 ± 2,09 (N=44)      | 4 (6,45%)<br>4 (9,09%)  | 0,070<br>0,024 |
| <b>Architect (CMIA)</b><br>(N=35) | Karbasy et al. (2015) [37]  | 7,85 à 13,64 pM                                    | 7,08 à 16,2 pM                       | 10,89 ± 1,93 (N=106)                            | 8 (7,55%)               | 0,005          |
|                                   | Chan et al. (2009) [38]     | 10,86 à 18,96 pM                                   | 9,54 à 16,47 pM                      | 13,87 ± 1,91 (N=15)                             | 0 (0,00%)               | —              |
|                                   | CALIPER                     | 10,04 à 16,91 pM<br>10,16 à 17,29 pM               | 12,63 à 15,45 pM<br>12,00 à 16,05 pM | 13,83 ± 0,90 (N=14)<br>14,15 ± 1,47 (N=6)       | 0 (0,00%)<br>0 (0,00%)  | —<br>—         |
|                                   | Fabricant                   | 12,5 à 21,5 pM<br>12,6 à 21,0 pM                   | 12,9 à 17,9 pM<br>9,6 à 18,0 pM      | 15,55 ± 1,53 (N=19)<br>14,46 ± 2,90 (N=8)       | 0 (0,00%)<br>0 (0,00%)  | —<br>—         |
| <b>Roche (ECLIA)</b><br>(N=30)    | Strich et al. (2015) [40]   | 16,9 ± 2,10 pM<br>15,7 ± 2,21 pM                   | 12,9 à 17,9 pM<br>9,6 à 18,0 pM      | 15,62 ± 1,63 pM (N=21)<br>14,63 ± 2,77 pM (N=9) | p<0,006<br>NS           | —<br>—         |
|                                   | Iwaku et al. (2013) [39]    | 15,9 ± 2,40 pM                                     | —                                    | —   | —                       | —              |
|                                   | Fabricant                   | 13,8 à 20,7 pM<br>12,4 à 20,6 pM                   | 12,9 à 17,9 pM<br>13,9 à 17,9 pM     | 15,20 ± 1,49 (N=10)<br>15,94 ± 1,68 (N=8)       | 0 (0,00%)<br>0 (0,00%)  | —<br>—         |
|                                   | Fabricant                   | 13,1 à 19,6 pM<br>12,4 à 19,6 pM<br>12,2 à 19,7 pM | 11,7 à 18,0 pM<br>9,6 à 16,23 pM     | 15,26 ± 2,76 (N=5)<br>13,85 ± 2,96 (N=4)        | 0 (0,00%)<br>0 (0,00%)  | —<br>—         |

Tableau 11 : Distribution des dosages de T4 libre selon le couple automate/technique rapporté aux données du fabricant (EEQ) ou de la littérature. Note : les pourcentages soulignés ont été corrigés par la méthode de Laplace.

