



# Les hyperthyroïdies de l'adolescent

**Pr Michel Polak**

Endocrinologie pédiatrique,  
Hôpital Necker Enfants Malades  
INSERM U845, Paris

**Pr Laurence Leenhardt**

Hopital Pitié Salpêtrière  
Université Pierre et Marie Curie

# HYPERTHYROIDIE DE L'ADOLESCENT

## Plan

- NOSOLOGIE
- ETIOLOGIES
- ELEMENTS DU DIAGNOSTIC
- HISTOIRE NATURELLE
  - Série française
  - Facteurs prédictifs de rechute
- TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BASEDOW
  - 1ere poussée
  - Récidive
- AUTRES CAUSES d'HYPERTHYROIDIE
  - Éléments diagnostiques
  - Prise en charge spécifique

# HYPERTHYROIDIE DE L'ADOLESCENT

## NOSOLOGIE

- HYPERTHYROIDIE

Augmentation de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes

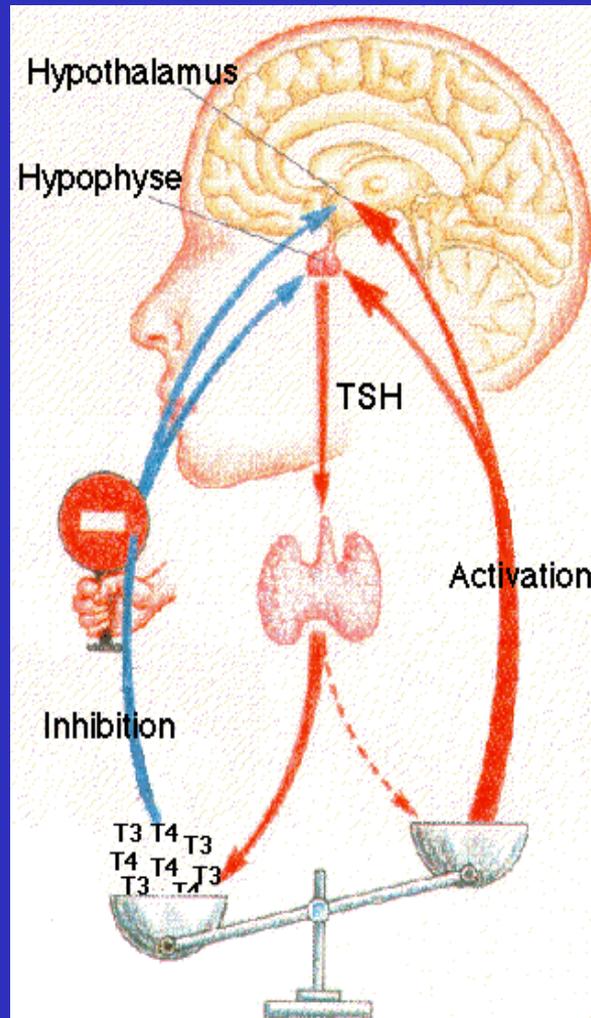
- THYROTOXICOSE

Ensemble des signes et symptômes lié à l'augmentation des hormones thyroïdiennes pouvant agir sur leurs récepteurs, quelle que soit la cause

# HYPERTHYROIDIE DE L'ADOLESCENT

## NOTION DE « FEED-BACK »

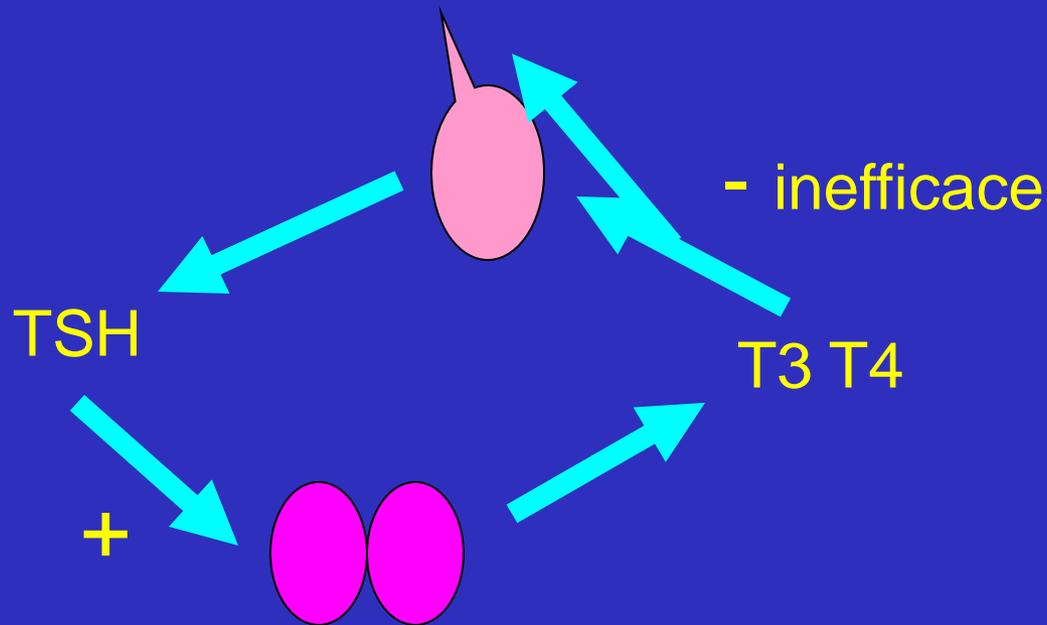
entre la thyroïde, l'hypothalamus et l'hypophyse





# HYPERTHYROIDIE DE L'ADOLESCENT

## MECANISMES PATHOLOGIQUES DE L'HYPERTHYROIDIE Hyperthyroïdie secondaire



# HYPERTHYROIDIE DE L'ADOLESCENT

## ETIOLOGIES

MALADIE DE BASEDOW ( Graves' disease)

AUTONOMIE THYROIDIENNE

- Adénome toxique
- Mutations activatrices du récepteur de la TSH
  - Adénome somatique
  - Forme familiale germinale
  - Congénitale
  - Forme sporadique néomutation
  - congénitale
- Syndrome de Mac Cune-Albright
- Carcinome papillaire ou folliculaire sécrétant

