

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2015

Thèse N° 017/15

LA MALADIE DE BASEDOW CHEZ L'ENFANT

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/01/2015

PAR

Mme. BOURAMDANE SANAA

Née le 08 Août 1987 à Imouzzer

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Thyroïde - Enfant - Hyperthyroïdie - Goitre - Exophtalmie - Graves'disease
Antithyroïdiens de synthèse

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
Mme. ABOURAZZAK SANA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Pédiatrie	
M. ATMANI SAMIR.....	JUGES
Professeur de Pédiatrie	
Mme. CHAOUKI SANA.....	
Professeur de Pédiatrie	
Mme. ISMAILI ALAOUI NADIA.....	
Professeur agrégé en Médecine nucléaire	

SOMMAIRE

Introduction.....	6
Matériel et méthodes.....	8
I. Type d'étude.....	9
II. Population étudiée	9
1. Critères d'inclusion	9
2. Critères d'exclusion	9
III. Recueil des données.....	9
IV. Observations.....	10
Résultats	34
I. Epidémiologie.....	35
1. Sexe	35
2. Age	35
3. Origine géographique	36
II. Antécédents	36
1. Personnels	36
2. Familiaux.....	37
III. Données cliniques	37
1. Motif de consultation.....	37
2. Délai de consultation	37
3. Etude clinique.....	37
IV. Données paracliniques.....	39
1. Biologie	39
2. Radiologie	40
V. Prise en charge thérapeutique.....	40
1. Les ATS	40

2. Les β -bloquants	40
3. La levothyroxine	41
VI. Evolution	41
Discussion	42
I. Histoire.....	43
II. Pathogénie	46
III. Epidémiologie	48
1. Incidence	48
2. Age	48
3. Sexe.....	49
IV. Antécédents.....	49
1. Personnels	49
2. Familiaux	50
V. Données cliniques.....	50
1. Phase de début	50
2. Motif de consultation	51
3. Etude clinique	51
VI. Données paracliniques	57
1. Biologie.....	57
2. Radiologie.....	61
VII. Diagnostic positif.....	63
VIII. Diagnostic différentiel.....	63
1. Devant la thyrotoxicose.....	63
2. Devant l'exophtalmie	64
IX. Traitement.....	65
1. Les moyens	65

2. La conduite du traitement	68
X. Evolution	70
1. Evolution à court terme	70
2. Evolution à long terme	70
3. Taux de rémission.....	71
4. Facteurs prédictifs de rechute.....	71
5. Qualité de vie.....	75
Conclusion	76
Résumé	79
Annexes	83
Bibliographie	86

ABREVIATIONS

AC	: Anticorps
ADP	: Adénopathie (s)
ARTSH	: Anticorps anti-récepteurs à la TSH
ATCD	: Antécédent (s)
ATS	: Antithyroïdiens de synthèse
Bpm	: battements par minute
CNC	: Conjonctives normocolorées
Cpm	: cycles par minute
CVC	: Circulation veineuse collatérale
DS	: déviation standard
ECG	: Electrocardiogramme
FAF	: Femme au foyer
FC	: Fréquence cardiaque
FR	: Fréquence respiratoire
GOT	: Transaminase glutamino-oxalacétique
GPT	: Transaminase glutamique pyruvique
IGF	: Insulin-like Growth Factor
LATS	: Long acting thyroid stimulator
LT3	: fraction libre de T3
LT4	: fraction libre de T4
μUI/ml	: Micro-unité par millilitre
MV	: murmures vésiculaires

NFS : numération formule sanguine
ng/l : Nanogramme par litre
OGE : Organes génitaux externes
PC : Périmètre crânien
PEC : Prise en charge
Pmol/l : picamol par litre
T3 : Tri-iodo-thyronine
T4 : Tétrai-iodo-thyronine= Thyroxine
TA : Tension artérielle
TG : Thyroglobuline
TNF : Tumor Necrosis Factor
TPO : Thyroperoxydase
TRH : Thyrotropin releasing hormone
TSI : Thyroid stimulating immunoglobulin
TSH : Thyréostimuline hypophysaire
UI/l : Unité par litre
VV : Vibrations vocales

INTRODUCTION

L'hyperthyroïdie est une maladie rare et sévère chez l'enfant avec prédominance féminine nette. Elle est due le plus souvent à la maladie de BASEDOW, maladie auto-immune qui résulte de la stimulation du récepteur thyroïdien par des auto-anticorps. La majorité des patients sont traités médicalement par des antithyroïdiens de synthèse. La rémission prolongée de la maladie est moins fréquente que chez l'adulte puisqu'elle survient chez seulement 30 % des enfants traités. La thyroïdectomie subtotale ou le traitement par iode radioactif sont les deux alternatives thérapeutiques.

Toutefois, la prise en charge adéquate de cette maladie reste un sujet de controverse en endocrinologie pédiatrique et la durée optimale du traitement médical pour induire une rémission de la maladie, reste à définir (1) (2). L'identification de facteurs prédictifs de la rechute pourrait améliorer la prise en charge des enfants en déterminant ceux pour lesquels un traitement médical prolongé ou un traitement radical précoce serait nécessaire.

Vue la pénurie des études à propos de cette entité chez l'enfant, on va essayer dans notre travail d'aboutir à une meilleure vision sur les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques et radiologiques de cette maladie, de définir ses modalités thérapeutiques, d'exposer ses difficultés de suivi et son évolution imprévisible, ainsi que d'éclaircir les perspectives d'avenir concernant sa prise en charge.

Pour cela, on a exploité les dossiers des 4 enfants suivis pour maladie de BASEDOW en consultation d'endocrinologie pédiatrique au CHU HASSAN II FES sur une période de six ans, allant du septembre 2008 à octobre 2014.

MATERIEL ET METHODES

I. Type et lieu d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive qui a concerné quatre enfants des deux sexes, suivis en consultation d'endocrinologie pédiatrique au CHU HASSAN II de FES, colligés sur une période de six ans, allant du septembre 2008 à octobre 2014.

II. Population étudiée :

1. Critères d'inclusion

Notre série est constituée des patients âgés de moins de 18 ans, chez qui on a posé le diagnostic de maladie de BASEDOW sur des critères cliniques, biologiques et radiologiques.

2. Critères d'exclusion

On a exclu tous les malades ayant une hyperthyroïdie d'étiologie autre que la maladie de BASEDOW.

III. Recueil des données

Sur nos observations, on a précisé :

- Les caractéristiques sociodémographiques des malades : âge, sexe, origine géographique.
- Le motif de consultation.
- Les principaux antécédents personnels et familiaux : pathologie thyroïdienne et auto-immune.
- Paramètres cliniques.
- Les différentes investigations réalisées : biologiques et radiologiques.
- L'approche thérapeutique et l'aspect évolutif.

IV. Observations :

❖ Observation N°1 :

IDENTITE :

Il s'agit de l'enfant K.M., garçon âgé de sept ans, cadet d'une fratrie de cinq, issu d'un mariage consanguin, d'une mère âgée de 45 ans, FAF, et d'un père âgé de 52 ans, décédé, originaire et habitant MISSOUR, non mutualiste.

MOTIF DE CONSULTATION : Exophtalmie

ATCD :

- ATCD personnels :

- Grossesse : non suivie, de déroulement apparemment normal, menée à terme.
- Accouchement par voie basse à domicile.
- Poids à la naissance : eutrophique.
- Période néonatale : sans particularités.
- Développement psychomoteur : tenue de la tête à trois mois, position assise à six mois, marche à un an.
- Vacciné selon le PNI.
- Allaitement : maternel pendant deux ans.
- Diversification à l'âge de cinq mois.
- Pas d'ATCD pathologiques particuliers.

- ATCD familiaux :

- Absence de pathologie auto-immune familiale.
- Père décédé il y'a deux ans de cause imprécise.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Remonte à deux mois avant son admission par l'apparition de tremblements des extrémités avec une nervosité, sans autres signes associés notamment pas de diarrhée, d'hypersudation, de thermophobie ou de polyphagie. Le tableau clinique s'est compliqué par l'installation d'une exophtalmie bilatérale. Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'amaigrissement non chiffré.

EXAMEN CLINIQUE :

- **Examen général** : patient conscient, CNC, apyrétique, FC=120bpm, FR=16cpm, poids à 21Kg (-1DS), taille à 123cm (M), exophtalmie bilatérale, asymétrique, sans signes inflammatoires avec une rétraction de la paupière supérieure.
- **Examen cervical** : tuméfaction cervicale antérieure, mobile à la déglutition, à surface lisse et régulière, sans nodules palpables mesurant approximativement 5cm/3cm, absence d'ADP cervicales.
- **Examen cardio vasculaire** : pouls périphériques présents et symétriques, B1 B2 bien perçus, systole et diastole libres.
- **Examen pleuro pulmonaire** : thorax de morphologie normale, VV bien transmises, MV bien perçues, pas de râles.
- **Examen abdominal** : abdomen souple, qui respire normalement, pas d'hépatosplénomégalie, pas de masse palpable.
- **Examen des aires ganglionnaires** : libres.
- **Examen neurologique** : patient conscient, pas de déficit sensitivomoteur.
- **Examen cutané** : sans particularités.
- **Examen des articulations** : libres.
- **Examen des OGE** : type masculin.

CONCLUSION CLINIQUE :

Il s'agit d'un garçon âgé de sept ans, ayant comme ATCD un père décédé il y'a deux ans, qui présente une exophtalmie avec tremblement et nervosité, chez qui l'examen clinique a objectivé une tachycardie, une exophtalmie bilatérale asymétrique et une glande thyroïde augmentée de volume à surface régulière.

DIAGNOSTICS A EVOQUER :

- Une maladie de BASEDOW : les signes d'hyperthyroïdie, l'exophtalmie et la thyroïde augmentée de volume.
- Goitre thyroïdien hyper sécrétant : goitre multi nodulaire toxique, adénome toxique.
- Thyroïdite.

EXAMENS PARACLINIQUES :

Examens biologiques :

- TSHus=0,04 μ UI/ml (VN 0,35-4,94)
- LT4=24,1 pmol/l (VN 10-19,4)
- ARTSH=20,4UI/l (VN<1.75)
- Bilan pré-thérapeutique :
 - NFS: HB=12g/dl, VGM=85fL, CCMH=35g/dl, GB=5430/ μ l, PNN=3250/ μ l, Plq=240000/ μ l.
 - Bilan hépatique : GOT=21UI/l, GPT=20UI/l.

Examens radiologiques :

- ⇒ Echographie cervicale : une hypertrophie thyroïdienne, homogène, diffuse, le lobe droit mesure 2/1,77cm et le lobe gauche mesure 1,83/1,80cm, hyper vascularisée, sans nodules individualisables, évoquant une maladie de BASEDOW.

CONCLUSION :

Au total, il s'agit d'un enfant âgé de sept ans, qui présente une exophtalmie, des signes d'hyperthyroïdie cliniques et biologiques avec des AC anti récepteurs à la TSH positifs, et chez qui l'échographie a objectivé une hypertrophie thyroïdienne, homogène, diffuse et hyper vascularisée.

⇒ Devant le tableau clinique, biologique et radiologique on a retenu le diagnostic de la maladie de BASEDOW.

CAT THERAPEUTIQUE :

Le patient a été mis sous DIMAZOL®10mg (CARBIMAZOL) pour freinage de la sécrétion des hormones thyroïdiennes 1mg/kg/jour en deux prises par jour et AVLOCARDYL®10mg (β-bloquant : PROPRANOLOL) pour diminuer la fréquence cardiaque 0,5mg/kg/jour en deux prises par jour.

EVOLUTION :

L'évolution a été marquée par une nette régression des signes cliniques et biologiques, le patient a été déclaré sortant sous DIMAZOL®10mg 1 comprimé deux fois par jour et AVLOCARDYL® ½ comprimé deux fois par jour.

SUIVI :(voir tableau I)

On a obtenu l'euthyroïdie, mais le patient a été perdu de vue à cause de conditions sociales (car l'enfant a été gardé par sa tante).

Tableau I : tableau résumant l'évolution du 1^{er} malade

Signes fonctionnels	++	↘	-
Tachycardie	120bpm	93bpm	89bpm
Exophtalmie	++	↘	↘
Volume thyroïde	5cm/ 3cm	5cm/ 3cm	4cm /2cm
LT4 (pmol/l)	24,1	3,2	15,6
TSH (μUI/ml)	0,04	6,4	4,2



LEVOTHYROX®25μg
37,5μg par jour

* VN LT4 : 10–19,4pmol/l

* VN TSHus : 0,35–4,94μUI/ml

❖ Observation N°2

IDENTITE :

Il s'agit de l'enfant K. A., fille âgée de onze ans, neuvième d'une fratrie de dix, issue d'un mariage non consanguin, d'une mère âgée de 40 ans, FAF et d'un père âgé de 50 ans, fellah de profession, originaire de TAOUNAT et habitant FES, de bas niveau socio-économique, non mutualiste.

MOTIF D'HOSPITALISATION : Tuméfaction cervicale

ATCD :

- ATCD personnels :

- Grossesse : suivie au centre de santé, de déroulement apparemment normal.
- Accouchement par voie basse à domicile.
- Poids à la naissance : eutrophique.
- Période néonatale sans particularités.
- Développement psychomoteur normal.
- Vaccinée selon le PNI.
- Allaitement maternel pendant un an.
- Diversification à l'âge de quatre mois.
- Scolarisée en 5^{ème} année primaire.
- Pas d'ATCD pathologiques particuliers.

- ATCD familiaux :

- Notion d'AVCI chez le père.
- Diabète type 2 chez l'oncle.
- Pas de goitre dans la famille.
- Pas de notion de pathologie auto-immune familiale.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Remonte à un an par l'apparition d'une tuméfaction cervicale augmentant progressivement de volume, associée à des accès de palpitations avec hypersudation au niveau des mains, sans tremblement, sans troubles de transit ou nervosité, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

EXAMEN CLINIQUE :

- **Examen général** : patiente consciente, en bon état général, CNC, poids à 30Kg (-1 DS), taille à 144cm (M), PC à 50cm, FR à 20cpm, FC à 80bpm, T° à 37°C, TA à 110/60mmHg, pas de dysmorphie, l'examen des globes oculaires n'a pas objectivé d'exophtalmie mais le regard été vif.
- **Examen cervical** : hypertrophie homogène de la glande thyroïde intéressant les deux lobes et l'isthme, mobile à la déglutition, avec une surface lisse et régulière, sans nodules palpables, mesurant approximativement 5cm/5cm, absence d'ADP cervicales.
- **Examen cardio vasculaire** : pouls périphériques présents et symétriques, B1 B2 bien perçus, systole et diastole libres.
- **Examen pleuro pulmonaire** : thorax de morphologie normale, VV bien transmises, MV bien perçues, pas de râles.
- **Examen abdominal** : abdomen souple, qui respire normalement, pas d'hépatosplénomégalie, pas de masse palpable.
- **Examen des aires ganglionnaires** : libres.
- **Examen neurologique** : patiente consciente, pas de déficit sensitivomoteur.
- **Examen cutané** : sans particularités.
- **Examen des articulations** : libres.
- **Stade pubertaire** : développement des seins stade 2 de TANNER, absence de pilosité pubienne et axillaire.