| Automate<br>(Nom de la méthode)   | Source                      | Intervalle de référence<br>(groupe d'âge)  | p2,5 – p97,5  | Moyenne ± ET (N)  | Excès  | p   |
|-----------------------------------|-----------------------------|--|---|---|--|---|
| <b>Centaur (IECL)</b><br>(N=291)  | Fabricant                   | 5,1 à 7,4 pM<br>4,7 à 7,2 pM   | 4,68 à 7,63<br>4,61 à 7,41  | 6,27 ± 0,68 (N=196)<br>6,07 ± 0,73 (N=95)   | <b>10 (5,10%)</b><br><b>4 (4,21%)</b>                                | <b>0,027</b><br>0,214                     |
|                                   | Strich et al. (2012) [36]   | 4,2 à 7,2 pM<br>4,2 à 7,1 pM<br>4,1 à 6,9 pM   | 4,43 à 7,48<br>5,09 à 7,74<br>4,51 à 7,10                               | 6,22 ± 0,69 (N=134)<br>6,36 ± 0,66 (N=116)<br>5,70 ± 0,67 (N=41)  | <b>8 (5,97%)</b><br><b>13 (11,21%)</b><br><b>3 (7,32%)</b>           | <b>0,020</b><br><b>&lt;0,001</b><br>0,083 |
|                                   | Kapelari et al. (2008) [29] | 4,21 à 7,58 pM<br>3,51 à 7,30 pM<br>3,50 à 6,90 pM                                     | 4,47 à 7,53<br>4,33 à 8,28<br>4,50 à 6,20                               | 6,49 ± 0,68 (N=24)<br>6,13 ± 1,03 (N=14)<br>5,20 ± 0,55 (N=14)  | <b>0 (3,85%)</b><br><b>2 (14,29%)</b><br>0 (0,00%)                   | <b>0,047</b><br>—<br>—                    |
|                                   | Kapelari et al. (2008) [29] | 4,05 à 7,50 pM<br>4,63 à 7,20 pM<br>4,20 à 7,47 pM                                     | 4,35 à 7,43<br>5,24 à 7,67<br>4,90 à 7,10                               | 6,16 ± 0,67 (N=110)<br>6,39 ± 0,59 (N=102)<br>5,96 ± 0,57 (N=27)  | 2 (1,82%)<br><b>7 (6,86%)</b><br><b>0 (3,45%)</b>                    | 0,764<br><b>0,015</b><br>—                |
|                                   | Fabricant                   | 3,5 à 6,1 pM   | 3,72 à 7,95   | 5,87 ± 0,95 (N=106)   | <b>39 (36,79%)</b>   | <0,001                                    |
| <b>Beckman (EIA)</b><br>(N=106)   | Karbasy et al. (2015) [37]  | 3,98 à 6,19 pM<br>3,47 à 5,31 pM<br>3,81 à 5,67 pM                                     | 3,84 à 8,00<br>4,58 à 5,07<br>3,40 à 6,80                               | 5,95 ± 0,95 (N=93)<br>4,82 ± 0,25 (N=3)<br>5,49 ± 0,86 (N=10)   | <b>34 (36,56%)</b><br>0 (0,00%)<br><b>4 (40,00%)</b>                 | <0,001<br>—<br><b>0,001</b>               |
|                                   | UC Davis (>26/08/2014) [41] | 4,45 à 6,76 pM<br>3,38 à 6,45 pM<br>3,38 à 5,99 pM                                     | 5,44 à 6,16<br>4,33 à 5,65<br>3,84 à 5,35                               | 5,71 ± 0,32 (N=4)<br>4,99 ± 0,93 (N=2)<br>4,38 ± 0,84 (N=3)   | 0 (0,00%)<br>0 (0,00%)<br>0 (0,00%)                                  | —<br>—<br>—                               |
|                                   | UC Davis (>26/08/2014) [41] | 4,30 à 6,76 pM<br>3,69 à 6,91 pM<br>2,92 à 6,76 pM                                     | 4,3 à 7,97<br>4,38 à 6,00<br>4,30 à 5,61                                | 5,50 ± 1,05 (N=11)<br>5,18 ± 0,49 (N=12)<br>4,95 ± 0,66 (N=3)   | <b>1 (15,39%)</b><br>0 (0,00%)<br>0 (0,00%)                          | 0,243<br>—<br>—                           |
| <b>Architect (CMIA)</b><br>(N=35) | Chan et al. (2009) [38]     | 4,38 à 6,82 pM<br>3,42 à 6,48 pM<br>3,74 à 6,87 pM<br>3,34 à 5,79 pM<br>2,86 à 6,79 pM | 3,84 à 7,97<br>4,33 à 5,65<br>4,38 à 6,00<br>3,84 à 5,35<br>4,30 à 5,61 | 5,24 ± 0,79 (N=35)<br>4,99 ± 0,93 (N=2)<br>5,18 ± 0,49 (N=12)<br>4,38 ± 0,84 (N=3)<br>4,95 ± 0,66 (N=3) | <b>1 (5,41%)</b><br>0 (0,00%)<br>0 (0,00%)<br>0 (0,00%)<br>0 (0,00%) | 0,588<br>—<br>—<br>—<br>—                 |
|                                   | Fabricant                   | 3,88 à 8,02 pM<br>3,93 à 7,70 pM   | 4,20 à 6,70<br>4,40 à 6,70  | 5,72 ± 0,76 (N=19)<br>5,67 ± 0,79 (N=8)   | 0 (0,00%)<br>0 (0,00%)   | —<br>—                                    |
|                                   | Strich et al. (2015) [40]   | 6,4 ± 0,8 pM (8 pM)<br>6,7 ± 0,8 pM (8,3 pM)<br>5,5 ± 0,8 pM (7,1 pM)                  | 4,20 à 6,70<br>4,40 à 6,70  | 5,70 ± 0,70 (N=21)<br>5,77 ± 0,80 (N=9)   | —<br>—   | p<0,0001<br>p<0,0005                      |
| <b>Roche (ECLIA)</b><br>(N=30)    | Iwaku et al. (2013) [39]    | 4,76 à 7,83 pM<br>4,76 à 7,48 pM<br>4,27 à 7,53 pM<br>4,25 à 7,05 pM<br>3,84 à 7,13 pM | 4,20 à 6,30<br>4,60 à 6,62<br>5,40 à 6,70<br>4,40 à 6,45                | 5,52 ± 0,77 (N=10)<br>5,85 ± 0,72 (N=8)<br>6,12 ± 0,57 (N=5)<br>5,34 ± 0,92 (N=4)                       | 0 (0,00%)<br>0 (0,00%)<br>0 (0,00%)<br>0 (0,00%)                     | —<br>—<br>—<br>—                          |

Tableau 12: Distribution des dosages de T3 libre selon le couple automate/technique rapporté aux données du fabricant (EEQ) ou de la littérature. Note : les pourcentages soulignés ont été corrigés par la méthode de Laplace.

## Caractéristiques du sous-groupe présentant une T3 libre augmentée

Le sexe et l'âge ne diffèrent pas entre les groupes T3 libre normale et T3 élevée : aucun ne peut expliquer l'appartenance à un groupe ou à l'autre.

Sur Centaur/IECL, la distribution de la T4 libre suit une loi normale mais diffère entre les deux groupes (test de Kolmogorov-Smirnov :  $D=0,316$  ;  $p<0,014$ ). La moyenne de T4 libre diffère en fonction de l'âge ( $F(1,287)=8,34$  ;  $p<0,005$  ;  $\text{partial-}\eta^2=0,028$ ) et de l'appartenance au groupe ( $F(1,287)=13,70$  ;  $p<0,001$  ;  $\text{partial-}\eta^2=0,046$ ) mais pas du sexe ( $F(1,287)=3,45$  ;  $p<0,065$ ).

Sur Centaur/IECL, la distribution de la TSH ne suit pas une loi normale mais ne diffère pas entre les deux groupes ( $D=0,209$  ;  $p<0,215$ ). Le  $\log(\text{TSH})$  qui suit une loi normale ne diffère pas en fonction du sexe ( $F(1,393)=0,02$  ;  $p<0,876$ ) ni de l'appartenance au groupe ( $F(1,393)=2,58$  ;  $p<0,109$ ) mais en fonction de l'âge ( $F(1,393)=4,85$  ;  $p<0,028$  ;  $\text{partial-}\eta^2=0,012$ ).