# HYPERTHYROIDIE DE L'ADOLESCENT

## ETIOLOGIES (suite)

- INDUITE PAR LA TSH
  - Adénome hypophysaire produisant de la TSH
  - Résistance hypophysaire à la TSH
- INFLAMMATION DESTRUCTION DE LA THYROÏDE
  - Thyroïdite subaiguë
  - Thyroïdite de Hashimoto
- PRISE D'HORMONE THYROÏDIENNE EXOGENE
- HYPERTHYROIDIE INDUITE PAR L'IODE
- TUMEURS PRODUCTRICES d'hCG
  - Mole hydatiforme
  - Choriocarcinome

# MALADIE DE BASEDOW

## PHYSIOPATHOLOGIE

- Maladie auto-immune
- Auto-anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH
- Anticorps à action stimulante

# MALADIE DE BASEDOW

## PHYSIOPATHOLOGIE

- Source des TSI : lymphocytes B intrathyroïdiens ++  
mais pas seulement
- Coopération avec lymphocytes T
- Mécanismes de rupture de la tolérance ?  
Hypothèses

# MALADIE DE BASEDOW

## PHYSIOPATHOLOGIE

- Anticorps antirécepteurs de la TSH  
Radiorécepteurs et bioessais  
(TBII) (TSI)
- Responsables du goitre (croissance) et de l'hyperthyroïdie (sécrétion)
- IgG1 : oligo ou monoclonaux
- Liaison à des régions « critiques » de la portion extracellulaire du récepteur de la TSH

# MALADIE DE BASEDOW

## PREDISPOSITION GENETIQUE

- Forme familiale (10-20%) auto-immune
- Concordance jumeaux monozygotes (20-30%)  
Concordance jumeaux dizygotes (3-9%)
- Haplotype HLA A1 B8 DR3 : risque  
Caucasiens : HLA DR3 DQA1\*0501  
Protection : HLA DRB1\*0701

# MALADIE DE BASEDOW

## PREDISPOSITION GENETIQUE (suite)

- Association autres que HLA (risque fratrie HLA identique << jumeau monozygote)

Loci: CTLA-4 (cytotoxique T lymphocytes antigène 4)  
vu influence fonction T anté réactifs

14q31

20q11.2

Xq21

18q21 (25% du total des facteurs génétiques)

18q21 = IDDM6, impliqué aussi polyarthrite  
rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé

- Gène récepteur de la TSH exclu (14q différent 14q31)
- Sexe féminin

# MALADIE DE BASEDOW

## THYROTOXICOSE GOITRE OPHTALMOPATHIE CLINIQUE



	Enfants Adolescents (%)	Adultes (%)
Goitre	98	
Tachycardie	85	88
Hypertension artérielle systolique	40	
Amaigrissement	50	79
Polyphagie	60	13
Tremblement	52	41
Irritabilité/émotivité	82	53
Thermophobie	30	62

# MALADIE DE BASEDOW

## THYROTOXICOSE + GOITRE + OPHTALMOPATHIE CLINIQUE

	Enfants Adolescents (%)	Adultes (%)
Exophtalmie modérée		
Eclat du regard	40	50
Œdème palpébral		
Vitesse de croissance accélérée		0
Prépubère	80	
En cours de puberté	24	
Maturation osseuse avancée		0
Prépubère	70	
En cours de puberté	24	

# MALADIE DE BASEDOW

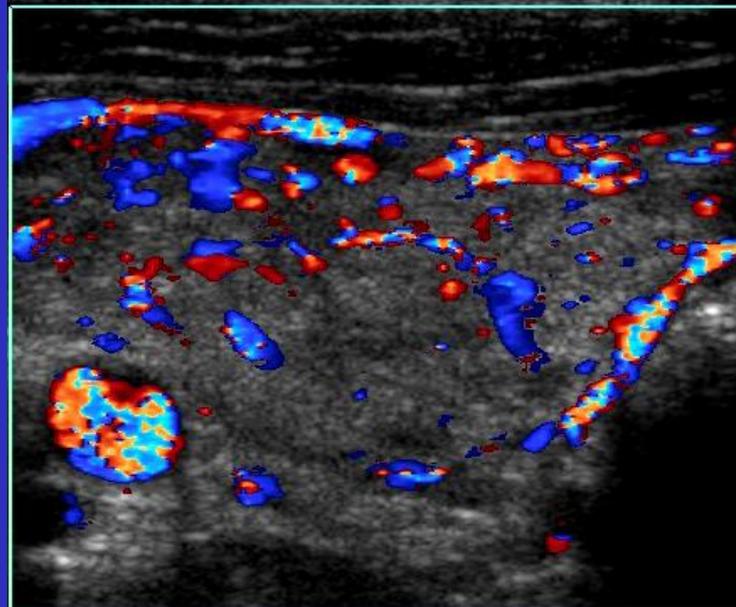
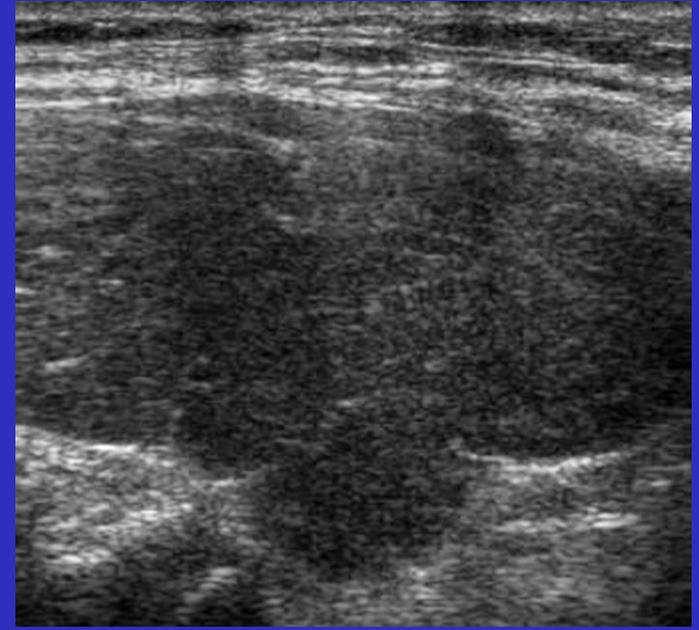
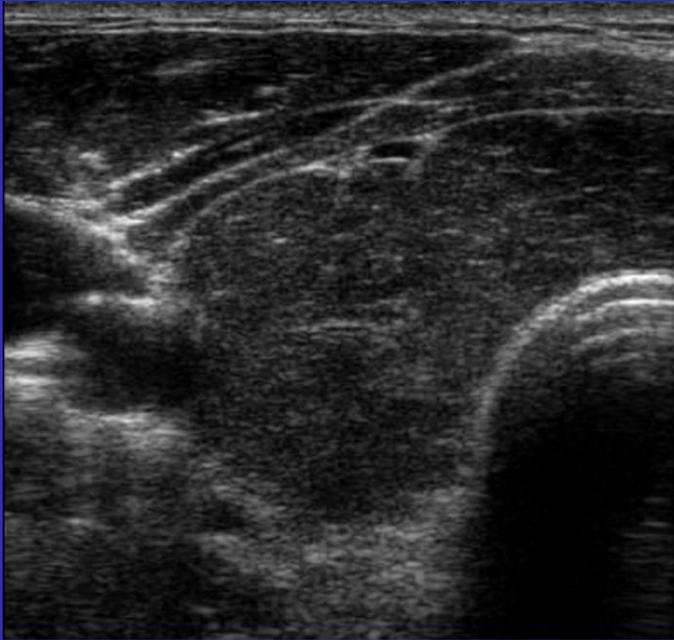
## DIAGNOSTIC PARACLINIQUE