CONCLUSION CLINIQUE :

Il s'agit d'une fille âgée de onze ans, issue d'un mariage non consanguin, ayant comme ATCD un AVCI chez le père et un diabète type 2 chez l'oncle, qui présente depuis un an une tuméfaction cervicale antérieure augmentant progressivement de volume associée à des palpitations et une hypersudation sans autres signes. Chez qui l'examen clinique trouve une patiente consciente, stable sur le plan HD et respiratoire, avec un regard vif et à l'examen cervical une hypertrophie homogène intéressant toute la glande thyroïde, sans nodules palpables.

DIAGNOSTICS A EVOQUER :

- Goitre endémique : la patiente est originaire d'une zone endémique avec signes d'hyperthyroïdie et hypertrophie thyroïdienne ;
- Maladie de BASEDOW : mais pas d'exophtalmie.

EXAMENS PARACLINIQUES :

Examens biologiques :

- TSHus=2,42 μ UI/ml (VN 0,35–4,94)
- LT4=21,48pmol/l (VN 9,6–25,6)
- LT3=11,2pmol/l (VN 2,1–5,84)
- Les AC anti récepteurs à la TSH= 30,4UI/l (VN<1UI/l)
- Les AC anti TPO=0.59UI/ml (<5,61UI/ml)
- Les AC anti TG=1.44UI/ml (<4,11UI/ml)
- Bilan pré-thérapeutique :
 - NFS : HB=13,2g/dl, VGM=79,7 μ 3, CCMH=34,3%, Plq=275000/mm³, GB=7160/ μ l, PNN=3010/ μ l.
 - Bilan hépatique : GOT=20UI/l, GPT=15UI/l.

Examens radiologiques :

- ⇒ Echographie cervicale : la glande thyroïde est homogène, augmentée de taille, très vascularisée, sans nodule visible avec lobe droit à 2,4/2,8cm et lobe gauche à 2,2/3cm évoquant en premier la maladie de BASEDOW.
- ⇒ Radiographie du poignet : l'âge osseux correspond à l'âge chronologique.

CONCLUSION :

Il s'agit d'une enfant âgé de onze ans, qui présente une hypertrophie thyroïdienne évoluant depuis un an avec des signes d'hyperthyroïdie, chez qui le bilan para clinique confirme la maladie de BASEDOW.

CAT THERAPEUTIQUE :

La patiente a été mise sous : DIMAZOL®10mg (CARBIMAZOL) pour freinage de la sécrétion des hormones thyroïdiennes 1mg/kg/jour en trois prises par jour et AVLOCARDYL®10mg (β-bloquant : PROPRANOLOL) pour diminuer la fréquence cardiaque 0,5mg/kg/jour en trois prises puis déclarée sortante.

EVOLUTION

L'évolution était marquée par une nette régression des signes cliniques, la patiente était sortie sous DIMAZOL®10mg 1 comprimé trois fois par jour et AVLOCARDYL®10mg ¼ comprimé trois fois par jour.

SUIVI :(voir tableau II)

Tableau II : tableau résumant l'évolution du 2^{ème} malade

Signes fonctionnels	++	diarrhée	diarrhée	diarrhée	diarrhée	diarrhée
Tachycardie	80bpm	77bpm	74bpm	78bpm	-	-
Volume thyroïde (cm)	5/5	5/3	6/4	-	10/3	-
LT3	11,2 pmol/l	10,3 pmol/l	-	-	-	9,16ng/l
LT4	21,48 pmol/l	30pmol/l	-	1,56ng /l	1,75ng/l	1,93ng/l
TSH (µUI/l)	2,42	-	-	20,83	10,19	6,74
NFS	Normale	-	-	-	Normale	-
GOT/GPT (UI/l)	20/15	-	-	-	26/13	-

↑

DIMAZOL®
40mg par jour

↑

DIMAZOL® LEVOTHYROX®
30mg par jour 50µg par jour

+

DIMAZOL®
30mg par jour

*VN LT4: 0,7-1,48ng/l (9,6-25,6pmol/l)

*VN LT3: 1,71-3,71ng/l (2,1-5,84pmol/l)

*VN TSH : 0,35-4,94µUI/l

La patiente avait bénéficié d'une échographie cervicale vue l'augmentation en volume de son goitre qui a objectivé un goitre hétéro nodulaire avec un lobe droit qui mesure 6,12/4cm et un lobe gauche qui mesure 7,4/4,13cm (voir figure1)

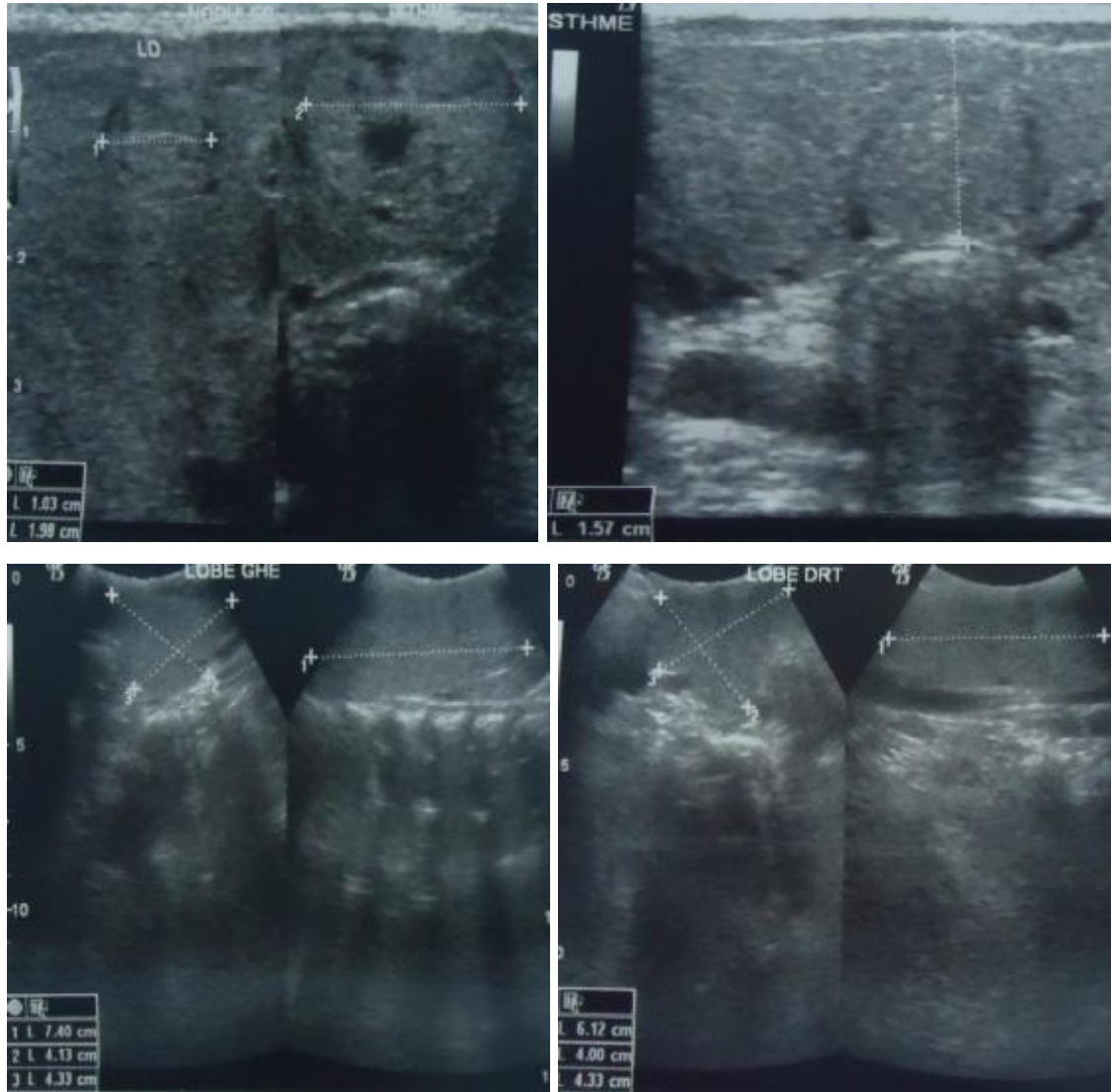


Figure 1 : images échographique montrant l'hypertrophie thyroïdienne et la présence de nodules

Vue la mauvaise observance thérapeutique et le goitre qui est devenu hétéro nodulaire, la malade a été adressée au service de chirurgie pour discuter une éventuelle thyroïdectomie.

❖ Observation N°3

IDENTITE :

Il s'agit de l'enfant A. L., fille âgée de sept ans, l'aînée d'une fratrie de deux, issue d'un mariage non consanguin, d'une mère âgée de 44ans, infirmière de profession et d'un père âgé de 44 ans, technicien, originaire et habitant FES, mutualiste.

MOTIF D'HOSPITALISATION : Tuméfaction cervicale

ATCD :

- ATCD personnels :

- Grossesse : suivie, de déroulement apparemment normal, menée à terme.
- Accouchement par voie basse médicalisé.
- Poids à la naissance : 3Kg300.
- Période néonatale : Apgar à 8/10 puis 10/10.
- Développement psychomoteur : tenue de la tête à trois mois, position assise à sept mois, marche à deux ans.
- Vaccinée selon le PNI.
- Allaitement : mixte dès la naissance.
- Diversification à l'âge de quatre mois.
- ATCD pathologiques : trisomie 21, infections respiratoires récidivantes.

- ATCD familiaux :

- Grand-mère maternelle suivie pour goitre sous traitement de supplémentation.
- Pas de pathologie auto-immune connue familiale.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Remonte à un mois avant son admission par la constatation par la maman d'une tuméfaction cervicale associée à une nervosité, un tremblement et des diarrhées

liquidiennes à raison de quatre à cinq selles par jour, le tout évoluant dans un contexte d'amaigrissement non chiffré et d'apyrexie.

EXAMEN CLINIQUE :

- **Examen général** : la patiente est en assez bon état général, poids à 18Kg (-1DS), taille à 115cm (-1DS), PC à 49cm, FC à 130bpm, FR à 30cpm, apyrétique à 37,4°C, TA à 130/60mmHg, faciès trisomique, une exophtalmie bilatérale, asymétrique, sans signes inflammatoires, réductible à la pression, paupières supérieures rétractées avec hyperhémie conjonctivale.
- **Examen cervical** : glande thyroïde augmentée de volume, mesurant environ 5cm/3cm, consistance élastique, surface régulière, mobile à la déglutition, pas de CVC ni de signes inflammatoires ni de thrill à l'auscultation, absence d'ADP cervicales et de signes de compression ;
- **Examen cardio vasculaire** : pouls bondissants, B1 B2 bien perçus, systole diastole libres.
- **Examen pleuro pulmonaire** : thorax de morphologie normale, VV bien transmises, MV bien perçues, présence de quelques râles ronflants.
- **Examen abdominal** : abdomen souple, qui respire normalement, pas d'hépatosplénomégalie, pas de masse palpable.
- **Examen des aires ganglionnaires** : libres.
- **Examen neurologique** : pas de déficit sensitivomoteur, tremblements fins et réguliers des extrémités.
- **Examen cutané** : hypersudation.
- **Examen des articulations** : libres.
- **Examen des OGE** : sexe féminin.

CONCLUSION CLINIQUE :

C'est une fille âgée de sept ans, ayant comme ATCD une trisomie 21, infections respiratoires à répétition et une grand-mère maternelle suivie pour un goitre, qui présente depuis un mois une tuméfaction cervicale avec signes d'hyperthyroïdie type nervosité, tremblement des extrémités, diarrhée. À l'examen clinique, on a objectivé une tachycardie à 130b/min, une hypertension artérielle, des tremblements fins des extrémités, une exophtalmie bilatérale et une glande thyroïde augmentée de volume.

DIAGNOSTICS A EVOQUER :

- Une maladie de BASEDOW : les signes d'hyperthyroïdie, l'exophtalmie et la thyroïde augmentée de volume.
- Goitre thyroïdien hyper sécrétant : goitre multi nodulaire toxique, adénome toxique.
- Thyroïdite.

EXAMENS PARACLINIQUES :

Examens biologiques :

- TSHus=0,001 μ UI/ml (VN 0,35-4,94)
- LT4=4pmol/l (VN 8,6-25)
- LT3>39pmol/l (VN 3-8,5)
- AC anti TPO= 1000 (VN<5,61UI/ml)
- AC anti récepteur à la TSH=28.3UI/l (VN<1UI/l)
- Bilan pré-thérapeutique :
 - NFS : HB=11,2g/dl, VGM=74,2 μ 3, CCMH=32,4%, PLQ=230000/mm³, PNN=4450/ μ l
 - Bilan hépatique : GOT=10UI/l, GPT=15UI/l

Examens radiologiques :

- Echographie cervicale : hypertrophie modérée globale de l'ensemble de la glande thyroïde qui est homogène, sans image nodulaire, avec un lobe droit mesurant 1,88/1,7cm et un lobe gauche mesurant 2,1/1,8cm, petite ADP de 0,8cm au niveau de la région jugulo carotidienne gauche.
- Radiographie du poignet pour détermination de l'âge osseux : l'âge osseux estimé à sept ans selon Greulich et Pyle, compatible avec l'âge chronologique.
- Scintigraphie thyroïdienne : normale.

Explorations fonctionnelle :

Holter TA : normal.

CONCLUSION :

Il s'agit d'une patiente âgée de sept ans, trisomique 21, admise pour PEC d'une tuméfaction cervicale avec des signes d'hyperthyroïdie clinique et biologique, des AC anti récepteurs à la TSH positifs et à l'échographie cervicale une hypertrophie modérée globale de l'ensemble de la glande thyroïde sans image nodulaire.

⇒ Devant le tableau clinique, biologique et radiologique on a retenu le diagnostic de la maladie de BASEDOW.

CAT THERAPEUTIQUE :

Maladie de BASEDOW confirmée chez notre patiente donc on l'a mis sous DIMAZOL®10mg (CARBIMAZOL) pour freinage de la sécrétion des hormones thyroïdiennes 1mg/kg/jour en deux prises par jour et AVLOCARDYL®10mg (β-bloquant : PROPRANOLOL) pour diminuer la fréquence cardiaque, 0,5mg/kg/jour en deux prises par jour.

❖ Observation N°4

IDENTITE :

Il s'agit de l'enfant M. A., fille âgée de six ans, l'aînée d'une fratrie de deux, issue d'un mariage consanguin premier degré, d'une mère âgée de 35 ans, FAF et d'un père âgé de 37 ans, peintre, originaire de BELAKSIRI et habitant MEKNES, bénéficiaire du RAMED.