Sur Beckman/EIA, les distributions de T4 libre sont comparables entre les deux groupes (test de Kolmogorov-Smirnov :  $D=0,252$  ;  $p<0,061$ ). La moyenne de T4 libre ne diffère pas en fonction du sexe ( $F(1,102)=0,36$  ;  $p<0,548$ ) mais de l'âge ( $F(1,102)=3,98$  ;  $p<0,049$  ;  $\text{partial-}\eta^2=0,038$ ) et de l'appartenance au groupe ( $F(1,102)=6,52$  ;  $p<0,012$  ;  $\text{partial-}\eta^2=0,060$ ).

Sur Beckman/EIA, la distribution de la TSH ne suit pas une loi normale et diffère entre les deux groupes (test de Kolmogorov-Smirnov :  $D=0,269$  ;  $p<0,037$ ). Le  $\log(\text{TSH})$  ne diffère pas en fonction du sexe ( $F(1,102)=2,08$  ;  $p<0,152$ ) ni de l'âge ( $F(1,102)=0,78$  ;  $p<0,380$ ) mais en fonction de l'appartenance au groupe ( $F(1,102)=4,26$  ;  $p<0,042$  ;  $\text{partial-}\eta^2=0,040$ ).

**Au total, la T4 libre et la TSH varient en fonction de l'appartenance au groupe et de l'âge mais pas le sexe. La taille de l'effet liée à l'âge est faible par rapport à celle de l'appartenance au groupe.**

Sur Centaur/IECL, 8 enfants TDA/H de moins de 13 ans ont une TSH supérieure ou égale à 4,16 mUI/L : 5 apparaissent dans le groupe T3 libre normale et 3 dans le groupe T3 libre élevée. Deux

enfants TDA/H de moins de 11 ans ont une T4 libre supérieure ou égale à 18,7 pM (mais un dans chaque groupe), quatre âgés de 11 à 14 ont une T4 libre supérieure ou égale à 17,9 pM (mais deux dans chaque groupe), et cinq âgés d'au moins 15 ans ont une T4 libre supérieure ou égale à 18,0 pM et tous dans le groupe T3 libre normale.

Sur Beckman/EIA, aucun enfant TDA/H de moins de 13 ans n'a de TSH supérieure à 5,85 mUI/L. Aucun enfant TDA/H n'a de T4 libre supérieure ou égale à 13,64 mUI/L.

**Au total, quel que soit le couple automate/technique, les enfants TDA/H avec une T3 libre augmentée n'ont pas de T4 libre ni de TSH plus élevée que les enfants TDA/H avec un T3 libre normale**

|                       | T3 libre normale               | T3 libre augmentée  | Effet du sexe  | Effet de l'âge   |
|-----------------------|--------------------------------|---|--|--|
| N                     | 335                            | 62  | OR=0,874<br>IC95 = [0,438 ; 1,745]   | OR=0,964<br>IC95 = [0,885 ; 1,052]                                 |
| Garçons (%)           | 277 (82,69%)                   | 50 (80,65%)   | $\chi^2(1) = 0,150$  | —  |
| Age                   | 11,39 ± 3,15<br>[6,20 ; 17,88] | 11,03 ± 3,22<br>[6,04 ; 17,98]  | t(60) = 1,720<br>t(395) = 0,823  | —  |
| <b>Centaur (IECL)</b> | T4 libre                       | N=267<br>14,38 ± 1,80<br>[9,60 ; 20,30]<br>p2,5 = 10,70<br>p97,5 = 18,37<br>Sk = 0,230<br>K = 3,297<br>W = 0,994      | N=24<br>15,82 ± 2,36<br>[12,20 ; 21,80]<br>p2,5 = 12,20<br>p97,5 = 21,80<br>Sk = 0,567<br>K = 3,041<br>W = 0,966   | F(1,287)=3,45<br><br>F(1,287) = 8,34**<br>partial- $\eta^2$ =0,028 |
|                       | TSH                            | N=267<br>1,82 ± 0,86<br>[0,29 ; 5,95]<br>p2,5 = 0,64<br>p97,5 = 4,17<br>Sk = 1,437***<br>K = 6,191***<br>W = 0,905*** | N=24<br>2,23 ± 1,47<br>[0,85 ; 6,78]<br>p2,5 = 0,85<br>p97,5 = 6,78<br>Sk = 1,487**<br>K = 4,897*<br>W = 0,828***  | F(1,393)=0,02  |
| <b>Beckman (EIA)</b>  | T4 libre                       | N=68<br>10,50 ± 1,79<br>[6,44 ; 15,56]<br>p2,5 = 6,90<br>p97,5 = 14,57<br>Sk = 0,155<br>K = 3,086<br>W = 0,995        | N=38<br>11,58 ± 1,99<br>[8,62 ; 17,25]<br>p2,5 = 8,62<br>p97,5 = 17,25<br>Sk = 1,203**<br>K = 4,065<br>W = 0,893** | F(1,393)=2,87<br><br>F(1,393)=6,47*<br>partial- $\eta^2$ =0,016    |
|                       | TSH                            | N=68<br>1,58 ± 0,61<br>[0,51 ; 3,95]<br>p2,5 = 0,68<br>p97,5 = 3,30<br>Sk = 1,187***<br>K = 5,116**<br>W = 0,922***   | N=38<br>1,83 ± 0,62<br>[0,76 ; 3,46]<br>p2,5 = 0,76<br>p97,5 = 3,46<br>Sk = 0,676<br>K = 2,935<br>W = 0,959        | F(1,102)=2,08  |

Tableau 13: Statistiques descriptives des groupes T3 libre normale et T3 libre augmentée en fonction de l'automate (pour Centaur/IECL et Beckman/EIA uniquement), de la TSH et de la T4 libre. Les effets de l'âge et du sexe sont testés par ANCOVA, et la taille de l'effet (significatif) mesuré par Partial- $\eta^2$ . Signification : \*p<0,05, \*\*p<0,001.