- T3I ↗      T4I ↗      TSHus ↘
- Test au TRH le plus souvent inutile
- Anticorps antirécepteur de la TSH
- Anticorps antithyroglobuline antipéroxydase
- Échographie thyroïde
- Scintigraphie thyroïde inutile

Sauf ≠

Nodule toxique  
thyroïdite subaiguë  
Thyrotoxicose factice  
(thyroglobuline)

# Maladie de Basedow

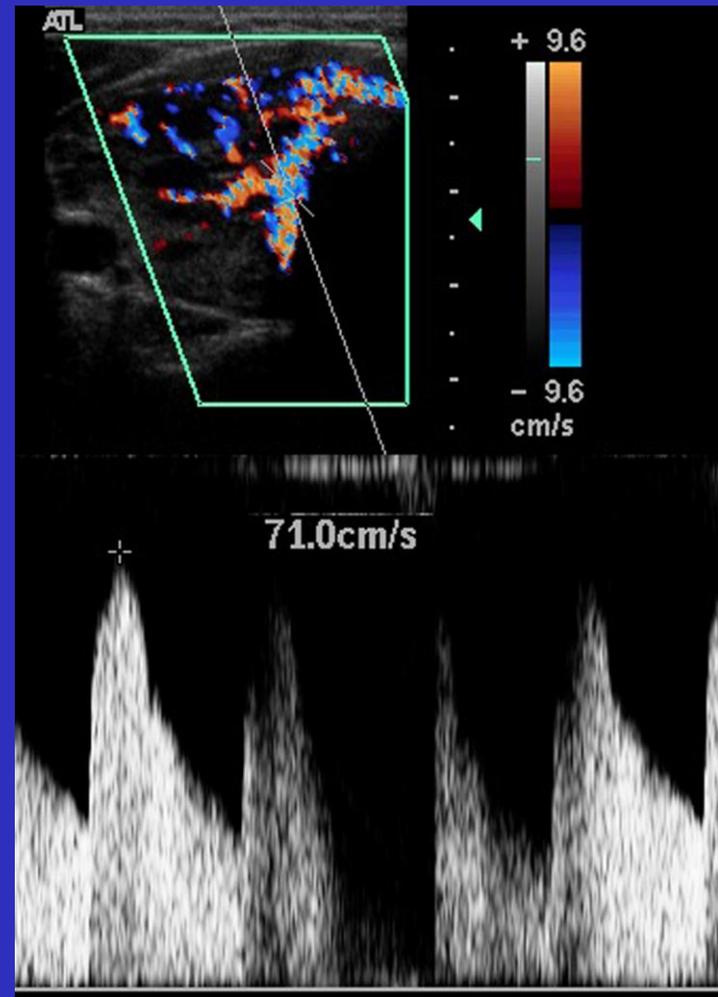
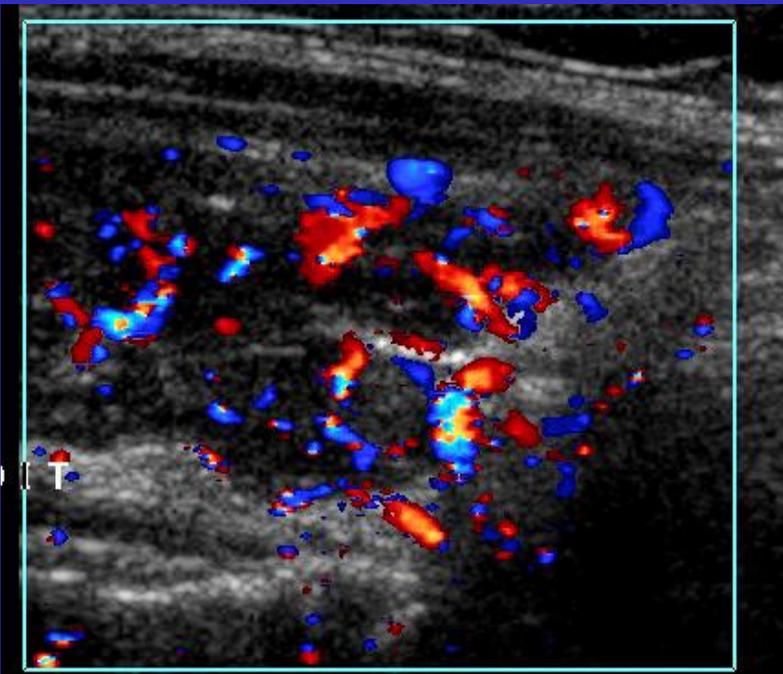
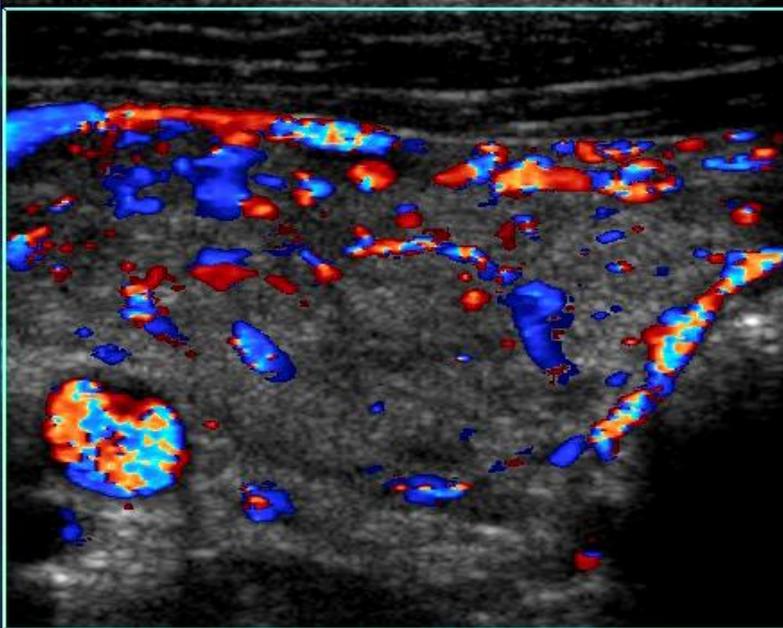