MOTIF DE CONSULTATION : Exophtalmie

ATCD :

- ATCD personnels :

- Grossesse : suivie, de déroulement apparemment normal, menée à terme.
- Accouchement par voie basse médicalisé.
- Poids à la naissance : eutrophique.
- Période néonatale : sans particularités.
- Développement psychomoteur : tenue de la tête à trois mois, position assise à six mois, marche à un an.
- Vaccinée selon le PNI.
- Allaitement : maternel pendant seize mois.
- Diversification à l'âge de huit mois.
- Pas d'ATCD pathologiques particuliers.

- ATCD familiaux :

- Grand-père paternel suivi pour goitre et diabète type 2.
- Grand-mère maternel suivie pour goitre et diabète type 2.
- Absence de pathologie auto immune familiale.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Remonte à trois mois par l'installation d'une exophtalmie unilatérale droite d'aggravation progressive sans autres signes associés, notamment pas de palpitations, d'hypersudation, de diarrhée, de tremblement ou de nervosité, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général, ceci a motivé la famille à consulter chez un ophtalmologue qui nous l'a adressé pour PEC.

EXAMEN CLINIQUE :

- **Examen général** : patiente consciente, CNC, apyrétique, FC=66bpm, FR=16cpm, poids à 15Kg (-1DS), taille à 114cm (M), exophtalmie unilatérale droite, sans signes inflammatoires, réductible à la pression avec une paupière supérieure infiltrée et rétractée (voir figure 2 et 3).



Figure 2 : l'exophtalmie vue de face



Figure 3 : L'exophtalmie vue de profil

- **Examen cervical** : tuméfaction cervicale antérieure, mobile à la déglutition, à surface lisse, mesurant approximativement 6cm/4cm, sans signes inflammatoires ni compressifs, absence d'ADP cervicales (voir figure 4 et 5).



Figure 4 : L'hypertrophie thyroïdienne vue de face



Figure 5 : L'hypertrophie thyroïdienne vue de profil

- **Examen cardio vasculaire** : pouls périphériques présents et symétriques, B1 B2 bien perçus, systole et diastole libres.
- **Examen pleuro pulmonaire** : thorax de morphologie normale, VV bien transmises, MV bien perçues, pas de râles.

- **Examen abdominal** : abdomen souple, qui respire normalement, pas d'hépatosplénomégalie, pas de masse palpable.
- **Examen des aires ganglionnaires** : libres.
- **Examen neurologique** : patiente consciente, pas de déficit sensitivomoteur.
- **Examen cutané** : sans particularités.
- **Examen des articulations** : libres.
- **Examen des OGE** : type féminin.

CONCLUSION CLINIQUE :

Il s'agit d'une patiente âgée de six ans, ayant comme ATCD deux grands-pères suivis pour goitre et diabète type 2, qui consulte pour une exophtalmie unilatérale droite sans autres signes associés avec à l'examen clinique une thyroïde tuméfiée et une exophtalmie unilatérale droite.

DIAGNOSTICS A EVOQUER :

- Maladie de BASEDOW : ATCD de goitre dans la famille, exophtalmie et l'hypertrophie thyroïdienne.
- Thyroïdite.
- Cause tumorale orbitaire : rhabdomyosarcome, neuroblastome, histiocytose.

EXAMENS PARACLINIQUES :

Examens biologiques :

- TSHus=0,003μUI/ml (VN 0,6-6)
- LT4=28,9pmol/l (VN 12-23)
- AC anti TPO>2000UI/ml (VN<5,61)
- AC anti TG=6377.21UI/ml (VN<4,11)
- AC anti R TSH=15.78UI/l(VN<1.75)

- Bilan pré-thérapeutique :

- NFS : HB=11,9g/dl, VGM=85fL, CCMH=34,8g/dl, GB=4150/ μ l, PNN=2129/ μ l, Plq=340000/ μ l
- Bilan hépatique : GOT=20UI/l, GPT=13UI/l

Examens radiologiques :

⇒ Echographie cervicale : goitre hétérogène sans nodule échographiquement individualisable, le lobe droit mesure 1,89/1,81cm et le lobe gauche mesure 1,89/1,85cm, hyper vasculaire, évoquant soit une thyroïdite soit une maladie de BASEDOW (voir figures 6 et 7).

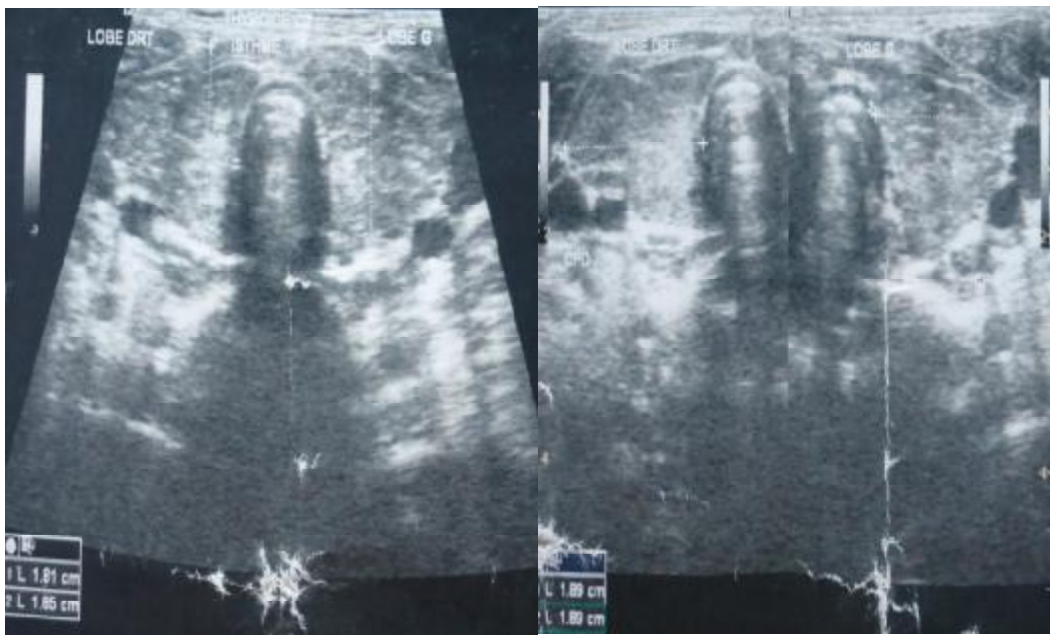


Figure 6 : images échographiques montrant l'hypertrophie thyroïdienne

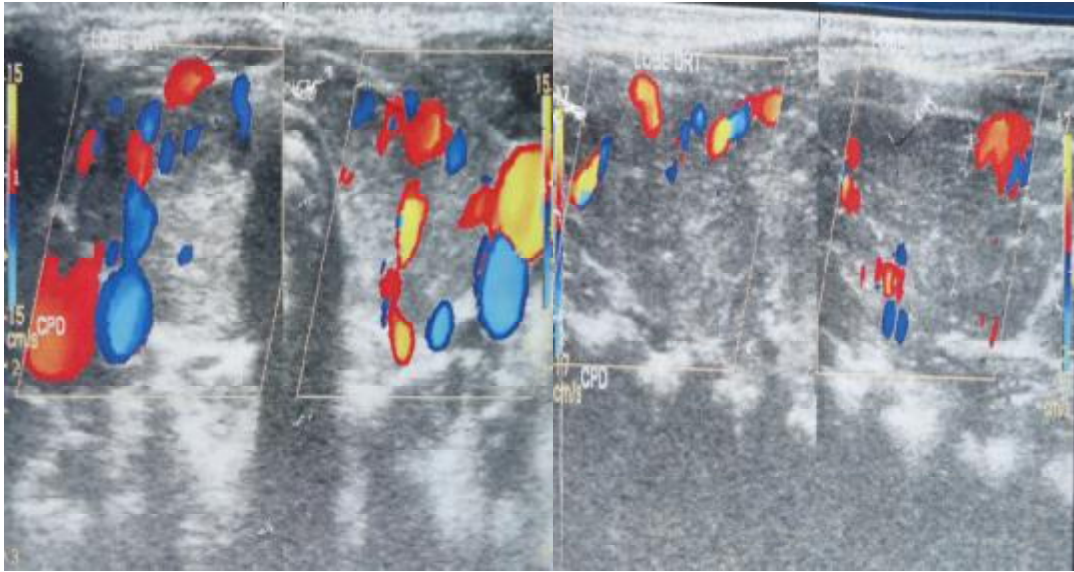


Figure 7 : l'hypervascularisation de la glande thyroïde au doppler couleur

CONCLUSION :

Au total, c'est une fille âgée de six ans, qui consulte pour une exophtalmie unilatérale droite sans autres signes associés avec à l'examen clinique une glande thyroïde tuméfiée, et chez qui le bilan biologique objective une hyperthyroïdie avec des ARTSH, AC anti TPO et anti TG positifs et à l'échographie un goitre hétérogène sans nodule échographiquement individualisable, hyper vasculaire.

⇒ Donc devant le tableau clinique, biologique et radiologique on a retenu le diagnostic de la maladie de BASEDOW.

CAT THERAPEUTIQUE :

La patiente a été mise sous DIMAZOL® 10mg (CARBIMAZOL) pour freinage de la sécrétion des hormones thyroïdiennes 1mg/kg/jour en trois prises par jour soit ½ comprimé trois fois par jour.

Suivi :(voir tableau IV)

Tableau IV : tableau résumant l'évolution du 4^{ème} malade

Signes fonctionnels	-	-	-	-	-
Exophtalmie	++	++	+	++	++
Volume thyroïde (cm)	6/4	5/3	5/3	4/3	4/3
LT4	28,9pmol/l	3ng/l	0,82ng/l	1,44ng/l	1,3ng/l
TSH (μUI/ml)	0,003	100	61,01	0,305	0,8
GB et PNN (/μl)	-	-	GB=3310 PNN=1650	GB=2210 PNN=650	GB=4200 PNN=1800



LEVOTHYROX®

37,5μg par jour

+

DIMAZOL®

5mg par jour

*VN TSHus: 0,35–4,94μUI/ml

*VN LT4: 0,7–1,48ng/l

Tableau V : tableau récapitulatif des 04 observations

Age	Sexe	Origine	Motif de consultation	ATCD	Signes cliniques	LT3 Pmol/l	LT4 Pmol/l	TSH μ UI/ml	ARTSH UI/l	Echographie cervicale
7ans	M	Urbaine	Exophtalmie	Consanguinité	Exophtalmie, tremblements, nervosité, amaigrissement, tachycardie, tuméfaction cervicale.	-	24,1	0,04	20,4	Hypertrophie thyroïdienne diffuse, homogène, hyper vasculaire, sans nodules.
11ans	F	Urbaine	Tuméfaction cervicale	AVCI père	Palpitation, hypersudation, tuméfaction cervicale, tachycardie.	11,2	21,48	2,42	30,4	Hypertrophie thyroïdienne diffuse, homogène, hyper vasculaire, sans nodules.
7ans	F	Urbaine	Tuméfaction cervicale	Goitre chez la grand-mère	Nervosité, tremblements, diarrhées, exophtalmie, tuméfaction cervicale, tachycardie, hypertension.	39	4	0,001	28,3	Hypertrophie thyroïdienne diffuse, homogène, hyper vasculaire, sans nodules.
6ans	F	Urbaine	Exophtalmie unilatérale droite	Consanguinité Deux grands-pères suivis pour goitre	Exophtalmie, tuméfaction cervicale.	-	28,9	0,003	15,78	Hypertrophie thyroïdienne diffuse, hétérogène, hyper vasculaire, sans nodules.

RESULTATS

I. Epidémiologie

1. Le sexe

La prédominance féminine était nette avec 3♀ contre 1♂ (voir figure 8) ;

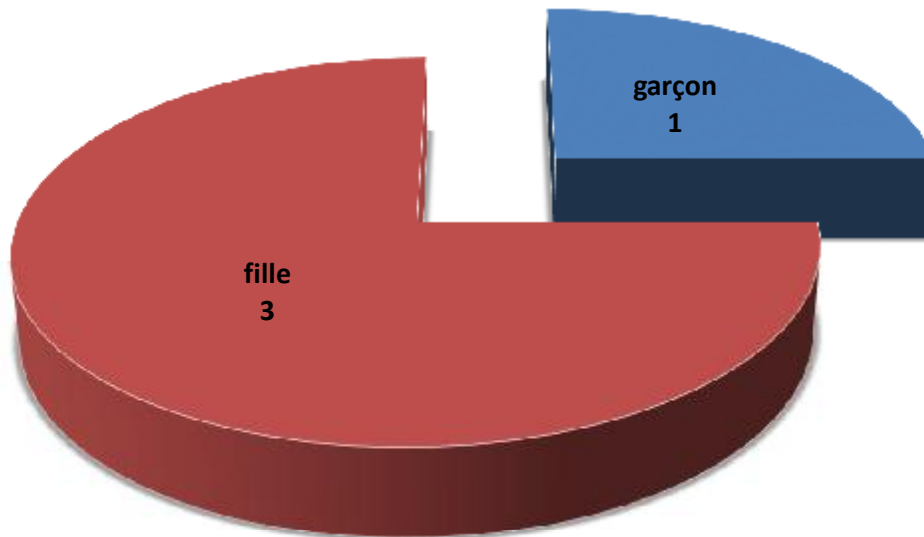


Figure 8 : Répartition des patients selon le sexe

2. L'âge

Nos patients avaient un âge moyen de 7 ans et 9 mois, avec des extrêmes d'âge entre 6 et 11 ans (voir figure 9).

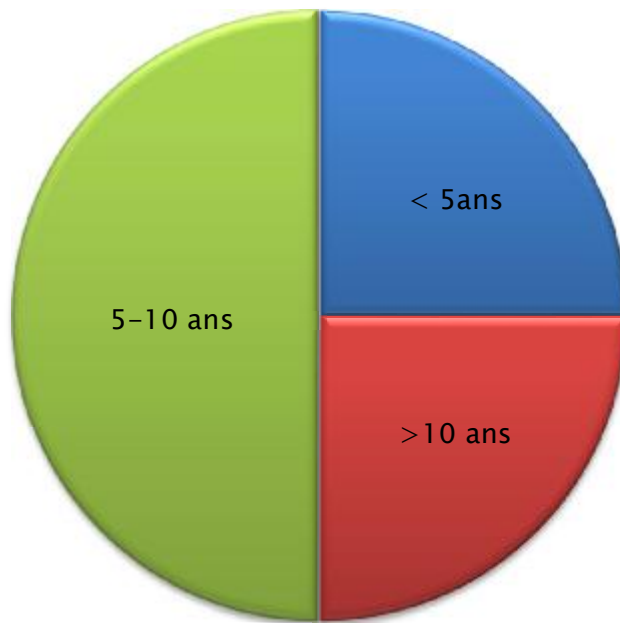


Figure 9 : Répartition des patients selon l'âge

3. L'origine géographique

Tous nos patients étaient d'origine urbaine, deux de la région fès-boulmane, une de la région de Gharb-Chrarda-Beni Hssen et l'autre de la région taza-el hoceima-taounat.