Une première régression logistique montre que l'appartenance au groupe présentant une T3 libre augmentée est indépendante du sexe (OR=0,874 ;  $p < 0,702$ ) et de l'âge (OR=0,964 ;  $p < 0,412$ ).

Dans un second modèle de régression logistique, on entre aussi le sous-type de TDA/H (Inattentif prédominant, Hyperactif-impulsif prédominant ou Combiné) et la présence d'un Trouble d'Opposition avec Provocation (TOP) comorbide. Seule la présence de ce dernier est significative avec un Odds-Ratio de 2,007 ( $p < 0,048$ ). On peut tout au plus conjecturer un facteur de risque lié aux symptômes d'inattention dans la mesure où leur présence tend à aggraver le risque (1,000 ou 0,867) et leur absence tend à le diminuer (0,222).

|  | Odd Ratio (ES) | IC95            | z     | p     |
|--|----------------|-----------------|-------|-------|
| <b>Sexe féminin</b>                        | 1,000          | —               | —     | —     |
| <b>Sexe masculin</b>                       | 0,965 (0,395)  | [0,432 ; 2,229] | -0,09 | 0,931 |
| <b>Age</b>                                 | 0,966 (0,049)  | [0,874 ; 1,067] | -0,69 | 0,492 |
| <b>Sous-type Inattentif</b>                | 1,000          | —               | —     | —     |
| <b>Sous-type Hyperactif</b>                | 0,222 (0,238)  | [0,027 ; 1,812] | -1,40 | 0,160 |
| <b>Sous-type Combiné</b>                   | 0,867 (0,309)  | [0,431 ; 1,743] | -0,40 | 0,689 |
| <b>Trouble Opposition avec Provocation</b> | 2,007 (0,706)  | [1,007 ; 4,000] | 1,98  | 0,048 |

Tableau14: Effet de l'âge, du sexe, du sous-type de TDA/H ou de la présence d'un Trouble d'Opposition avec Provocation comorbide sur l'appartenance au sous-groupe présentant une T3 libre augmentée.

## DISCUSSION

Il s'agit de la première étude portant systématiquement sur les dosages de la TSH et des fractions libres des deux hormones thyroïdiennes (T3 libre et T4 libre) sur un échantillon de presque 500 enfants et adolescents avec un TDA/H. La littérature rapporte des études critiquables par la faiblesse des échantillons analysés, par l'absence d'information sur la technique de dosage utilisée, par le dosage des hormones totales et non des fractions libres seules biologiquement actives, et par l'absence de dosage de la T3 libre qui est biologiquement plus active que la T4 libre qui en est le précurseur. La conclusion communément admise est que les hormones thyroïdiennes ne sont pas impliquées dans la physiopathologie du TDA/H et que le dosage systématique ne peut pas être conseillé. C'est ce point que nous avons souhaité discuter dans notre travail puisqu'une hypothèse physiopathologique pouvait être formulée contredisant la position communément admise.

Les dosages rendus par les laboratoires sont comparés à des intervalles de référence (considérés comme la « normalité » en pratique médicale) qui correspondent à une borne supérieure et une borne inférieure d'un intervalle défini par les percentiles 2,5% et 97,5%. Ainsi, 95% de la population devrait se trouver à l'intérieur de ces bornes, et quiconque se trouve en dehors de ces valeurs est à même de bénéficier d'une action thérapeutique. Seulement 5 % de la population aura des résultats en dehors de ces bornes et une partie pourrait présenter une pathologie thyroïdienne<sup>[42]</sup>. D'autres facteurs d'altération de dosages peuvent intervenir aboutissant ainsi à des résultats extrêmes (*outliers*, en Anglais), c'est-à-dire au-delà de 3 écarts-types par rapport à la moyenne, ce qui correspond à un percentile 0,13. On peut observer aussi des résultats physiologiquement discordants lorsque, dans un bilan thyroïdien par exemple, on trouve une T4 libre augmentée associée à une TSH élevée. On pourrait suspecter dans ce cas précis une résistance aux hormones thyroïdiennes. Enfin, on doit toujours confronter les résultats rendus par le laboratoire à la clinique du patient.



Un autre problème se pose lorsqu'on s'intéresse aux techniques de dosage. Malgré les avancées technologiques, les méthodes de dosage d'une même molécule ne sont pas toujours parfaitement corrélées <sup>[35]</sup>. Or les intervalles de références sont calculés par le fabricant pour sa propre machine. Reste aussi la difficulté de l'étalonnage de chaque machine. D'où l'intérêt des Évaluations Externes de Qualité (EEQ) auxquelles sont soumises les laboratoires. Au total, l'interprétation des résultats de dosages biologiques doit toujours être faite par rapport au laboratoire qui les a réalisés et, donc, par rapport aux intervalles de référence qu'il rapporte sur les comptes rendus.

Encore faut-il que ces comptes rendus prennent en considération l'âge du patient dans les populations pédiatriques. Nous avons pu constater que cela n'était pas toujours le cas. Problème de programmation ou, plus simplement, de disponibilité de telles valeurs ?

Si l'on considère uniquement les valeurs de références (« normes ») fournies par les laboratoires d'analyses sur les comptes rendus, on trouve 25,50% de T3 libre augmentée de façon isolée dans notre échantillon avec un T4 libre et une TSH normales. Ce chiffre est 10 fois supérieur à la valeur attendue et doit nous interroger.