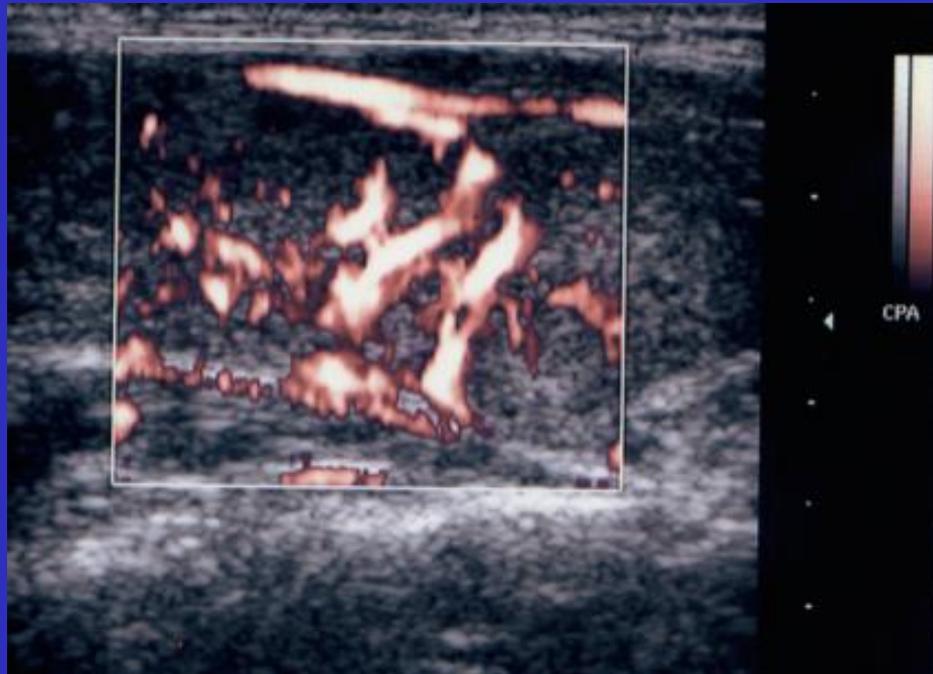
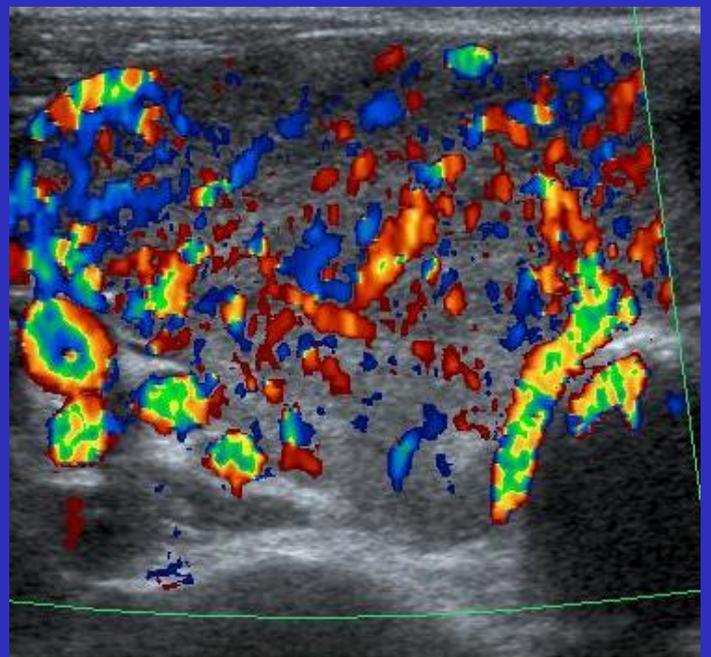
# Maladie de Basedow

Hypervascularisation

Augmentation

vitesse circulatoire





# MALADIE DE BASEDOW

## DIAGNOSTIC PARACLINIQUE (suite)

- Avant A.T.S. :
  - NFS
  - Bilirubine
  - Phosphatases alcalines
  - Transaminases