II. Les antécédents :

1. Personnels

Comme ATCD, on avait patiente qui avait une trisomie 21, par ailleurs pas de pathologie auto-immune connue chez nos malades.

2. Familiaux

- Deux patients étaient issus d'un mariage consanguin.
- La notion de goitre dans la famille était retrouvée chez deux de nos patients.
- Pas de pathologie auto-immune connue dans la famille.

III. Les données cliniques

1. Motif de consultation

Deux patients ont consulté pour tuméfaction cervicale, tandis que les deux autres pour exophtalmie.

2. Délai de consultation

Le délai de consultation, défini comme l'intervalle séparant le début des premiers signes cliniques et la consultation, dans notre série ce délai variait entre 2 mois et un an, avec une moyenne de 4,5 mois.

3. Etude clinique (voir figure 10)

a) Exophtalmie : trois de nos patients avaient une exophtalmie, bilatérale, chez deux d'entre eux et unilatérale chez la troisième, réductible à la pression, avec rétraction de la paupière supérieure sans signes inflammatoires. Chez la troisième malade, l'exophtalmie était remplacée par un regard vif.

b) Tuméfaction cervicale : elle était observée chez tous nos malades, de taille variable, diffuse, homogène, élastique, mobile à la déglutition, non compressive et sans adénopathies cervicales.

c) Les signes de thyrotoxicose :

- L'amaigrissement : était rapporté par trois malades.
- Les tremblements et la nervosité : étaient rapportés par deux malades.
- L'hypersudation, les diarrhées et les palpitations étaient retrouvées chez un seul patient.
- La tachycardie est objectivée chez deux malades tandis que l'hypertension artérielle n'était retrouvée que chez un seul patient.

d) Taille

Trois de nos patients avaient une taille à la moyenne contre une qui avait une taille à $-1DS$, ceci a donné une taille moyenne à $-0,25DS$.

e) Poids

Tous nos malades avaient un poids à $-1DS$.

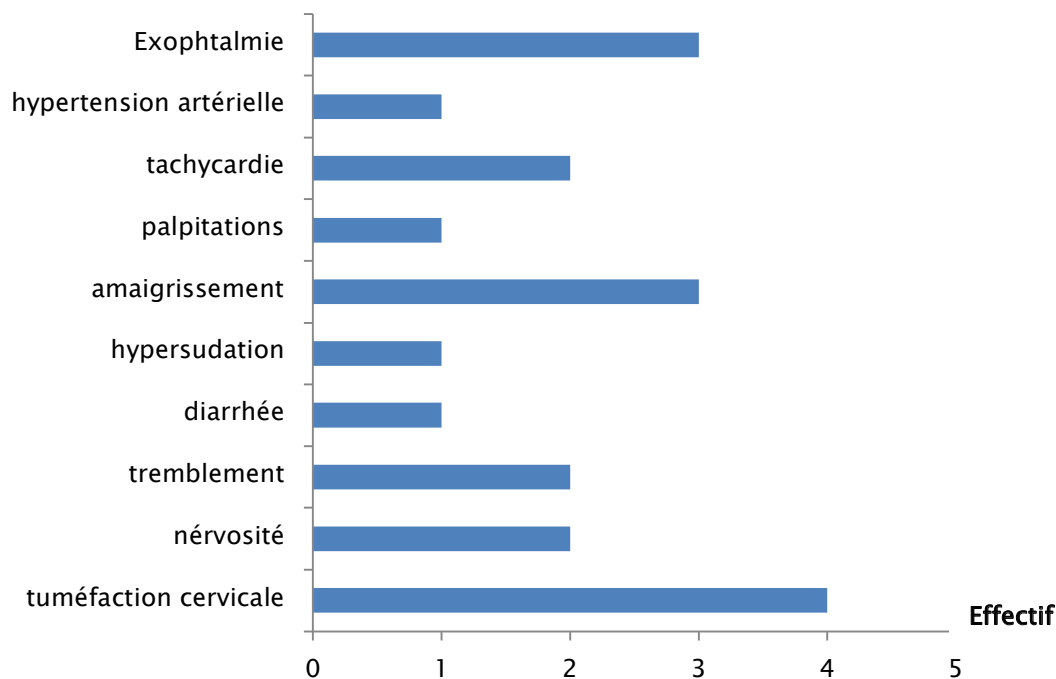


Figure 10 : Répartition des cas selon les signes cliniques

IV. Les données paracliniques

1. Biologie

a) Bilan thyroïdien

Tous nos patients avaient un bilan thyroïdien perturbé

- Dosage de la LT4 : Eté effectué chez tous nos patients, été élevé chez 3 malades, la valeur moyenne était de 19,62pmol/l avec des extrêmes entre 4 et 28,9pmol/l.
- Dosage de la LT3 : Etait réalisé chez deux patientes seulement, revenant élevé chez les deux, le résultat était >30ng/l (46pmol/l) chez la première et à 11,2pmol/l chez la deuxième.
- Dosage de la TSHus : Il a été effectué chez tous nos patients, la TSH était freinée chez tous nos malades, avec une valeur qui variait entre 0,001 et 2,42 (valeur normale étant comprise approximativement entre 0,6–6µUI/ml) et une moyenne de 0,616µUI/ml.
- Dosage des ARTSH : Etait fait chez tous nos patients, le résultat était toujours positif, avec des valeurs qui variaient entre 15,72 et 30,4UI/l (valeur négative si <1,75UI/l) et une moyenne de 23,51UI/l.
- Dosage des AC anti TPO : Eté effectué chez 3 malades, revenant positifs chez deux d'entre elles, avec une moyenne de 1000,19UI/l et des extrêmes entre 0,59 et >2000.
- Dosage des AC anti TG : Eté réalisé chez deux malades uniquement, le résultat été positif chez une seule malade.

b) Autres :

- La NFS : était faite chez tous les malades, revenant normale.
- Le bilan hépatiques était également fait chez tous les patients, revenant sans anomalies.

2. Radiologie

a) L'échographie cervicale : réalisée de manière systématique chez tous nos malades, permettant d'apprécier la taille de la thyroïde, son homogénéité, la vascularisation et la présence ou non de nodules (voir tableau VI).

Tableau VI : les différentes caractéristiques de la thyroïde à l'échographie cervicale

Données échographiques	1 ^{er} malade	2 ^{ème} malade	3 ^{ème} malade	4 ^{ème} malade
Taille : Lobe droit	2/1,77cm	2,4/2,8cm	1,88/1,7cm	1,81/1,89cm
Lobe gauche	1,83 /1,80cm	2,2/3cm	2,1/1,8cm	1,85/1,89cm
Homogénéité	Homogène	Homogène	Homogènes	Hétérogène
vascularisation	Hypervasculaire	Hypervasculaire	-	Hypervasculaire
Présence de nodules	Non	non	non	non

b) L'âge osseux : était fait chez deux malades, revenant compatible avec leur âge chronologique.

c) La scintigraphie thyroïde : était faite chez une seule patiente, revenant normale.

V. Prise en charge thérapeutique

1. Les anti thyroïdiens de synthèse : Tous nos patients étaient mis sous CARBIMAZOL pour freiner la sécrétion des hormones thyroïdiennes, la posologie était de 1 mg/kg/jour.

2. Les β -bloquants : le PROPRANOLOL était utilisé chez les trois malades qui présentaient une tachycardie à l'examen clinique afin de ralentir la fréquence cardiaque avec une dose moyenne de 0,5mg/kg/jour, arrêté après une durée moyenne de 50 jours avec des extrêmes allant de 30 à 60 jours.

3. **LEVOTHYROXINE** : les ATS étaient responsables d'une hypothyroïdie chez tous nos malades, donc une supplémentation s'imposait, la LEVOTHYROXINE était administrée à une dose moyenne de 52,5µg/m²/jour après une durée moyenne du début de traitement par les ATS de 65,7 jours avec des extrêmes entre 30 et 150 jours.

VI. Evolution

L'évolution à court terme était marquée par une régression des signes cliniques et par l'obtention de l'euthyroïdie chez tous nos malades sur une période moyenne de 7,5 mois et des extrêmes allant de 2 à 21 mois.

Une patiente a présenté une pancytopénie, d'où l'arrêt du traitement par les ATS et la surveillance. L'autre patiente a présenté une neutropénie seulement avec bonne évolution.

Un patient était perdu de vue.

On n'a pas pu arrêter le traitement chez aucun patient.

DISCUSSION

I. HISTOIRE

KARL ADOLPH VON BASEDOW (1799–1854) (voir figure 11) est né à Dessau, en Allemagne, Il fait sa médecine à l'université de Halle et exerce en tant que généraliste à Merseburg. Basedow décrit en 1840 l'exophtalmie puis l'ensemble de signes ophtalmiques notés dans certaines hyperthyroïdies (3).

Puis c'est à un médecin irlandais, ROBERT JAMES GRAVES (1797–1853) (voir figure 12), qu'est officiellement attribuée la description, en 1835, de la totalité de cette affection et la « maladie de Graves » est aux anglo-saxons l'équivalent de la « maladie de Basedow » (3).

Si ce sont surtout BASEDOW et GRAVES qui ont laissé leur nom au goitre exophtalmique avec hyperthyroïdie, il faut cependant savoir que, huit cent ans avant Graves, un médecin perse, SAYYID ISMAIL AL JURJANI, avait mentionné l'association goitre- exophtalmie dans un ouvrage intitulé « THESAURUS DU SHAH DE KHWARAZM » (le trésor de KHAWARAZM SHAH) (3).

De même, le tableau clinique de cette affection avait été décrit dans le monde occidental, en 1802, par le chirurgien italien GIUSEPPE FLAJANI (1741–1808), puis en 1825, dans un ouvrage post mortem, par l'anglais CALEB HILLIER PARRY (1755–1822) (3).

La première description chez l'enfant appartient à TROUSSEAU (1860). Ses particularités ont été précisées en France par ZUBER (1900), BARRET (1901) et à l'étranger par de nombreux auteurs à la suite d'HELMOHOLTZ (4).

La pathogénie de l'affection restait incertaine : (4)

✚ L'hypothèse d'une stimulation directe d'origine hypophysaire par l'intermédiaire de la thyroestimuline a été abandonnée depuis que l'on a pu doser la TSH dans le plasma.

- ✚ Par la suite, on a évoqué l'hypothèse d'une déconnexion thyro-hypophysaire avec inhibition du mécanisme du rétrocontrôle au niveau de l'hypothalamus.
- ✚ C'est la découverte du LATS en 1956 par ADAMS et PURVES qui a transformé les conceptions antérieures : Les théories auto-immunitaires ont vu le jour permettant ainsi une meilleure compréhension de la pathogénie de l'affection.

Des traitements variés ont été tour à tour proposés : salicylate de soude, opothérapies diverses (GAUTHIER, DE CHARLES 1885), faradisation (CHARCOT), radiothérapie. L'iode a été très discuté : préconisé par BASEDOW, PIORRY, BOULLAUD, il était déconseillé par GRISOLLE, TROUSSEAU, POTAIN, RENDU, DIEULAFOY (4).

Le traitement a été transformé par la découverte simultanée de plusieurs antithyroïdiens de synthèse en France et aux Etats Unies, et depuis les indications respectives de ces médicaments et de la thyroïdectomie subtotale ont fait l'objet de nombreuses discussions (4).



Figure 11: KARL ADOLPH VON BASEDOW (3)



Figure 12 : ROBERT JAMES GRAVES (3)

II. Pathogénie

La cause de la maladie est mal connue mais on admet actuellement qu'elle serait le résultat d'interactions complexes entre des facteurs génétiques (hérédité), des facteurs de l'environnement et le système immunitaire. L'hyperthyroïdie survient en raison de la production d'anticorps anti-récepteur de la thyroïdostimuline (TSH) qui stimulent la thyroïde induisant la production excessive d'hormones thyroïdiennes. La susceptibilité génétique à cette maladie est considérée comme étant polygénique. Des études antérieures ont démontré l'association de la maladie de BASEDOW avec le gène HLA sur le chromosome 6, le gène de l'antigène 4 des lymphocytes cytotoxiques T sur le chromosome 2q33 et le gène PTPN22 (Proteine tyrosine phosphatase) sur le chromosome 1p13. Les résultats des études sur des jumeaux et la prévalence élevée de la maladie chez les apparentés de premier degré, suggèrent qu'environ 80 % de la susceptibilité à la maladie est déterminée par des facteurs génétiques (5).

Les auto-anticorps se lient et stimulent le récepteur de la TSH sur la membrane des cellules thyroïdiennes. Il en résulte une hypertrophie des cellules folliculaires, une augmentation de la vascularisation de la glande ainsi qu'une synthèse et sécrétion excessive d'hormones thyroïdiennes (voir figure 13). Typiquement la glande présente une infiltration lymphocytaire, des cellules T anormales et une absence de destruction folliculaire. Les cellules T génèrent une inflammation locale et un remodelage tissulaire par la production et la sécrétion des cytokines, conduisant à une dysrégulation des lymphocytes B et une augmentation de la production d'auto-anticorps. Un déséquilibre entre les cellules T régulatrices et pathogéniques est probablement impliqué dans le développement et la sévérité de la maladie de BASEDOW (6).