En première approximation, plusieurs laboratoires semblent avoir rendu des intervalles de référence pour adultes alors que les patients étaient mineurs. On sait que l'effet du sexe n'est généralement pas significatif sur les variables thyroïdiennes alors que l'âge a une importance. Les hormones thyroïdiennes étant impliquées dans toutes les étapes du développement, il est logique de trouver des valeurs plus élevées chez les nourrissons et décroissantes avec l'âge <sup>[29] [30] [37]</sup>. Ces observations sont confortées par des travaux sur d'autres espèces animales apparentées à l'Homme comme le chimpanzé et le bonobo <sup>[31]</sup>. Il nous paraît souhaitable de recommander des intervalles d'âge pour les 5-12 ans, les 13-18 et les adultes à partir de 18 ans. A défaut, cela pourrait expliquer que plus d'un quart de notre échantillon présente une T3 libre augmentée avec une T4 libre et une TSH normales.

La faiblesse des corrélations entre les techniques <sup>[35]</sup> peut rendre difficile l'interprétation globale des résultats et obliger à une analyse technique par technique. Nous avons donc ré-analysé nos données en fonction de l'âge pour chaque automate ayant servi aux dosages thyroïdiens, et les avons comparés à la fois aux valeurs de référence fournies par les fabricants et aux valeurs de références issues de publications scientifiques. Un point à déplorer, les valeurs de références établies par les fabricants résultent souvent d'un échantillon de faible taille (quelques dizaines à quelques centaines) et des études proposent des valeurs établies à partir d'un plus grand nombre d'enfants (jusqu'à plus de 11 000 pour Strich et al. (2012) <sup>[36]</sup>). Des initiatives nationales existent pourtant Karbasy et al. (2015) <sup>[37]</sup> mais devraient être généralisées à d'autres pays et avec plusieurs techniques.

A l'aide de la loi binomiale nous avons comparé le nombre de dosages dans notre échantillon au-delà du percentile 97,5 rapporté dans différentes sources. Si les deux échantillons comparés étaient issus de la même population, alors nous ne devrions pas observer plus de 2,5% enfants avec TDA/H. Une différence significative irait donc dans le sens de notre hypothèse.

Dans un premier temps, nous avons mis en évidence que les enfants avec TDA/H ont une T4 libre et une TSH dans les limites de la normale. Dans un second temps, nous avons mis en évidence que certains enfants avec TDA/H avaient aussi une T3 libre au-dessus de la limite de la normale. Ce résultat est acquis par rapport aux données :

- du fabricant pour Centaur/IECL quel que soit l'âge,
- de Strich et al. (2012) <sup>[36]</sup> pour Centaur/IECL pour les 6-13 ans,
- de Kapelari et al. (2008) <sup>[29]</sup> pour Centaur/IECL pour les filles de 11-14 ans,
- de Kapelari et al. (2008) <sup>[29]</sup> pour Centaur/IECL pour les garçons de 11-14 ans,
- du fabricant pour Beckman/EIA quel que soit l'âge,
- de Karbasy et al. (2015) <sup>[37]</sup> pour Beckman/EIA pour les 11-14 ans,
- de Karbasy et al. (2015) <sup>[37]</sup> pour Beckman/EIA pour les 15-18 ans.

Les effectifs sont trop faibles pour les dosages effectués sur Architect/CMIA et Roche/ECLIA. Si l'on combine les sous-groupes Centaur/IECL et Beckman/EIA (N=401, 80,52% du total) on trouve 15,46% de dosages élevés de T3 libre. Ce résultat est plus raisonnable que 25,50% mais cela reste élevé et va dans le sens de notre hypothèse.

L'appartenance au sous-groupe d'enfant TDA/H présentant une T3 libre augmentée est indépendante du sexe (OR=0,874 ;  $p<0,702$ ) et de l'âge (OR=0,964 ;  $p<0,412$ ), et quel que soit le couple automate/technique, ces enfants n'ont pas de T4 libre ni de TSH plus élevée que les enfants TDA/H avec une T3 libre normale. Cependant, la présence d'un Trouble d'Opposition avec Provocation (TOP) comorbide est significative avec un Odds-Ratio de 2,007 ( $p<0,048$ ).

Les travaux de Karavani et al. (2014)<sup>[43]</sup> ont montré une corrélation linéaire entre les taux de TSH et la T3 ainsi qu'avec le ratio T3 libre / T4 libre ( $R = 0.12$ ,  $p<0.0001$ ) en population pédiatrique (de 1 à 20 ans), non observée avec la T4 libre, on aurait donc pu s'attendre à ce que le sous-groupe présentant une T3 libre augmenté présente une TSH élevée ou dans les limites supérieures de l'intervalle de référence. En effet, il est démontré dans la littérature que la TSH stimule l'activité des désiodases, privilégiant de ce fait la production et la sécrétion de T3 libre<sup>[44] [45] [46]</sup>.

Notre étude comporte néanmoins certains points faibles. Avant tout, nous n'avons pas de groupe témoin (enfants sans TDA/H ni autre pathologie connue et habitant dans la même zone géographique) ni d'enfants ayant d'autres pathologies psychiatriques que le TDA/H.

On remarquera qu'il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique. Les résultats obtenus constituent un fort encouragement à réaliser une étude plus ambitieuse contrôlée et multicentrique. Dans cette éventualité, il sera intéressant de rechercher systématiquement l'ensemble des diagnostics comorbides au TDA/H et de réaliser des tests neuropsychologiques des capacités attentionnelles de ces enfants. Des études morphologiques (en IRM et IRM fonctionnelle) pourraient être ensuite envisagées. Rappelons que, dans notre étude, nous avons retrouvé un risque deux fois plus élevé d'avoir un Trouble Opposition avec Provocation

(TOP) comorbide au TDA/H sans effet significatif de l'âge ni du sexe. Toutefois, nos données ne nous permettent pas de savoir si le TOP co-occure avec l'élévation de la T3 libre ou s'il en est une conséquence temporelle.