CŒUR OS ŒIL THYROÏDE

# MALADIE DE BASEDOW

## L'OS !

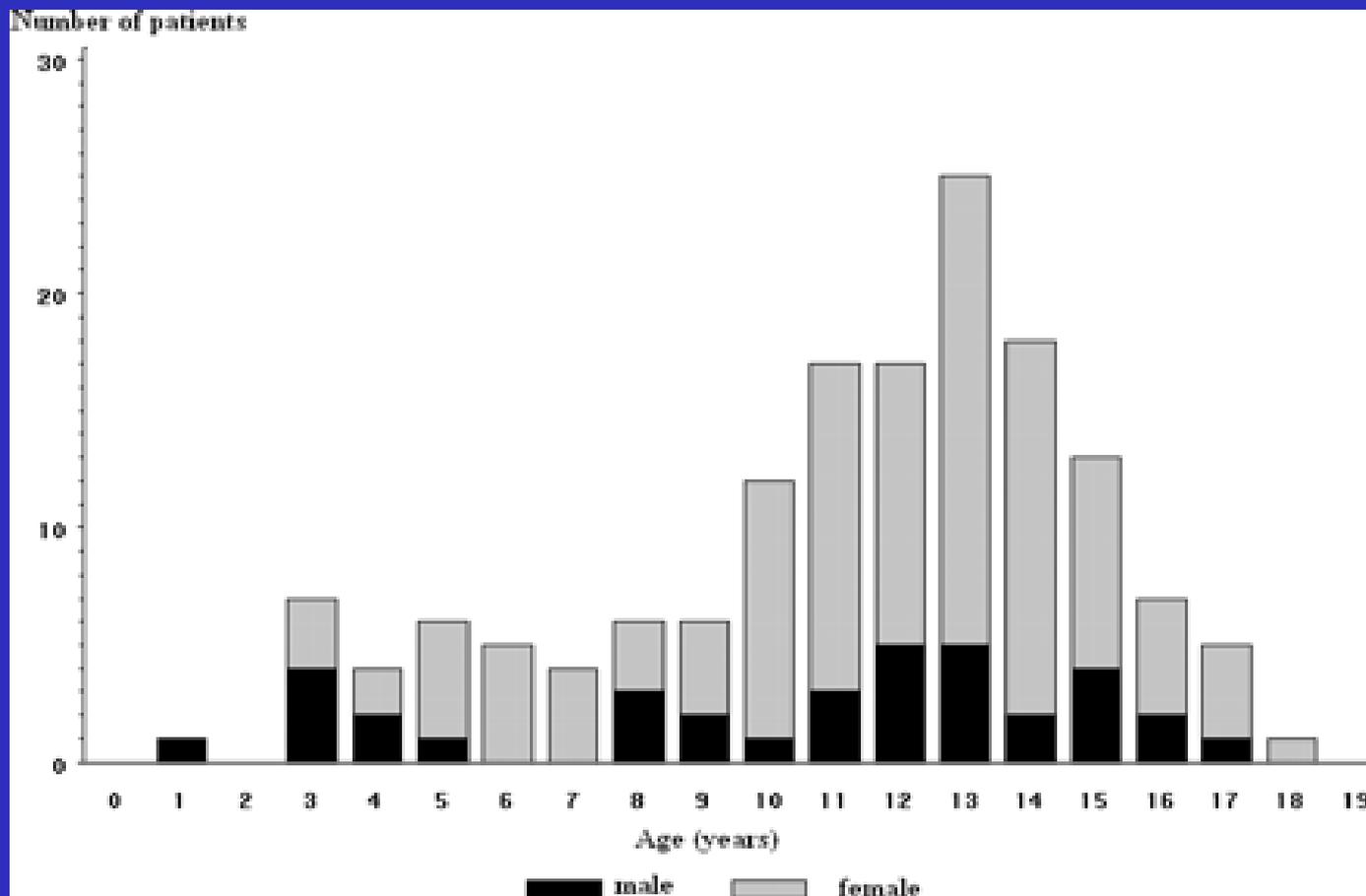
- Déminéralisation osseuse
  - Index cortico-diaphysaire 1228 (43%)
  - Ostéo-densitométrie osseuse 812 (67%)
- Activation de la destruction = >
  - De la construction car
  - Couplage « clastose » « blastose »
- Reminéralisation avec le traitement de la thyrotoxicose

# HYPERTHYROIDIE DE L'ADOLESCENT

## Plan

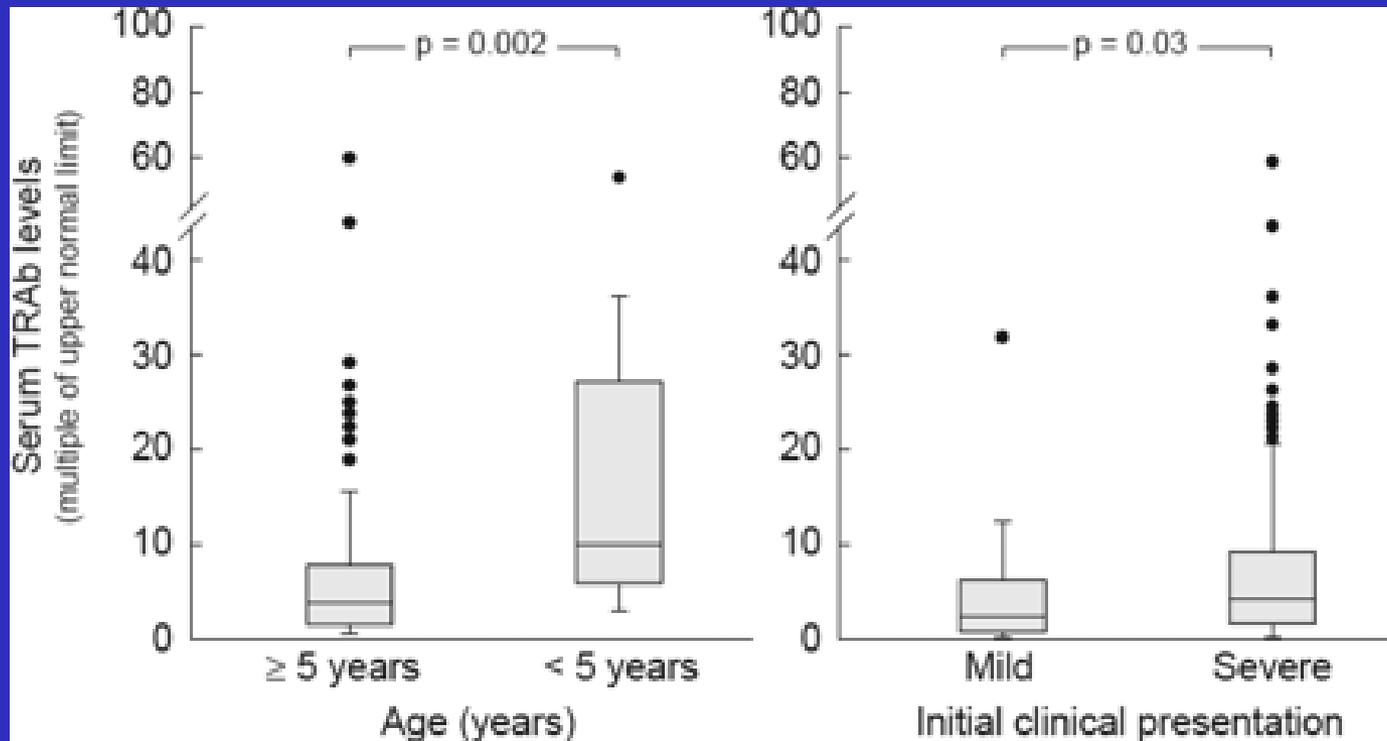
- HISTOIRE NATURELLE
  - Série française
  - Facteurs prédictifs de rechute
- TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BASEDOW
  - 1ere poussée
  - Récidive
- AUTRES CAUSES d'HYPERTHYROIDIE
  - Éléments diagnostiques
  - Prise en charge spécifique