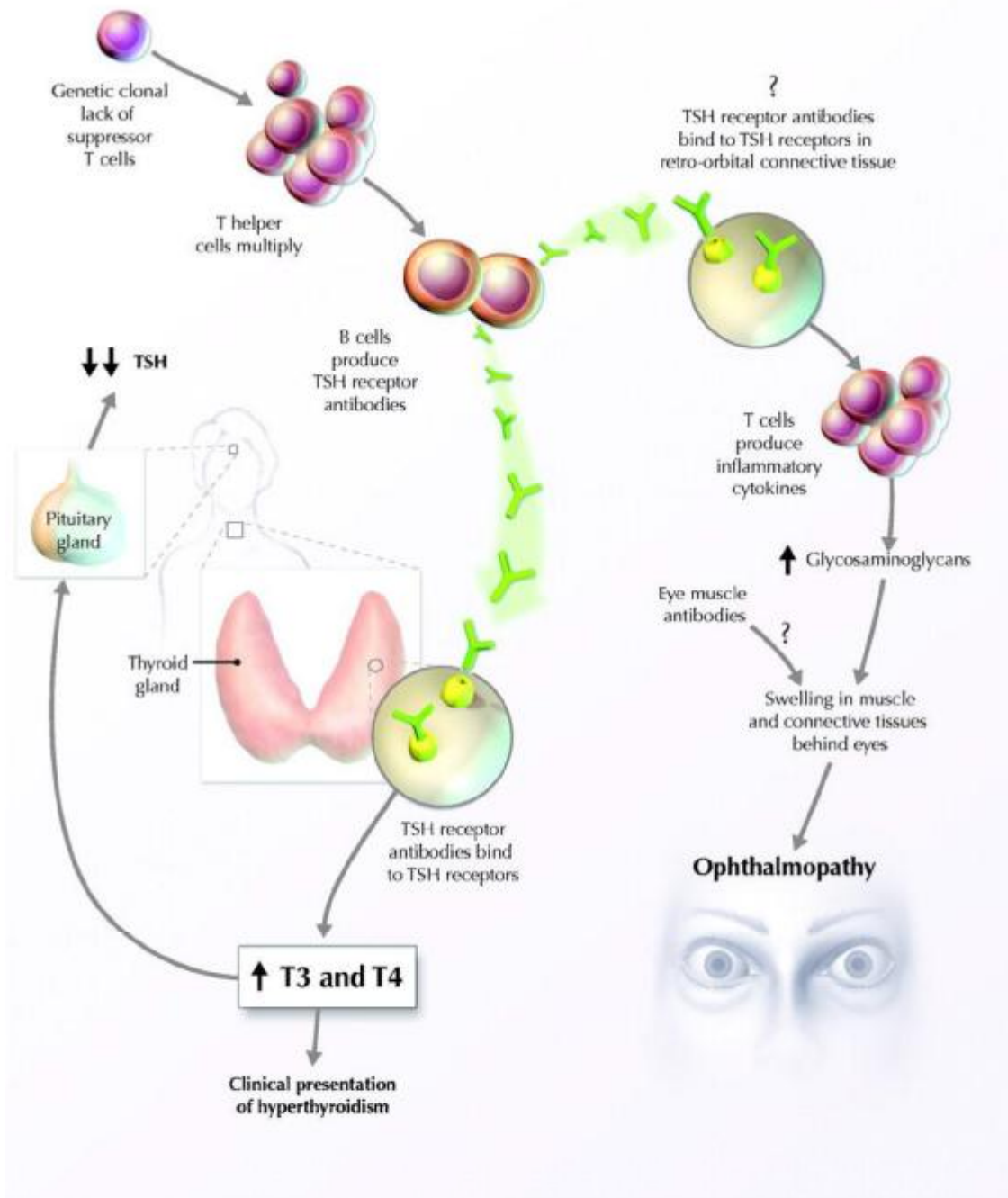


Figure 13 : physiopathologie de la maladie de BASEDOW (7)

III. Epidémiologie

1. L'incidence

La maladie de BASEDOW est rare chez l'enfant. Elle survient chez 0,02 % des enfants (1/5000) soit 1-5 % des patients avec une maladie de BASEDOW (8). Son incidence est considérée en augmentation et elle est estimée à 0,1 pour 100 000 personnes-années chez les jeunes enfants et à 3 pour 100000 personnes-années chez les adolescents (9). La prévalence estimée varie selon les pays, de 1/10000 aux états unies à 1/100000 personnes-années (pour les enfants de 0 à 15 ans) au royaume uni et l'Irlande (10), et une fréquence jusqu'à 14 pour 100 000 personnes-années a été rapporté à Hong-Kong (11) (12).

La maladie de Basedow est plus fréquente chez les enfants atteints d'autres maladies auto-immunes et chez les enfants ayant des antécédents familiaux de maladie thyroïdienne auto-immune (13) (14).

2. L'âge

Cette maladie survient à tout âge mais sa fréquence augmente avec l'âge, avec un pic au moment de l'adolescence (15).

La moyenne d'âge des patients dans les différentes séries étudiant la maladie de basedow chez l'enfant est de 11 ans, avec des extrêmes allant de 9ans à 13ans (16) (17) (18) (19).

Dans notre série, la moyenne d'âge des patients est de 7ans et 9 mois, avec des extrêmes d'âge entre 6 et 11 ans.

3. Le sexe

L'influence du sexe est indiscutable, la maladie de basedow est manifestement plus fréquente chez la fille, les chiffres donnés dans la littérature sont variables mais on retrouve toujours la notion de prédominance féminine (voir tableau VIII).

Tableau VIII : comparaison entre les séries selon le sexe

Lieu d'étude	Rapport ♀/♂
Rabat (17)	15/2
Tunisie (18)	6/1
Algérie (19)	24/2
Sénégal (20)	56/6
Paris (16)	52/16
Notre étude	3/1

IV. Les antécédents

1. Personnels

En plus de la maladie de basedow, la coexistence d'une autre pathologie auto-immune est fréquemment décrite dans la littérature :

- Selon BOIKO J. et al. : 3 cas parmi les 68 étudiés avaient une autre pathologie associée : un DID, un vitiligo et une alopecie (16).
- D'après EL GHISSASSI N. et al. : 4 cas des 17 présentaient une autre pathologie auto-immune associée endocrinienne ou non (17).
- CHEMLI J. et al. ont retrouvé un malade parmi les 7 observés qui présentait une maladie cœliaque (18).

- Dans la série étudiée par LEGER J. et al. : 14 % des patients avaient un ATCD personnel de pathologie auto-immune (21).
- **Dans notre série, on ne retrouve pas la notion de pathologie auto-immune associée.**

L'association d'une trisomie 21 a également été rapportée à plusieurs reprises, elle a été retrouvée chez 2 cas dans la série de BOIKO J. et al. (16) , chez un cas dans la série de CHEMLI J. et al. (18), et une série de 3 cas a été étudiée par HALLAB. L. et al. (22). **Dans notre étude une patiente été trisomique 21.**

2. Familiaux

L'enquête familiale réalisée chez les patients étudiés dans les différentes séries révèle un pourcentage important de pathologies thyroïdiennes familiales dans leurs antécédents :

- Cette notion est retrouvée chez 49% des sujets dans l'étude menée par BOIKO J. et al. (16).
- Chez 42% des cas dans la série d'EL GHISSASSI N. et al. (17).
- Chez 24 % des patients étudiés par KAGUELIDOU F. et al. (21).
- **Dans notre étude, deux patients avaient un ATCD de goitre dans la famille.**

V. Les données cliniques

1. Phase de début

Le début est le plus souvent insidieux, un interrogatoire poussé révélera souvent des signes ou des symptômes discrets évoluant depuis des semaines ou des mois avant que la maladie ne soit reconnue (23).

Selon l'étude faite par BOIKO J., le délai moyen du diagnostic par rapport au début de la symptomatologie était de 3,5 mois (entre 15 jours et 12 mois) (16), **dans notre étude ce délai était en moyenne de 4,5 mois (entre 2 et 12 mois).**

2. Motif de consultation

Le motif de consultation n'a été précisé dans aucune des études retrouvées dans la littérature.

Dans notre étude, deux cas ont consulté pour exophtalmie et les deux autres pour tuméfaction cervicale.

3. Signes cliniques (voir tableau IX)

La symptomatologie de la maladie de BASEDOW chez l'enfant se rapproche beaucoup de celle de l'adulte mais avec une plus grande variation de la fréquence et de l'importance des signes, certains sont si influents sur le développement et le comportement qu'ils prennent le devant de la scène et impriment à la maladie de basedow infantile un caractère original.

a. Le goitre

Quasi constant dans l'ensemble des publications retrouvées dans la littérature.

La taille de la glande thyroïde est très variable et la présence d'un goitre peut ne pas être notée chez des patients qui ont une glande thyroïde légèrement augmentée de volume généralement de manière symétrique. La glande est de consistance ferme et homogène. La présence d'un « thrill » ou d'un souffle à la palpation reflète l'augmentation du flux sanguin à travers la glande (15), le goitre est souvent isolé, sans signes compressifs et sans ADP satellites (24).

b. Les signes oculaires

Sur le plan physiopathologique, les phénomènes en cause ne sont pas complètement élucidés. Des infiltrats inflammatoires ont été mis en évidence au niveau des tissus orbitaires, suggérant une stimulation antigénique à ce niveau. Les fibroblastes orbitaires des Basedowiens, dont certains se différencient en adipocytes, expriment le récepteur de la TSH en culture ex vivo (25). De plus, de certaines cytokines pro-inflammatoires sont produites dans la cavité orbitaire (interféron gamma [IFN-g], interleukine-1, TNF-a). Bien qu'il s'agisse d'un mécanisme inflammatoire à médiation cellulaire, les anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH mais aussi des AC dirigés contre le récepteur de l'IGF-1 joueraient également un rôle, en participant à l'entretien de l'orbitopathie basedowienne (26).

Sur le plan clinique, l'exophtalmie dans la maladie de BASEDOW est classiquement bilatérale, symétrique, axiale et réductible à la pression, isolée ou associée à un éclat et fixité du regard ou à une rétraction de la paupière supérieure, l'infiltration palpébrale est plus rare.

a. Tableau de thyrotoxicose

Il est comparable à celui retrouvé dans les autres étiologies d'hyperthyroïdie.

✚ Les manifestations cardio-vasculaires

Elles sont expliquées par l'asynergie hormonale entre les hormones thyroïdiennes et les catécholamines qui entraînent une augmentation du débit cardiaque par élévation du rythme cardiaque et de l'amplitude des contractions, dominées par :

- Tachycardie : elle est presque constante dans la maladie de BASEDOW infantile, il s'agit habituellement d'une tachycardie permanente, sinusale sur l'EKG, dépassant le plus souvent 100bpm et s'accroissant lors des efforts et de l'émotion (27).

- L'hypertension artérielle : c'est un signe propre à l'enfant, dont la fréquence est diversement appréciée par les différentes études (27).
- Autres : l'éréthisme cardio-vasculaire, traduit par des palpitations, par un choc apexien violent, des bruits du cœur secs et claqués, parfois un souffle systolique et des pouls périphériques amples et bondissants (28).

✚ Troubles nerveux et caractériels

Ils sont expliqués par la dystonie neuro-végétative aggravée par l'excès des hormones thyroïdiennes et par l'hyperexcitabilité nerveuse due à l'élévation du métabolisme de base (27).

- Troubles du caractère et du comportement : très fréquents et précoces, ils peuvent constituer le motif de la consultation initial. Se traduisent souvent par un changement du comportement de l'enfant, irritabilité, labilité émotionnelle, fatigue, nervosité, Une baisse du rendement scolaire et des troubles de l'attention (15).
- Tremblements : ils sont fins, rapides, réguliers des extrémités, apparaissant au maintien des attitudes (29).

✚ Les manifestations vaso-motrices et troubles de la thermogénèse (27)

Elles sont expliquées par l'action des hormones thyroïdiennes dans la diminution des résistances capillaires périphériques et dans la potentialisation de l'action des catécholamines.

Thermophobie, hypersudation, mains moites, peau chaude et humide avec parfois des bouffées vasomotrices font partie du tableau clinique dans 25 à 50 % des cas.

Polyuro-polydipsie

Expliquée par les troubles du métabolisme hydro-électrolytique en cas d'hyperthyroïdie, elle est parfois importante au point de provoquer une énurésie secondaire chez l'enfant (27).

Amaigrissement

Il s'explique par l'action stimulante des hormones thyroïdiennes des métabolismes cellulaires et du catabolisme des lipides et protides. Maître symptôme de l'hyperthyroïdie de l'adulte, l'amaigrissement en revanche est inconstant chez l'enfant (27).

Signes digestifs

S'expriment essentiellement sous forme de diarrhées motrices ou d'exagération de l'appétit (15).

Manifestations musculaires

La myopathie basedowienne est exceptionnelle chez l'enfant.

Manifestations cutanées

La présence d'un myxœdème pré tibial est exceptionnelle chez l'enfant (15).

b. Retentissement sur les différentes maturations (27)

L'influence de l'hyperthyroïdie sur le développement est un élément sémiologique important chez l'enfant.

Retentissement sur la croissance staturo-pondérale

L'avance de la croissance staturale peut être précoce et précéder ainsi les autres signes de plusieurs mois, son intensité varie selon les cas et paraît dépendre de la durée et de l'intensité de la maladie.

Retentissement sur la maturation osseuse

L'avance de l'âge osseux est de degré variable et peut atteindre plusieurs années.

Retentissement sur le développement de la puberté

L'hyperthyroïdie infantile et particulièrement la maladie de BASEDOW survient fréquemment autour de la puberté. Un retard de la puberté ou de la première menstruation peut s'observer.

Tableau IX : comparaison des données cliniques selon les séries

Tableau clinique	Paris (16)	Rabat (17)	Sénégal (20)	Algérie (19)	Notre étude
Le goitre (%)	99	100	74,19	100	100
Exophtalmie (%)	40	58	72,58	62	75
Tachycardie (%)	85	82	100	76	50
HTA (%)	40	-	-	-	25
Troubles du comportement (%)	-	-	30,64	-	50
Tremblement (%)	-	-	-	100	50
Thermophobie (%)	-	-	-	92	0
Hypersudation (%)	-	-	-	-	25
Polyuro-polydipsie (%)	-	-	-	-	0
Amalgissement (%)	40	47	-	-	75
Diarrhée (%)	-	-	-	-	25
Myxœdème pré tibial (%)	-	-	-	-	0
Taille en moyenne (DS)	+0,9	+0,2	-	-	-0,25
Avance de l'âge osseux (%)	70	-	-	-	-
Troubles de la puberté (%)	-	-	-	-	-

VI. Les données paracliniques

1. Bilan biologique (voir tableau X)

a. Bilan à visée étiologique

Les dosages hormonaux

Les dosages actuels possèdent de très bonnes sensibilités et spécificités, grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux et à l'amélioration des signaux de détection. Les traditionnels dosages compétitifs radioactifs sont remplacés par des dosages immunométriques automatisés, utilisant des traceurs enzymatiques ou luminescents (30).

- Le dosage de la LT4 et de la LT3

La majorité des patients ont des concentrations sériques de thyroxine libre et de triiodothyronine libre élevées. Toutefois, certains patients peuvent présenter une augmentation de la concentration sérique de la LT3 avec LT4 normale. Cette situation est connue sous le terme de « T3 toxicose » et peut être observée au moment du diagnostic ou pendant les rechutes de la maladie.

Chez certains patients avec concentration de LT4 et de LT3 proches de la limite supérieure des valeurs normales pour l'âge, un test à l'hormone thyrotrope (TRH) peut être envisagé. Dans ce test, l'inhibition de la sécrétion de la TSH en réponse à la stimulation par la TRH, confirme le diagnostic de l'hyperthyroïdie (15).

- Dosage de la TSH

L'hormone thyrostimulante est produite par les cellules thyrotropes de l'antéhypophyse. Celles-ci sont extrêmement sensibles au rétrocontrôle par les hormones thyroïdiennes, au point que les taux de TSH sont corrélés avec ceux de T4 circulante selon une courbe exponentielle : une réduction de moitié de la T4 libre multiplie par 100 la concentration de TSH (30).

Au cours de la maladie de BASEDOW, la concentration sérique de TSH est très souvent indétectable ($< 0,3 \mu\text{UI/ml}$) (15).