Certaines études ont montré un effet du poids sur les résultats des dosages thyroïdiens tel que l'obésité est accompagné d'une augmentation de la TSH et de T3 libre, sans augmentation de la T4 libre <sup>[43] [47] [48] [49] [50]</sup>. Ce paramètre n'a pas été pris en considération dans notre étude, cependant, tous les patients de l'échantillon ont une TSH normale, donc aucune augmentation de T3 libre ne devrait être biaisée par une obésité associée. Il conviendra dans une étude future de relever le poids, la taille (et donc de calculer l'Indice de Masse Corporelle de Quételet) au moment du prélèvement.

Il convient également de rappeler que certaines molécules, de structure proche de la T3, sont susceptibles de fausser les résultats d'analyse de la T3 libre <sup>[28]</sup>, il s'agit principalement du Diclofénac et de l'acide tri-iodohydroacétique <sup>[51]</sup>. De plus, certains anticorps tels que les anticorps hétérophiles, les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-T3 et les anticorps idiopathiques peuvent être à l'origine de valeurs faussement élevées <sup>[52] [53] [54]</sup>. Enfin, certains médicaments sont susceptibles de modifier la concentration plasmatique des hormones thyroïdiennes, dont la T3 libre <sup>[28]</sup>. A priori, aucun des patients de notre échantillon n'était traité pour une autre pathologie associée. La présence d'auto-anticorps n'a pas fait l'objet d'un dosage pour chacun des enfants inclus dans notre étude, ce biais ne peut donc pas être formellement écarté. Il conviendra dans une étude future de rechercher systématiquement ces anticorps.

Nous n'avons réalisé qu'un seul prélèvement sanguin sans contrôler l'automate sur lequel le dosage a été fait. Il conviendra dans une étude future de prévoir plusieurs prélèvements sur quelques années pour reconstituer la trajectoire au cours du développement. La caractéristique que nous avons retrouvée pourrait accéder au statut de marqueur biologique d'un sous-groupe d'enfants avec TDA/H. Pour cela, il faudra aussi que le résultat soit indépendant de la technique utilisée et donc prévoir dans une étude future des dosages sur le même prélèvement avec plusieurs techniques

différentes. L'effectif trop faible des dosages sur Architect/CMIA et Roche/ECLIA ne nous ont pas permis de conclure.

Tout l'intérêt de notre hypothèse apparemment validée sous réserve des points faibles énumérés réside dans le fait que nous proposons un mécanisme physiopathologique. Elle pourrait faire le lien entre le ralentissement global de la maturation cérébrale chez les enfants TDA/H et le rôle prépondérant des hormones thyroïdiennes dans le développement du cortex cérébral <sup>[55]</sup>.

Le TDA/H étant une pathologie héréditaire, il conviendrait dans une étude future de pratiquer les mêmes prélèvements chez les parents biologiques de l'enfant voire son éventuelle fratrie. En effet, si la caractéristique que nous avons retrouvée est liée au TDA/H il est envisageable qu'elle soit co-transmise. Toutefois, une hypothèse alternative pourrait être que cette caractéristique disparaisse au cours du développement et qu'elle soit corrélée à d'autres indices du développement comme l'épaisseur corticale. Remarquons tout de suite que l'augmentation isolée de la T3 libre a été retrouvée corrélée à certaines difficultés cognitives chez la femme adulte euthyroïdienne <sup>[33]</sup>.

Au total, ces premiers résultats encourageants permettent d'ouvrir une nouvelle voie de recherche sur la physiopathologie du TDA/H chez l'enfant. On peut penser que dans le cas d'un enfant sur six, le TDA/H pourrait avoir une origine plus liée aux hormones thyroïdiennes et favoriser la présence d'un TOP comorbide.

## Résumé

Le Trouble Déficit de l'Attention avec Hyperactivité (TDA/H) entre dans les troubles neurodéveloppementaux qui touchent certains enfants avant l'âge 6 ans avec une prédominance des garçons, qui persistent à l'âge adulte dans la majorité des cas, et qui sont héréditaires. La physiopathologie du TDA/H reste mal connue malgré plusieurs dizaines de milliers de publications scientifiques depuis 50 ans, probablement du fait de son hétérogénéité. Sa présentation clinique peut varier selon l'âge et le sexe de l'enfant et son environnement.

Nous avons fait l'hypothèse qu'un sous-groupe d'enfants avec TDA/H pourrait présenter une fraction libre de la tri-iodothyronine (T3 libre) augmentée avec une T4 libre et une TSH normales. Cette hypothèse s'appuie sur l'importance des hormones thyroïdiennes dans le développement notamment cérébral, sur le fait que la T3 libre est l'hormone biologiquement active, sur des études montrant que le développement cérébral était globalement plus lent chez les enfants avec TDA/H comparés à des témoins sains, sur une étude chez les chimpanzés et les bonobos montrant que le déclin des hormones thyroïdiennes avec l'âge est bien lié à la maturation, et sur une étude montrant un lien entre le niveau plus élevé de T3 libre chez la femme saine euthyroïdienne et l'altération de certaines fonctions cognitives.

Nous avons analysé rétrospectivement les bilans de 498 enfants diagnostiqués et suivis à Nice. Les résultats vont dans le sens de notre hypothèse avec 62 enfants présentant le profil attendu sur 401, soit 15,46%. Ces enfants ont un risque deux fois plus fort que les autres de présenter un Trouble Opposition avec Provocation comorbide.