**FIG. 1. Age and sex distribution of the children and adolescents population at GD diagnosis**



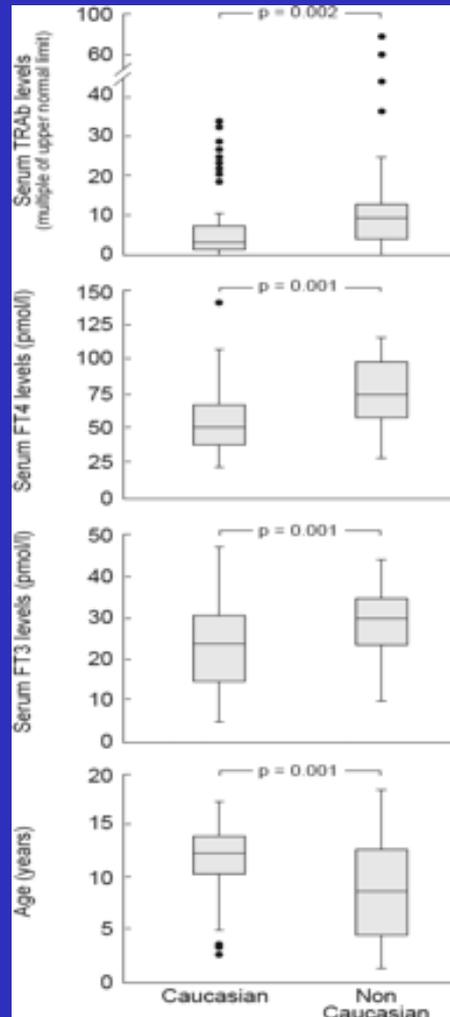
Kaguelidou, F. et al. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3817-3826

**FIG. 2. Relationship between serum TRAb levels and age at GD diagnosis and initial clinical presentation**



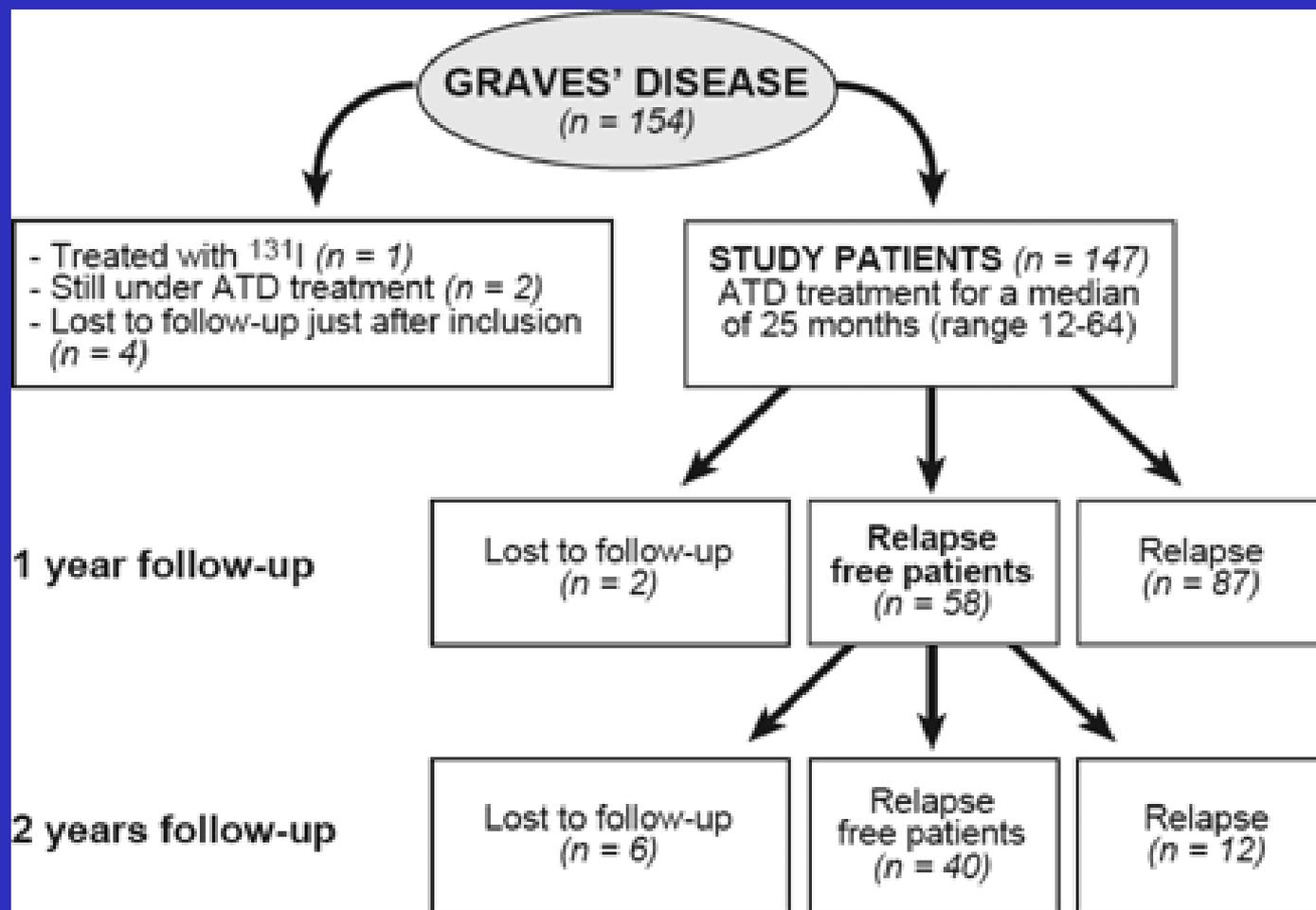
Kaguelidou, F. et al. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3817-3826