✚ Dosage des anticorps antithyroïdiens

- ARTSH

Les anticorps anti-récepteurs de la TSH sont spécifiques de la maladie de BASEDOW. Ils sont détectés chez la majorité des patients mais à des taux très variables. Il y a une corrélation positive entre les taux sériques des ARTSH et les concentrations de LT_4 . Ces taux sont en moyenne plus augmentés chez les plus jeunes patients (< 5 ans) par rapport aux patients plus âgés (> 5 ans), ainsi que chez les patients avec une présentation clinique initiale sévère par rapport à ceux avec une présentation clinique plus modeste (21).

- AC anti TPO

Ce sont généralement des immunoglobulines de type G (IgG) dont les taux sont corrélés à l'abondance de l'infiltrat lymphocytaire thyroïdien. Ils sont retrouvés dans les maladies de Hashimoto à des titres très élevés mais aussi dans les autres thyropathies auto-immunes (maladie de Basedow, thyroïdite atrophiante, thyroïdite du postpartum, thyroïdite auto-immune asymptomatique, etc.) (30).

- AC anti TG :

L'immunisation se fait le plus souvent conjointement contre la TPO et la TG. Les AC anti TPO apparaissent plus vite et/ou sont mieux détectés que les AC anti TG. Donc dans l'évaluation de l'auto-immunité thyroïdienne, la recherche des AC anti TG ne doit pas être systématique en première intention. Elle ne sera réalisée qu'en cas de forte suspicion clinique et/ou échographique et devant un résultat d'AC anti TPO négatif. Seulement 3 % de la population présentent des AC anti TG sans AC anti TPO détectables (étude américaine NHANES III) (30).

⇒ Les AC anti TPO et anti TG ne sont pas spécifiques de la maladie de BASEDOW.

b. Bilan de retentissement

Il comporte : NFS, bilan lipidique, bilan hépatique, bilan phosphocalcique, dosage de la parathormone, glycémie et CPK.

La réalisation d'un bilan de retentissement n'a pas été précisée dans les séries étudiées.

Dans notre étude, les 4 patients ont bénéficié d'une NFS avec bilan hépatique revenant sans anomalies.

Tableau X : comparaison des résultats du bilan biologique selon les séries

	LT3 pmol/l	LT4 pmol/l	TSHus µUI/ml	ARTSH UI/l				
	Moyenne	extrêmes	moyenne	extrêmes				
				Pourcentage patients + (%)				
				extrêmes				
Paris(1998) (16)	29,1	11,9-92,1	67,3	21,5-138	Indétectables	89	12-1025	
Paris(2008) (21)	26	17-31	52	40,2-70 ,5	-	-	1,5-8,6	
Rabat (17)	-	-	-	-	-	59	+	
Notre étude	17,4	11,2-46	19,62	4-28,9	0,616	0,001-2,42	100	15,72-30,4

2. Bilan radiologique

a. L'échographie thyroïdienne (voir tableau XI)

La glande thyroïde est élargie de manière homogène. Elle présente une échogénicité souvent normale mais peut également apparaître hypoéchogène comme dans le cas d'une thyroïdite. Une hypervascularisation parenchymateuse diffuse peut être observée. Cette hypervascularisation est moindre chez les patients avec une thyroïdite auto-immune chronique. La taille du goitre est variable et celui-ci peut être classé en goitre petit, modéré ou large (31). Dans 10 % des cas, le volume du goitre est normal (15).

Ultérieurement ces données auront une valeur prédictive, puisque la présence d'une hypervascularisation témoigne de la persistance d'un processus thyroïdien alors que sa disparition est en faveur de sa guérison (24).

b. La scintigraphie thyroïdienne

La médecine nucléaire, en particulier associée aux dosages radio-immunologiques, a longtemps été le passage obligé d'une approche de la thyroïde : tout nodule, tout goitre, toute dysthyroïdie bénéficiaient de ces explorations. Aujourd'hui, l'évaluation scintigraphique de la thyroïde permet encore, selon les nécessités, de repérer la topographie thyroïdienne, d'apprécier le volume fonctionnel de la glande (en particulier afin d'optimiser un traitement radio métabolique par iode ¹³¹), d'identifier des dysfonctions en caractérisant un foyer nodulaire ou un trouble diffus de l'hormonogénèse (32).

Actuellement, la scintigraphie thyroïdienne n'est plus nécessaire pour le diagnostic de la maladie de BASEDOW et elle a été remplacée par l'échographie thyroïdienne (15).

Tableau XI: comparaison entre les résultats de l'échographie thyroïdienne selon les séries

Cas (%)	Hypertrophie (%)		Homogénéité (%)		Hypervascularisation (%)		Nodules (%)	
	Diffuse	Localisée	Homogène	Hétérogène	Oui	Non	Oui	Non
Paris1998 (16)	100	0	39	61	-	-	27,2	72,7
Rabat (17)	100	0	61,5	38,4	-	-	-	-
Notre étude	100	0	75	25	100	0	0	100

VII. Diagnostic positif

C'est surtout quand le tableau clinique est incomplet qu'on peut se heurter à des problèmes diagnostiques.

Sinon, devant un tableau clinique typique de la maladie de basedow, le diagnostic est souvent évident et sera confirmé par les examens complémentaires :

La biologie : objectivera le plus souvent des hormones thyroïdiennes élevées avec une TSH freinée et des ARTSH positifs.

La radiologie : et particulièrement l'échographie cervicale qui montrera typiquement une thyroïde augmentée de volume, homogène, hypervasculaire et sans nodules individualisables.

VIII. Diagnostic différentiel

1. Devant une thyrotoxicose (27)

- ✚ Des états hypermétaboliques liés à un état hyperadrénergique type phéochromocytome peuvent avoir une expression semblable au goitre diffus toxique, cependant le goitre et les signes oculaires sont absents. L'exploration thyroïdienne est par ailleurs normale.
- ✚ Le goitre simple de la période pubertaire chez les enfants présentant des troubles du caractère et du comportement, en effet comme dans la maladie de basedow, peuvent exister une tachycardie et une HTA. L'absence de signes oculaires et d'hyperthyroïdie au bilan biologique sont des arguments importants en faveur du diagnostic du goitre pubertaire.
- ✚ La thyroïdite d'HASHIMOTO : peut poser un problème de diagnostic dans sa forme de début, avec des signes cliniques et biologiques d'hyperfonctionnement thyroïdien. L'absence de signes oculaires et

L'hétérogénéité du goitre à la palpation doivent faire évoquer la thyroïdite. La présence de signes inflammatoires (VS élevée, hypergammaglobulinémie) et la mise en évidence d'un taux plasmatique très élevé d'anticorps anti-thyroglobuline sont autant d'arguments en faveur du diagnostic de thyroïdite.

- ✚ L'hyperthyroïdie d'origine centrale due à un adénome ou à une hypersécrétion de TSH, s'accompagne de taux élevés de TSH circulante.
- ✚ Un cancer thyroïdien peut s'accompagner de signes d'hyperthyroïdie, mais le caractère très dur et nodulaire du goitre doit faire évoquer le diagnostic.
- ✚ Des manifestations d'hyperthyroïdie peuvent se voir dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique, mais elles surviennent dans un contexte clinique évocateur.
- ✚ L'adénome toxique est exceptionnel chez l'enfant.

2. Devant une exophtalmie : surtout si elle est unilatérale

- ✚ Cellulite orbitaire : d'origine infectieuse, elle réalise un tableau d'exophtalmie unilatérale associée à d'importants signes inflammatoires locaux (œdème palpébral ++++) et généraux (fièvre, syndrome biologique), elle est le plus souvent secondaire à une sinusite suppurée, notamment à une ethmoïdite aiguë de l'enfant. Son évolution est en règle favorable sous antibiothérapie par voie générale.
- ✚ Causes vasculaires : notamment un angiome capillaire chez le nourrisson.
- ✚ Cause tumorale : neuroblastome ou rhabdomyosarcome.

IX. Traitement (voir tableau XII)

La régression rapide et spontanée de la maladie de BASEDOW est rare. En l'absence de consensus actuel sur le traitement de choix, les approches thérapeutiques de l'hyperthyroïdie restent les ATS, l'iode radioactif ou la chirurgie. Les résultats des études prospectives en cours influenceront sur les recommandations actuelles (33).

1. Les moyens

a. Non spécifiques

✚ Le repos : adjuvant important du traitement, mais il n'est pas toujours facile à obtenir, c'est pourquoi l'adjonction d'un tranquillisant peut être utile pendant les 2 ou 3 premières semaines (28).

✚ Les β -bloquants : en absence de contre-indications habituelles, ils agissent rapidement et permettent d'attendre l'effet des traitements spécifiques, le PROPRANOLOL (AVLOCARDYL®) est souvent choisi car il est non cardiosélectif (réduit la tachycardie mais aussi les tremblements, l'agitation) et inhibe la conversion de T4 en T3 par action sur la monodéiodase du type 1, sa posologie est de 1 à 3mg/kg/jour sans dépasser les 120mg/jour (27).

b. Spécifiques

✚ Les antithyroïdiens de synthèse

- Les antithyroïdiens de synthèse les plus fréquemment utilisés sont les thionamides : CARBIMAZOLE (NEOMERCAZOLE®) et son métabolite actif, METHIMAZOLE (TAPAZOLE®). Ces médicaments inhibent la synthèse d'hormones thyroïdiennes en interférant avec l'iodation des résidus tyrosines par la thyroperoxydase dans la thyroglobuline. Le

PROPYLTHIOURACILE (PTU) permet aussi de bloquer la conversion de T4 en T3 (15).

- Posologies habituelles : la posologie initiale de PTU est en moyenne de 5 à 10 mg/kg/jour avec une dose maximale de 300 mg/jour en 3 prises alors que celle du CARBIMAZOLE ou du METHIMAZOLE est de 0,5 à 0,8 mg/kg/jour et au maximum de 30 mg/jour (15).
- Effets secondaires : Tous les thionamides sont associés à des réactions indésirables mineures (éruption cutanée, urticaire, arthralgies, troubles gastro-intestinaux) dans environ 5 - 25 % des cas. Le principal effet indésirable grave des ATS est l'agranulocytose avec une fréquence observée entre 0,2 et 0,5 % des cas pour tous les médicaments de cette classe. D'autres effets indésirables sévères mais rares comme l'hépatite immunoallergique et la vascularite, sont plus fréquemment observés avec le PTU qu'avec le CARBIMAZOLE ou le METHIMAZOLE. Ainsi, le PTU n'est pas recommandé chez l'enfant (34). La fréquence des effets indésirables dose-dépendants et celle des effets indésirables graves est très faible chez les patients recevant du CARBIMAZOLE ou METHIMAZOLE à une dose inférieure à 10 mg par jour (35).
- Surveillance : dosage de la T4 Libre (ou de la T3 Libre en cas d'hyperthyroïdie à T3) à la 4^{ème} semaine. Une fois l'euthyroïdie obtenue : dosage de la T4 libre et de la TSH tous les 3 à 4 mois. Surveillance de la NFS tous les 10 jours pendant les 2 premiers mois et avertir le patient d'arrêter le traitement et de faire une NFS en cas de fièvre (35).

L'iode radioactif

Le traitement par iode radioactif est efficace chez les enfants qui présentent une hyperthyroïdie due à la maladie de BASEDOW (36). La destruction de la glande thyroïde

induite par l'iode radioactif est obtenue dans la majorité des cas par une seule dose orale. La thérapie radioactive a également un effet sur l'auto-immunité thyroïdienne. Des doses plus importantes (220–275 $\mu\text{Ci/g}$, équivalents à environ 250 Gy) doivent être préférées aux doses plus faibles. Le traitement radioactif comporte un risque modéré d'aggravation des signes oculaires de la maladie, particulièrement chez les patients fumeurs. Il n'y a actuellement aucune preuve d'un retentissement sur la fonction de reproduction des patients ayant été traités pendant la période pédiatrique, ni d'une augmentation de la fréquence de malformations congénitales au sein de la descendance (37). Ce traitement est actuellement largement utilisé. Par contre, ce traitement est absolument contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante. Le traitement par l'iode radioactif doit également être évité chez les enfants très jeunes car il est suspect d'augmenter le risque de néoplasie, au Royaume-Uni seuls les enfants âgés de plus de dix ans sont traités par iode radioactif tandis qu'en Amérique du Nord il est administré aux enfants à partir de l'âge de cinq ans.

En raison de craintes sur les risques à long terme potentiellement liés à ce traitement, des essais randomisés contrôlés restent nécessaires pour répondre définitivement à ces questions. Dans tous les cas, le risque d'hypothyroïdie définitive après traitement est élevé et nécessite une hormonothérapie de substitution à vie par L-thyroxine et une surveillance appropriée (15).

La chirurgie

La thyroïdectomie totale est souvent préférée à la thyroïdectomie partielle (ou subtotale) afin de réduire le risque d'hyperthyroïdie récurrente. La vascularisation de la glande peut être réduite en associant au traitement par les ATS, un traitement par l'iode (5–10 gouttes de solution Lugol), pendant la semaine qui précède la chirurgie. Le traitement substitutif par L-thyroxine doit être débuté dans les jours qui suivent le geste chirurgical (15).

Lorsque le traitement chirurgical est pratiqué par un chirurgien pédiatrique expérimenté, la survenue des complications liées à une lésion des glandes parathyroïdes (hypoparathyroïdie) et /ou des nerfs récurrents et/ou du larynx (paralysie) et /ou à la cicatrice (chéloïdes) est plus rare (38).

En cas de reprise de l'hyperthyroïdie après chirurgie, un traitement par l'iode radioactif doit être envisagé car le risque de complications est plus élevé après un deuxième acte chirurgical. La chirurgie est plus souvent recommandée chez les patients avec un goitre très volumineux ou une ophtalmopathie sévère (38).

2. Conduite du traitement (39)

- ✚ Le traitement médical par la CARBIMAZOLE est toujours tenté en première intention. L'utilisation des β -bloquants doit être recommandée à la phase initiale de la maladie afin de faire disparaître, si pénibles, les symptômes adrénergiques.
- ✚ Une fois normalisation des concentrations plasmatiques de T4 libre et T3 libre obtenue, deux méthodes thérapeutiques sont possibles :
 - Diminuer les doses du CARBIMAZOLE afin de retrouver ou de maintenir l'euthyroïdie.
 - Continuer à utiliser des doses induisant une insuffisance thyroïdienne modérée qui sera compensée par une dose efficace de L-thyroxine.
- ✚ Nous préférons cette dernière méthode qui a l'avantage d'assurer qu'à aucun moment l'enfant ne sera en situation d'hypothyroïdie. Ce traitement sera maintenu deux à trois ans. Une décroissance progressive du CARBIMAZOLE est recommandée.
- ✚ En cas de rechute, une seconde cure peut être envisagée, sinon, la thyroïdectomie sera le plus souvent la solution proposée aux patients.

Certains malades préféreront d'ailleurs eux-mêmes une cure radicale plutôt qu'un deuxième traitement médical.