Nous discutons les points forts et les points faibles de cette étude en prévision d'autres études contrôlées, multicentriques, longitudinales et transversales. Malgré ses points faibles, notre étude ouvre le champ nouveau de recherche sur la physiopathologie du TDA/H, même si les applications thérapeutiques restent encore floues.

## Bibliographie

1. American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (Fifth Edition)*. Washington, DC.
2. Caci, H., Cohen, D., Bonnot, O., Kabuth, B., Raynaud, J., Paillé, S., & Vallée, L. (2016). Health Care Trajectories for Children With ADHD in France : Results From the QUEST Survey. *Journal of Attention Disorders*, 1–14.
3. Polanczyk, G. V., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C., & Rohde, L. A. (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: An updated systematic review and meta-regression analysis. *International Journal of Epidemiology*, 43(2), 434–442.
4. Lecendreu, M., Konofal, E., & Faraone, S. V. (2011). Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and associated features among children in France. *Journal of Attention Disorders*, 15(6), 516–24.
5. Faraone, S. V., Biederman, J., & Mick, E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine*, 36(2), 159–65.
6. Simon, V., Czobor, P., Balint, S., Meszaros, A., & Bitter, I. (2009). Prevalence and correlates of adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 194(3), 204–211.
7. Caci, H. M., Morin, A. J. S., & Tran, A. (2014). Prevalence and correlates of attention deficit hyperactivity disorder in adults from a French community sample. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 202(4), 324–32.
8. HAS. (2014). Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d' avoir un trouble déficit de l' attention avec ou sans hyperactivité.
9. Vera, L (2015). TDA/H chez l'enfant et l'adolescent. Editions Dunod, page 10.
10. Vera, L (2015). TDA/H chez l'enfant et l'adolescent. Editions Dunod, page 13.
11. Weiss, R.E. & Stein M.A. (1999). Thyroid function and attention deficit hyperactivity disorder. In *Attention Deficits and Hyperactivity in Children and Adults*. P. Accardo, T. Blondis, B. Whitman & M. Stein, Eds. :419–430.
12. Pearl, P. L., Weiss, R., Stein, M. (2001). Medical Mimics Simulating ADHD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 97–112.
13. Mondal, S., Raja, K., Schweizer, U., & Muges, G. (2016). Chemistry and Biology in the Biosynthesis and Action of Thyroid Hormones. *Angewandte Chemie - International Edition*, 55(27), 7606–7630.
14. Site internet : [https://en.wikipedia.org/wiki/Iodothyronine\\_deiodinase](https://en.wikipedia.org/wiki/Iodothyronine_deiodinase)
15. Hauser, P., Soler, R., Brucker-Davis, F., & Weintraub, B. D. (1997). Thyroid hormones correlate with symptoms of hyperactivity but not inattention in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 22(2), 107–114.
16. Refetoff, S., Weiss, R., & Usala, S. (1993). The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev*, 14(3), 348–99.
17. Stein, M. A., Weiss, R. E., & Refetoff, S. (1995). Neurocognitive Characteristics of Individuals with Resistance to Thyroid Hormone: Comparisons with Individuals with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Developmental and Behavioral Pediatrics*, 16(6), 406–411.
18. Pearl, P. L., Weiss, R. O. Y. E., & Stein, M. a. (2001). Medical Mimics Simulating ADHD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 97–112.
19. Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., Guite, J., & Harding, M. (1995). ADHD and thyroid abnormalities. A research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 36(5), 879–885.
20. Weiss, R. E., Stein, M. A., Trommer, B., & Refetoff, S. (1993). Attention-deficit hyperactivity disorder and thyroid function. *The Journal of Pediatrics*, 123(4), 539–45.
21. Elia, J., Gulotta, C., Rose, S. R., Marin, G., Rapoport, J. L. (1994). Thyroid Function and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 33(2), 169–172.
22. Onigata, K., & Szinnai, G. (2014). Resistance to thyroid hormone. *Endocrine Development*, 26, 118–129.
23. Weiss, R. E., Stein, M. A., & Refetoff, S. (1997). Behavioral effects of liothyronine (L-T3) in children with attention deficit hyperactivity disorder in the presence and absence of resistance to thyroid hormone. *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association*, 7(3), 389–393.
24. Bernal, J. (2007). Thyroid hormone receptors in brain development, 3(3), 249–259.
25. Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J. P., Greenstein, D., Rapoport, J. L. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(49), 19649–54.
26. Shaw, P., Sharp, W. S., Morrison, M., Eckstrand, K., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., Rapoport, J. L. (2009). Psychostimulant treatment and the developing cortex in attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 166(1), 58–63.
27. Hoogman, M., Bralten, J., Hibar, D. P., Mennes, M., Zwiers, M. P., Scheren, L. S. J., Franke, B. (2017). Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *The Lancet Psychiatry*, di(17), 1–10.
28. Doggui, R. & Ingrand, J. (2015). Profil immunoanalytique de la tri-iodothyronine libre. *Ann Biol Clin*, 73(2), 212–20