**FIG. 3. Relationship between ethnicity and serum TRAb, FT4 levels, FT3 levels, and age at GD diagnosis**



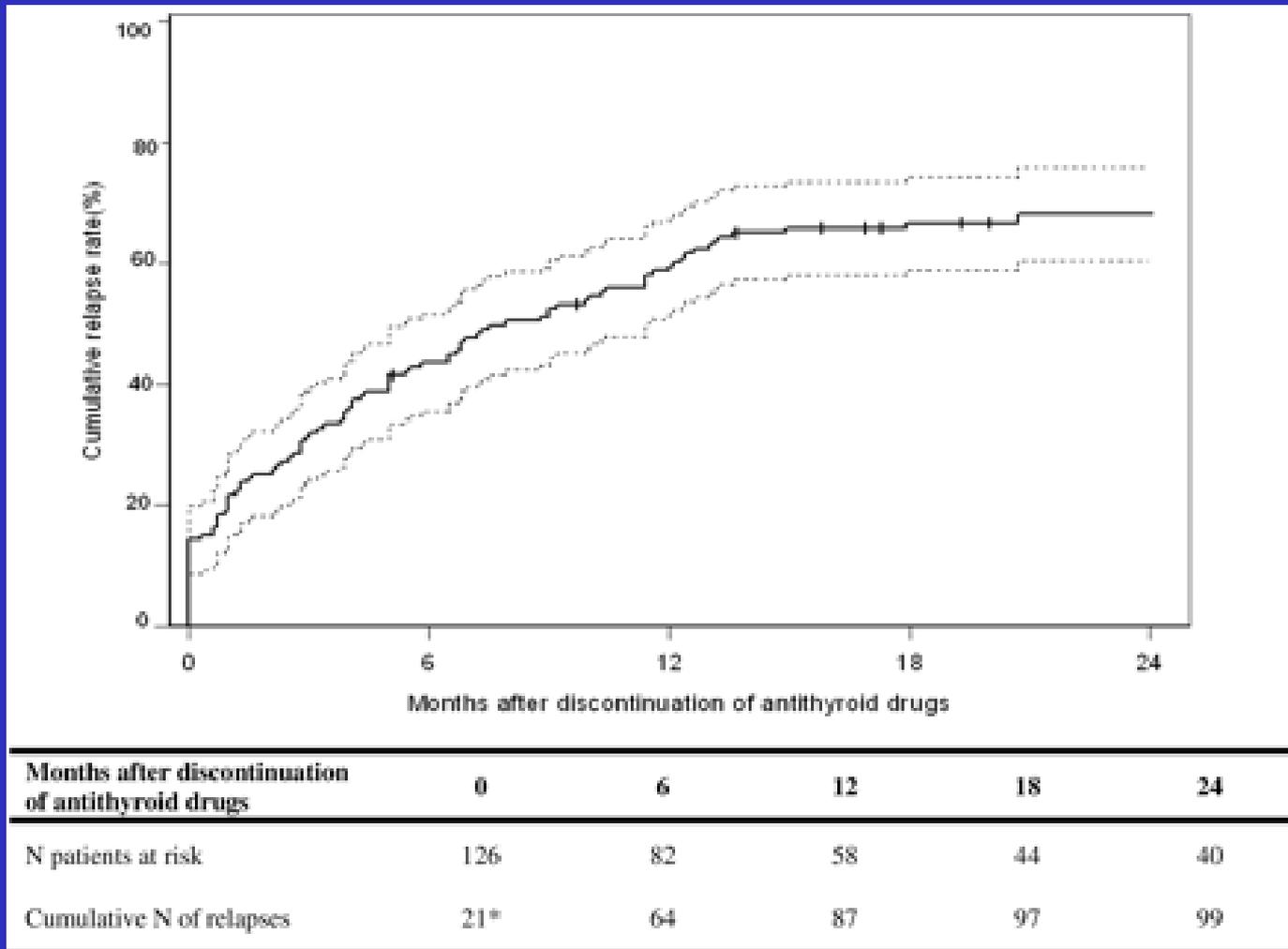
Kaguelidou, F. et al. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3817-3826