- ✚ Le traitement par l'iode radioactif est réservé aux rechutes après traitement chirurgical. Cette attitude n'est peut-être pas justifiée, et les résultats des études déjà publiées devraient nous pousser à mettre en route des protocoles thérapeutiques utilisant l'iode radioactif.

Tableau XII : comparaison entre les conduites thérapeutiques selon les séries

			Paris (16)	Rabat (17)	Algérie (19)	Notre étude
Traitement médical	ATS	% Cas	100	100	100	100
		Durée M Mois	24	-	-	7,5
		Dose M mg/kg/jour	0,8	-	-	1
	B-bloquants	% cas	50	-	-	75
		Durée M Mois	1,5	-	-	1,6
		Dose M mg/kg/jour	1,4	-	-	0,5
	L-thyroxine	% cas	100	-	-	100
		Dose M	1,1 mg/kg/jour	-	-	52,5µg/m ² /jour
	Chirurgie (%)			38	29,4	40
Iode radioactif (%)			1,4	0	4	0

X. Evolution

1. Evolution à court terme

Selon BOIKO J. et al : le traitement d'attaque à forte dose des antithyroïdiens de synthèse a permis d'obtenir une chute rapide des concentrations sériques des hormones thyroïdiennes, en moyenne après 3 semaines de traitement (entre 2 et 4 semaines), avec une normalisation simultanée de la TSH dans la moitié des cas. Pour le reste des sujets, les concentrations sériques de la TSH sont restées indétectables plus longtemps, en moyenne 3,5 mois (entre 2 et 8 mois), malgré la normalisation des taux des hormones thyroïdiennes et la disparition des signes cliniques d'hyperthyroïdie. La fréquence de titres positifs d'ARTSH a diminué au cours du traitement, 89 % des sujets présentaient des titres élevés au moment du diagnostic, après 12 et 24 mois du traitement seuls 43 % et 38 % des sujets présentaient des titres élevés (16).

Concernant notre étude : L'évolution était marquée par une régression des signes cliniques chez tous nos malades. L'euthyroïdie biologique était obtenue chez tous nos malades après une période moyenne de 7,5 mois et des extrêmes allant de 2 à 21 mois, une patiente a présenté une pancytopénie tandis qu'une autre une neutropénie secondaires aux ATS, Un patient était perdu de vue.

2. Evolution à long terme

D'après BOIKO J. et al. : Seuls les résultats des enfants suivis depuis plus de 2 ans et demi sont analysés (50/68), 12 patients étaient toujours traités par les ATS depuis une durée moyenne de 4,4 ans, 4 enfants ont été perdus de vue et 19 patients avaient bénéficié d'une thyroïdectomie subtotale pour des indications diverses, parmi eux un enfant qui avait rechuté et avait bénéficié d'une irathérapie (16).

Dans notre étude, l'évolution à long terme a pu être appréciée chez une seule malade qui est suivie depuis plus de 2 ans, et qui a été marquée par l'apparition de nodules au niveau de son goitre, donc elle a été adressée au service de chirurgie pour discuter une thyroïdectomie.

3. Taux de rémission

Environ 30 % des enfants traités médicalement pendant 2 ans par les ATS sont en rémission, contrairement aux adultes où le traitement médical permet d'obtenir des taux de rémission prolongée chez 40 % à 60 % des patients. Par conséquent, la fréquence des rechutes est globalement plus élevée chez les enfants que chez les adultes. Ces rechutes sont précoces, puisque 70 à 80 % des enfants rechutent dans les 6 mois qui suivent la fin du traitement ATS, alors que seulement 10 % rechutent après 18 mois (15).

Parmi les 50 malades retenus pour étudier l'évolution à long terme par BOIKO J. et al. 15 sujets étaient en rémission (16).

D'après KA-CISSE M. et al. : 3ans en moyenne été nécessaire pour des rémissions de qualité (20).

Selon CHEMLI. J. et al. : Le traitement a pu être arrêté chez un seul patient (parmi les sept étudiés) après une durée de 40 mois (18).

4. Facteurs prédictifs de rechute

L'identification précoce des facteurs prédictifs de rechute de l'hyperthyroïdie devrait faciliter considérablement la prise en charge des patients, en permettant de proposer un traitement médical prolongé ou un traitement radical plus précocement au cours de la prise en charge.

La majorité des études publiées dans ce domaine ont été limitées en raison de leur caractère souvent rétrospectif et du petit nombre de patients étudiés.

Néanmoins, comme chez l'adulte, elles ont permis de montrer que l'âge, la taille du goitre, la sévérité initiale de la maladie, le délai nécessaire à la survenue de l'euthyroïdie, les concentrations des auto ARTSH au diagnostic et à la fin du traitement ainsi que la durée du traitement médical initial, étaient tous des facteurs prédictifs de la rechute de la maladie de BASEDOW (1) (31) (40) (41) (42).

Certaines études chez l'adulte ont aussi permis d'évoquer le rôle de certains facteurs génétiques, comme l'association entre certains polymorphismes de gènes qui interviennent dans la régulation de l'activation de cellules T (Cytotoxic T-lymphocyte associated antigene 4, CTLA-4 ; Proteine tyrosine phosphatase, PTPN22) et la persistance des anticorps anti-récepteur de la TSH et/ou la survenue de rechute (43). Néanmoins, aucune de ces études n'a abouti à des modifications des pratiques cliniques.

L'étude prospective française récemment publiée a montré que le risque de rechute de la maladie est plus élevé chez les patients d'origine ethnique non-caucasienne, de jeune âge et aussi chez ceux avec une symptomatologie sévère au moment du diagnostic, comme en témoignent les taux élevés des concentrations sériques des auto ARTSH et de la LT4 (21). Ainsi, après une première cure d'ATS de 2 ans, les patients non-caucasiens avaient un risque 2,5 fois plus important de rechuter par rapport aux patients caucasiens. Une augmentation de 10 points des concentrations sériques de T4I et de 10 points des multiples de la limite supérieure des normes pour les taux des ARTSH au moment du diagnostic, étaient liées à une augmentation du risque de rechute de 18 % et de 21 %, respectivement.

Par ailleurs, la survenue d'une rechute était moins probable chez les enfants plus âgés, avec une diminution du risque de 26 % par tranche d'âge additionnel de 5

ans. Le risque de rechute était aussi réduit par une durée prolongée du traitement médical, soit une réduction de 43 % tous les 12 mois supplémentaires de traitement par les ATS. Ces résultats ont permis de souligner l'impact positif d'un traitement initial prolongé par ATS qui permet d'augmenter la probabilité de survenue d'une rémission de la maladie, pouvant survenir après une régression du processus auto-immun favorisée par l'euthyroïdie prolongée.

Au vu des résultats de cette étude, un score pronostique a été développé, permettant l'identification au moment du diagnostic de la maladie, de trois groupes de patients avec des risques différents de rechute. Ainsi, selon les caractéristiques cliniques et biochimiques au moment du diagnostic et selon la durée du traitement prévu, les patients peuvent être classés dans les groupes suivants : groupe A (groupe à faible risque, score 0 à 3, 38 % des patients), groupe B (groupe à risque intermédiaire, score 4 à 7, 47 % des patients) et groupe C (groupe à risque élevé, score 8 à 11, 15 % des patients). Le taux prédit de rechute dans les 2 ans après la fin du traitement par les ATS est de 46 % pour les patients du groupe A, de 77 % pour ceux du groupe B, et de 98 % pour les patients du groupe C (voir tableau XIII). Ce dernier groupe est donc celui le plus à risque de rechute et pour lequel un traitement radical devrait être envisagé rapidement après le diagnostic (21). Il faut néanmoins souligner que ce score nécessite sa validation sur une autre population d'enfants avec une maladie de Basedow. Néanmoins, son utilisation en pratique courante permet actuellement de mieux conseiller le patient et les familles et de guider le choix du moment du traitement radical (15).

Tableau XIII : Score pronostique

score pronostique (0-11)	0	1	2	3
Origine ethnique	caucasien		Non caucasien	
Age de l'enfant	>12 ans	5-12 ans	<5 ans	
Dosage T4 libre	<50pmol/l			≥50pmol/l
Multiple des normes des ARTSH	≤4 fois N	>4 fois N		
Durée de la cure	>24 mois			≤24 mois

En se basant sur ce score pronostique, les patients étudiés dans notre série ont un risque intermédiaire, avec un score à 4 chez un seul patient et à 7 chez 3 patients.

5. Qualité de vie

Chez l'adulte, des conséquences défavorables de la maladie ont été décrites sur les mesures de la qualité de vie, avec des répercussions sur la santé mentale et la vitalité (44). Ces problèmes ne semblent pas être en relation avec le statut des hormones thyroïdiennes des patients pendant la période de suivi, ni avec la nature du traitement (médical ou radical).

Ces aspects n'ont pas été encore évalués lorsque la maladie survient chez l'enfant, mais il paraît nécessaire de mettre en place un suivi prolongé de ces patients pas seulement pour la surveillance de la fonction thyroïdienne mais également pour dépister et prendre en charge les éventuelles conséquences psychologiques ou émotionnelles (15).

CONCLUSION

Notre travail qui porte sur les observations des 4 malades recueillies dans la consultation d'endocrinologie pédiatrique au CHU HASSAN II de FES et sur les séries retrouvées dans la littérature, nous a permis de faire le point de nos connaissances sur la maladie de BASEDOW : étiologie majeure de l'hyperthyroïdie infantile.

La maladie de BASEDOW est une pathologie rare chez l'enfant, qui touche surtout le grand enfant avec prédominance féminine nette.

Sur le plan étiopathogénique, elle est actuellement reconnue comme une affection auto-immune qui résulte d'interactions complexes entre des facteurs génétiques, des facteurs de l'environnement et le système immunitaire.

Le diagnostic est posé devant un tableau clinique très évocateur regroupant le plus souvent un goitre, une exophtalmie et un tableau de thyrotoxicose, confirmé sur le plan biologique par la présence d'une hyperthyroïdie avec des ARTSH positifs et sur le plan radiologique par un goitre diffus, homogène, hypervasculaire et sans nodules à l'écho doppler cervicale.

La prise en charge thérapeutique des enfants avec une maladie de BASEDOW peut être améliorée par l'utilisation d'un score pronostique avec une adaptation de la durée du traitement médical initial par les ATS, en fonction des caractéristiques des patients au diagnostic. Toutefois, en l'absence de larges études randomisées et contrôlées, la durée optimale du traitement initial reste encore à déterminer. Ce traitement paraît nécessairement plus long chez l'enfant que chez l'adulte, et devrait comprendre une cure initiale d'environ 3-4 ans, soit plus prolongée par rapport au traitement de 2 ans qui était classiquement proposé.

Dans certains cas, une deuxième cure de traitement médical peut être proposée. En l'absence de rémission de la maladie, le traitement radical par l'iode radioactif est le plus souvent proposé.

Comme pour toutes maladies chroniques, ces enfants et surtout les adolescents devraient plus systématiquement bénéficier d'un soutien adapté de la part des parents et des professionnels de santé afin d'améliorer leur adhérence au traitement médical et par conséquent le contrôle de leur hyperthyroïdie qui reste un facteur pronostic évident. Des programmes d'éducation favorisant cette approche doivent être développés. Le suivi prolongé jusqu'à l'âge adulte est nécessaire, même après la fin de l'administration du traitement médical ou après un traitement radical afin de déterminer l'efficacité de la prise en charge des patients pendant l'enfance et l'impact sur leur santé générale.

RESUME

RESUME

La maladie de BASEDOW est une maladie rare et sévère, qui touche surtout le grand enfant avec prédominance féminine nette. C'est une maladie auto-immune qui résulte de la stimulation du récepteur thyroïdienne par des auto-anticorps. Son diagnostic positif se fait devant l'association d'un tableau clinique et biologique d'hyperthyroïdie en plus des signes radiologiques.

C'est d'une étude rétrospective de quatre enfants des deux sexes, suivis en consultation d'endocrinologie pédiatrique au CHU HASSAN II de FES, colligés sur une période de six ans, allant du septembre 2008 à octobre 2014.

Il s'agit de 3 filles et un garçon, l'âge moyen est de 7 ans et 9 mois. Les ATCD de goitre dans la famille sont retrouvés chez deux patients, le tableau clinique est dominé par le goitre chez tous les malades, l'exophtalmie et l'amaigrissement chez 3 cas, et la tachycardie, la nervosité et les tremblements chez 2 patients.

L'hyperthyroïdie biologique est retrouvée chez tous les malades, les ARTSH sont positifs également chez les 4 patients, et l'échographie thyroïdienne montre le caractère homogène et hypervasculaire du goitre.

Le traitement par les ATS est souvent recommandé en première intention chez les enfants, le traitement chirurgical et l'iode radioactif sont les deux alternatives thérapeutiques.

ABSTRACT

Grave's disease is an uncommon and severe disease; it affects especially older children and it occurs more frequently in female than in male subjects. In fact, it is an autoimmune disorder resulting from the stimulation of the Thyrotropin (TSH) receptor by auto-antibodies. The positive diagnosis is made by the association of both clinical and biological hyperthyroidism, in addition to the radiological signs.

This is a retrospective study of 4 patients of both sexes, followed in pediatric endocrinology consultation of the University Hospital Hassan II of FEZ, during a period of six years: from 2008 to 2014.

Besides, concerning the four patients (3 girls and 1 boy), their average age was 7 years and 9 months; the history of family goiter was found in two patients, the clinical picture was dominated by goiter in all patients, the exophthalmos and weight loss were noticed among 4 patients, and the tachycardia, tremor and nervousness were identified within 2 patients.

The biological hyperthyroidism was found in all patients, the antibodies of the Thyroid-stimulating hormone receptor were positive in all the 4 patients, and the thyroid ultrasound showed the homogeneous and hyper vascular character of the goiter.

The AntiThyroid Drug (ATD) is usually recommended as the initial treatment for hyperthyroidism of children, and the thyroidectomy and the radioactive iodine are the alternative treatments.

ملخص

يعتبر مرض "غريفز" مرضا نادرا وشديدا، ويصيب الطفل القريب من البلوغ على وجه الخصوص كما نسجل شيوعه عند الإناث بشكل واضح. إنه يعد من أمراض المناعة الذاتية الناتجة عن تحفيز اثاروتروبيين بمضادات أجسام ذاتية. وحديثا عن التشخيص الإيجابي فهو يتم باجتماع أعراض سريرية وبيولوجية لفرط نشاط الغدة الدرقية إلى جانب العلامات الإشعاعية.

يتعلق الأمر في هذا العمل بدراسة رجعية لأربعة أطفال من الجنسين، تتبع حالاتهم جميعا لدى مصالح الاستشارة لطب الغدد الصماء بمصلحة طب الأطفال بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس على مدى فترة ست سنوات تتراوح من شتنبر 2008 إلى أكتوبر 2014.