29. Kapelari, K., Kirchlechner, C., Högl, W., Schweitzer, K., Virgolini, I., & Moncayo, R. (2008). Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC Endocrine Disorders*, 8, 15.
30. Elmlinger, M. W., Kühnel, W., & Ranke, M. B. (2001). Reference Intervals from Birth to Adulthood for Serum Thyroxine ( T 4 ), Triiodothyronine ( T 3 ), free T 3 , free T 4 , Thyroxine Binding Globulin ( TBG ) and Thyrotropin ( TSH ), *Clin Chem Lab Med*, 39(10), 973–979.
31. Behringer, V., Deschner, T., Murtagh, R., Stevens, J. M. G., & Hohmann, G. (2014). Age-related changes in Thyroid hormone levels of bonobos and chimpanzees indicate heterochrony in development. *Journal of Human Evolution*, 66(1), 83–88.
32. Robson, S. L., & Wood, B. (2008). Hominin life history : reconstruction and evolution, (January), 394–425.
33. Grigorova, M., & Sherwin, B. B. (2012). Thyroid hormones and cognitive functioning in healthy, euthyroid women: A correlational study. *Hormones and Behavior*, 61(4), 617–622.
34. Boelaert, K., & Franklyn, J. A. (2005). Thyroid hormone in health and disease. *Journal of Endocrinology*, 187(1), 1–15.
35. Fillée, C., Cumps, J., & Ketelslegers, J. M. (2012). Comparison of three free T4 (FT4) and free T3 (FT3) immunoassays in healthy subjects and patients with thyroid diseases and severe non-thyroidal illnesses. *Clinical Laboratory*, 58(7–8), 725–736.
36. Strich, D., Edri, S., & Gillis, D. (2012). Current normal values for TSH and FT3 in children are too low: Evidence from over 11,000 samples. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 25(3–4), 245–248.
37. Karbasy, K., Lin, D. C. C., Stoianov, A., Chan, M. K., Bevilacqua, V., Chen, Y., & Adeli, K. (2016). Pediatric reference value distributions and covariate-stratified reference intervals for 29 endocrine and special chemistry biomarkers on the Beckman Coulter Immunoassay Systems: A CALIPER study of healthy community children. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 54(4), 643–657.
38. Chan, M. K., Seiden-Long, I., Aytakin, M., Quinn, F., Ravalico, T., Ambruster, D., & Adeli, K. (2009). Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Interval Database (CALIPER): Pediatric reference intervals for an integrated clinical chemistry and immunoassay analyzer, Abbott ARCHITECT ci8200. *Clinical Biochemistry*, 42(9), 885–891.
39. Iwaku, K., Noh, J. Y., Minagawa, A., Kosuga, Y., & Suzuki, M. (2013). Determination of pediatric reference levels of FT3 , FT4 and TSH measured with ECLusys kits. *Endocrine Journal*, 60(6), 799–804.
40. Strich, D., Karavani, G., Levin, S., Edri, S., & Gillis, D. (2016). Normal limits for serum thyrotropin vary greatly depending on method. *Clinical Endocrinology*, 85(1), 110–115.
41. Site internet : [www.testmenu.com/ucdavis](http://www.testmenu.com/ucdavis)
42. UC DAVIS health system, Department of Pathology and Laboratory Medicine. Change Triiodothyronine T3, Free.
42. Plouvier, É., Alliot, L., Bigorie, B., Kowalski, C., Medeau, V., & Thuillier, F. (2011). De la nécessité de bien définir les valeurs de référence des hormones thyroïdiennes pour une meilleure interprétation clinique. *Annales de Biologie Clinique*, 69(1), 77–83.
43. Karavani, G., Strich, D., Edri, S., & Gillis, D. (2014). Increases in thyrotropin within the near-normal range are associated with increased triiodothyronine but not increased thyroxine in the pediatric age group. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(8), 1471–1475.
44. Ishii, H., Inada, M., Tanaka, K., Mashio, Y., Naito, K., Nishikawa, M., Imura, H. (1983). Induction of outer and inner ring monodeiodinases in human thyroid gland by thyrotropin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 57(3), 500–505.
45. Beech, S. G., Walker, S. W., Arthur, J. R., Lee, D., & Beckett, G. J. (1995). Differential control of type-I iodothyronine deiodinase expression by the activation of the cyclic AMP and phosphoinositol signalling pathways in cultured human thyrocytes. *Journal of Molecular Endocrinology*, 14(2), 171–177.
46. Laurberg, P. (1984). Mechanisms governing the relative proportions of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine in thyroid secretion. *Metabolism*, 33(4), 379–392.
47. Fox, C. S., Pencina, M. J., Agostino, R. B. D., Murabito, J. M., Seely, E. W., Pearce, E. N., & Vasan, R. S. (2008). Relations of Thyroid Function to Body Weight. *American Medical Association*, 168(6), 587–592.
48. Reinehr, T., De Sousa, G., & Andler, W. (2006). Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(8), 3088–3091.
49. Reinehr, T., Isa, A., De Sousa, G., Dieffenbach, R., & Andler, W. (2008). Thyroid hormones and their relation to weight status. *Hormone Research*, 70(1), 51–57.
50. Reinehr, T. (2010). Obesity and thyroid function. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 316(2), 165–171.
51. Piketty, M.-L., D'Herbomez, M., Le Guillouzic, D., Lebtahi, R., Cosson, E., Dumont, A., Helal, B. O. (1996). Clinical comparison of three labeled-antibody immunoassays of free triiodothyronine. *Clinical Chemistry*, 42(6), 933–941.
52. Iwahara, K., Tanabe, C., & Maekawa, M. (2006). Dipyrone (Metamizole) Metabolites Interfere with HPLC Analysis of Plasma Catecholamines but Not with the Determination of Urinary Catecholamines. *Clinical Chemistry*, 52(9), 1827–1828.
53. Després, N., & Grant, A. M. (1998). Antibody interference in thyroid assays: A potential for clinical misinformation. *Clinical Chemistry*, 44(3), 440–454.
54. John, R., Henley, R., & Shankland, D. (1990). Concentrations of free thyroxine and free triiodothyronine in serum of patients with thyroxine- and triiodothyronine-binding autoantibodies. *Clinical Chemistry*, 36(3), 470–473.



## Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.