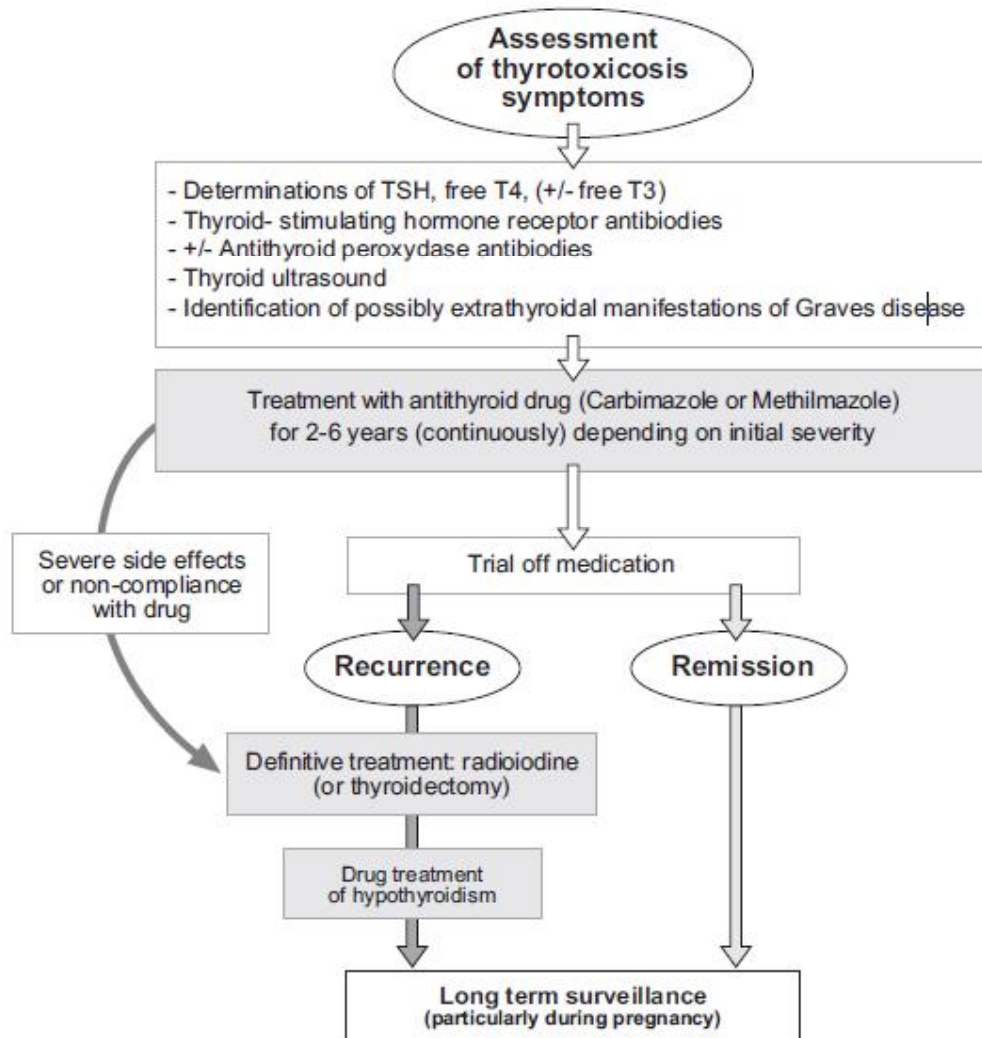
وقد شملت الدراسة ثلاث بنات وفتى واحدا، متوسط عمرهم سبع سنوات وتسعة أشهر، توجد عند اثنين منهم سوابق أسرية لتضخم الغدة الدرقية، أما الأعراض السريرية الأكثر شيوعا فهي تضخم الغدة الدرقية الموجود عند كل المرضى، والجحوظ ونقص الوزن الملاحظان عند ثلاثة مرضى، بينما ظهر تسارع دقات القلب والرجاف والعصبية لدى مريضين اثنين.

وقد وجد فرط نشاط الغدة الدرقية البيولوجي لدى كل المرضى، نفس الشيء بالنسبة لمضادات الأجسام المضادة لمستقبلات الهرمون المحفز للثايرويد فهي كانت إيجابية أيضا لدى كل المرضى، بينما أظهرت الموجات فوق الصوتية الطابع المتجانس والمفرط الأوعية للغدة الدرقية.

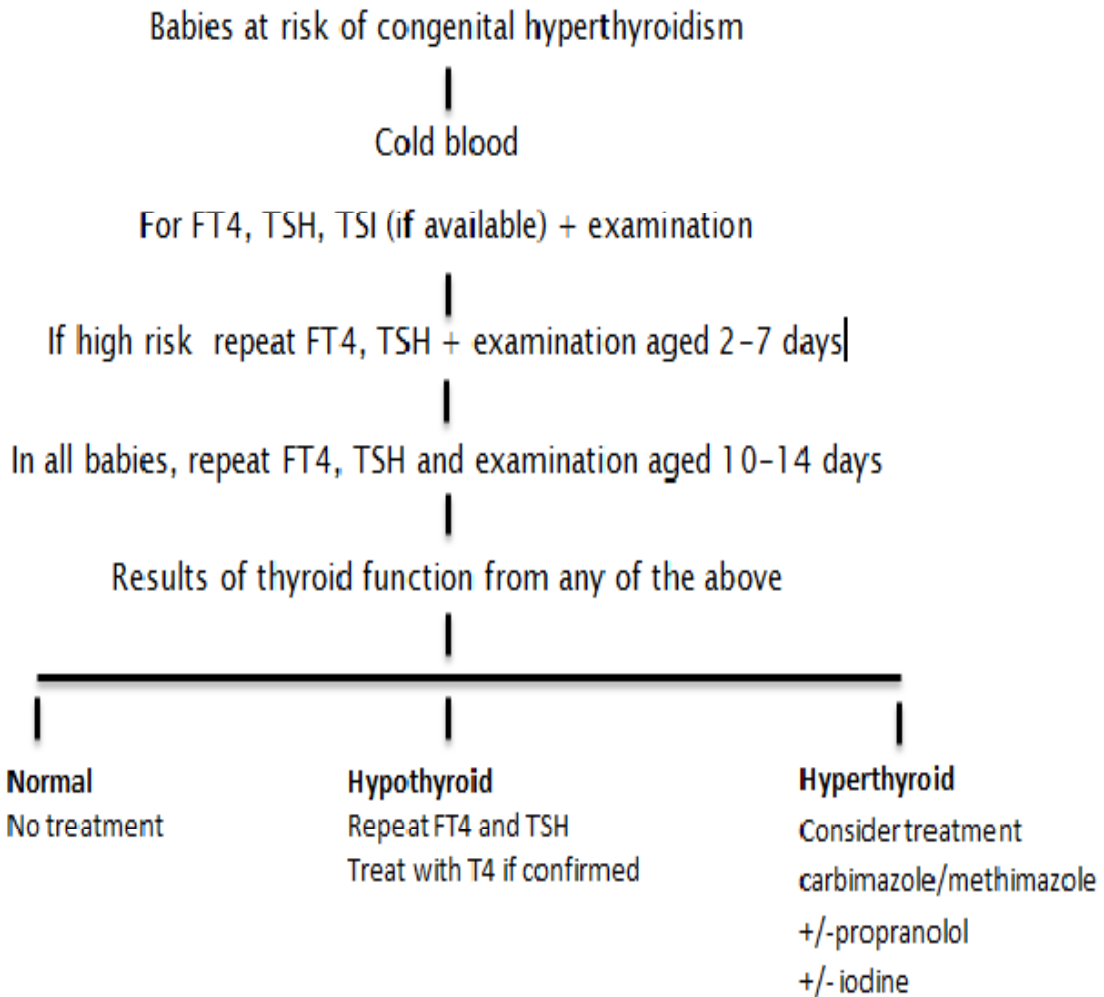
أما عن العلاج فإن مضادات إفراز الهرمونات الدرقية يعتبر العلاج الأول الموصى به عند الأطفال، بينما تعتبر الجراحة واليود إشعاعي النشاط العلاجين البديلين.

ANNEXES

Annexe 1 : algorithme pour diagnostic et PEC de la maladie de BASEDOW chez l'enfant (15)



Annexe 2: Investigation of babies of mothers with thyroid disease (45)



BIBLIOGRAPHIE

1. Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA.

Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. J Clin Endocrinol Metab. Juin 1987; 64:1241–5.

2. Weetman AP.

Graves' hyperthyroidism: how long should antithyroid drug therapy be continued to achieve remission?. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. Janvier 2006;2: 2–3.

3. Laccourreye O, Werner A.

Une histoire de la thyroïde et de ses éponymes. J Chir. 2007;144(3):256–257.

4. Huard P, Laplane R.

Maladie de Basedow et autres goitres. Histoire illustrée de la pédiatrie. 1982;2:167–68.

5. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedus L.

Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. J Clin Endocrinol Metab. Février 2001; 86: 930–4.

6. Saitoh O, Nagayama Y.

Regulation of Graves' hyperthyroidism with naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells in a mouse model. Endocrinology. Mai 2006; 147:2417–22.

7. Ginsberg J.

Diagnosis and management of Graves' disease. CMAJ. 4 mars 2003; 168(5):576.

8. Abraham-Nordling M, Bystrom K, Torring O, et al.

Incidence of hyperthyroidism in Sweden. Eur J Endocrinol. 2011;6(165):899–905.

9. Lavard L, Ranlov I, Perrild H, et al.

Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982–1988. Eur J Endocrinol. 1994; 130(6):565–8.

10. Williamson S, Greene SA.

Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and. Clin Endocrinol . 2010; 3(72):358–63.

11. Wong GW, Cheng PS.

Increasing incidence of childhood Graves' disease in Hong Kong: a follow-up study. Clin Endocrinol. 2001; 4(54): 547–50.

12. Yang F, Shan Z, Teng X, et al.

Chronic iodine excess does not increase the incidence of hyperthyroidism: a prospective. Eur J Endocrinol. 2007;4(156):403–8.

13. Michels AW, Eisenbarth GS.

Immunologic endocrine disorders. J Allergy Clin Immunol. 2010 ;Suppl. 2:S226–37.

14. Wasniewska M, Corrias A, Messina MF, et al.

Graves' disease prevalence in a young population with Turner syndrome. 2010; 1(33):69–70.

15. Léger J, et al.

Graves'disease in children. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. mars 2014;28(2):233–243.

16. Boiko J et al.

Maladie de Basedow chez l'enfant :aspects cliniques et évolutifs. Archives de Pédiatrie. 1998; 5(7):722–730.

17. El Ghissassi N et al.

Maladie de Basedow chez l'enfant : aspects cliniques, évolutifs et thérapeutiques à propos de 17 cas. Annales d'Endocrinologie. Septembre 2012;73(4): 307–308.

18. CHEMLI J et al.

La maladie de Basedow de l'enfant dans le centre tunisien : étude clinique et évolutive de sept observations. Revue maghrébine de pédiatrie. 2003;13(4):211–220.

19. Merad MS et al.

Hyperthyroïdie chez l'enfant et l'adolescent : aspects cliniques, évolutifs et thérapeutiques. Annales d'Endocrinologie. septembre 2013;74(4):369.

20. KA-CISSE M. et al.

Maladie de Basedow chez l'enfant et l'adolescent au Sénégal. Revue française d'endocrinologie clinique, nutrition et métabolisme. 1999;40(2):99–105.

21. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, et al.

Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2008;10(93):3817–26.

22. L. Hallab et al.

Maladie de Basedow et trisomie 21 : à propos de 3 cas. Annales d'Endocrinologie . septembre 2012;73(4):314–315.

23. Zimmerman D, Gan Gaizano M.

Hyperthyroidism in children and adolescents. Pediatric. Clin. North-Am. 1990;6(37):1273–95.

24. Proust-Lemoine E.

Maladie de Basedow. In: Wémeau J-L. Les maladies de la thyroïde. 2010. p. 89–98.

25. Ludgate M, Crisp M, Lane C, Costagliola S et al.

The TSH receptor in thyroid eye disease. Thyroid. 1998;8:411–3.

26. Khoo TK, Bahn RS.

Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. Thyroid. 2007;17: 1013–8.

27. Kadmiri A.

LA MALADIE DE BASEDOW CHEZ L'ENFANT : à propos d'un cas personnel et revue de la littérature [Thèse de Doctorat en Médecine]. Rabat : L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire; 1992.

28. Perelman R.

Maladie de Basedow. Avril 1985, La Médecine infantile, 92ème Année, Vol. 4, pp. 435-53.

29. Wémeau J-L et al.

Hyperthyroïdies. Endocrinologie-Nutrition. 2006:3.

30. D'Herbomez M.

Evaluation biologique de la fonction thyroïdienne. In: Wémeau J-L. Les maladies de la thyroïde . 2010. p. 13.

31. Glaser NS, Styne DM.

Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. J Clin Endocrinol Metab. Juin 1997; 82:1719-26.

32. Marchandise X, Beron-Nghi A.

Evaluation scintigraphique. In: Wémeau J-L. Les maladies de la thyroïde . 2010. p. 31.

33. Carranza D, Van Vliet G, Polak M.

Hyperthyroïdie et hypothyroïdie du nouveau-né et de l'enfant. Endocrinologie-Nutrition. 2006: 8.

34. Rivkees SA, Szarfman A.

Dissimilar Hepatotoxicity Profiles of Propylthiouracil and Methimazole in Children. J Clin Endocrinol Metab. avril 2010.

35. Cooper DS.

Antithyroid drugs. N Engl J Med . 3 Mars 2005;352:905-17.

36. Rivkees SA, Dinauer C.

An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. J Clin Endocrinol Metab. Mars 2007;92:797–800.

37. Read CH, Tansey MJ, Menda Y.

A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. J Clin Endocrinol Metab. Septembre 2004;89:4229–33.

38. Lee JA, Grumbach MM, Clark OH.

The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery. J Clin Endocrinol Metab. Mars 2007;92:801–3.

39. Czernichow P.

Hyperthyroïdie et hypothyroïdie de l'enfant. Encycl Méd Chir (Elsevier Paris), Encyclopédie pratique de médecine. 1998;580(8):2.

40. Lazar L et al.

Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. J Clin Endocrinol Metab. Octobre 2000;85:3678–82.

41. Mussa GC et al.

Factors at onset predictive of lasting remission in pediatric patients with Graves' disease followed for at least three years. J Pediatr Endocrinol Metab. Juiller–Aout 1999;12:537–41.

42. Glaser NS, Styne DM.

Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. Pediatrics. Mars 2008;121:481–8.

43. Wang PW et al.

Cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 gene polymorphism and hyperthyroid Graves' disease relapse after antithyroid drug withdrawal: a follow-up study. J Clin Endocrinol Metab. Juiller 2007;92:2513–8.

44. Abraham-Nordling M, Wallin G, Lundell G, Topping O.

Thyroid hormone state and quality of life at long-term follow-up after randomized treatment of Graves' disease. Eur J Endocrinol. Février 2007;156: 173-9.

45. Ogilvy-Stuart AL.

Investigation of babies of mothers with thyroid disease. Archives of Disease in Childhood. 2002;87 :165-171.