**FIG. 4. Outcome of the study population after primary ATD treatment**



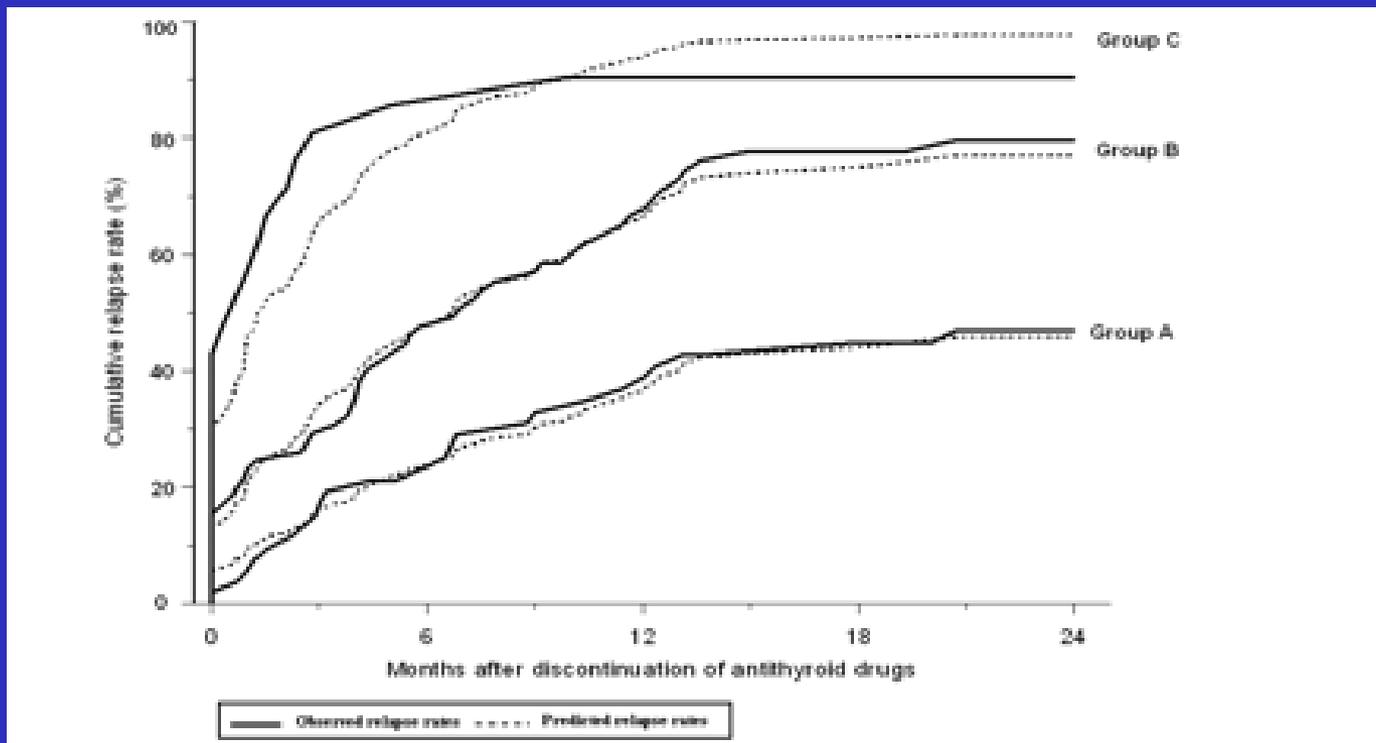
Kaguelidou, F. et al. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3817-3826

**FIG. 5. Cumulative incidence of relapse estimated by a Kaplan-Meier curve**



Kaguelidou, F. et al. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3817-3826

**FIG. 6. Observed and mean predicted relapse rates 1 and 2 yr after end of ATD treatment, according to the three-group prognostic classification (groups A, B, and C, corresponding to low, intermediate, and high risk groups, respectively)**



Risk group	Relapse rates			
	1-year		2-year	
	Observed (95% CI)	Mean predicted	Observed (95% CI)	Mean predicted
Group A (0 ≤ scores ≤ 3)	39% (27-54%)	37%	47% (34-62%)	46%
Group B (4 ≤ scores ≤ 7)	66% (55-78%)	66%	80% (69-89%)	77%
Group C (score ≥ 8)	91% (74-98%)	94%	91% (74-98%)	98%

Kaguelidou, F. et al. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3817-3826

# HYPERTHYROIDIE DE L'ADOLESCENT

## En bref: facteurs prédictifs de rechute

### analyse multivariée

- Age
- Ethnie (caucasienne, non caucasienne)
- Taux de T4 au diagnostic
- Durée du traitement
- Taux de TRAK au diagnostic

# MALADIE DE BASEDOW

## LES POSSIBILITES THERAPEUTIQUES PAS DE CONSENSUS

- EN AIGU

---

- ✓ béta-bloquant : bloquer l'augmentation d'activité  
Catécholaminergique  
Inhibe T4 → T3 (Propranolol)
- ✓ Iode : rarement  
Crise thyrotoxique  
Préparation chirurgie

# MALADIE DE BASEDOW

## TROIS POSSIBILITES THERAPEUTIQUES PAS DE CONSENSUS (suite)

Antithyroïdiens de synthèse:

Iode radioactif 131

Thyroïdectomie totale

# MALADIE DE BASEDOW

## TRAITEMENT MEDICAL au long cours

- Propranolol (premières semaines)
- Thionamides : antithyroïdiens de synthèse:
  - Carbimazole, méthimazole : 0.5-1mg/kg/j
  - Propylthiouracyl : contrindiqué chez l'enfant
  - Benzylthiouracyl

Effets secondaires + fréquents : 20-30%

- leucopénie: 25% NFS
- perturbations bilan hépatique : 28%
- Gravité des hépatites cytolytiques avec le Propylthiouracyl
- Rivkees NEJM 2009: 4000 enfants /PTU/an = 10 hépatite réversible et 1 gravissime
- Rivkees JCEM 2010 PTU/MMI hépatite/vascularite
- Pas dose dépendant et n'importe quand

# MALADIE DE BASEDOW

## THYROIDECTOMIE TOTALE

Après préparation médicale : curatif

90% de guérison

Complications

- chéloïde: 3%
- hypoparathyroïdie: 2-10%
- paralysie récurrentielle: 2%

Chirurgien expérimenté

# MALADIE DE BASEDOW

## CONTROVERSE THERAPEUTIQUE

- L'argument (USA Canada)
  - ❖ Iode radioactif : efficace  
Non délétère
  - ❖ Beaucoup de patients finissent par ce mode thérapeutique (24/33)
    - Effets secondaires antithyroïdiens (ATS)
    - Compliance
    - Récidive
  - ❖ Donc iode radioactif en 1ère intention

# MALADIE DE BASEDOW

## UNE ATTITUDE THERAPEUTIQUE FREQUENTE EN FRANCE

- Utilisation de  $\beta$ -bloquant en aigu
  - Amélioration bien-être et des symptômes
- Antithyroïdien de synthèse
  - 1ère cure de deux ans
  - Traitement « d'attaque » pour retour en euthyroïdie (4 à 6 semaines)
  - Puis entretien :
    - *Soit modulation des doses*
    - *Soit adjonction de LT4*
  - Surveillance régulière
    - *Statut thyroïdien*
    - *De l'absence de complication liée aux thionamides : cutanées, hématologiques, hépatiques*

# MALADIE DE BASEDOW

## UNE ATTITUDE THERAPEUTIQUE FREQUENTE EN France (suite et fin)

- Thyroïdectomie subtotale
  - *Non compliance*
  - *Effet secondaire indésirable*
  - *Rechute après 1 ou 2 cures d'antithyroïdiens de synthèse*

# MALADIE DE BASEDOW

## Irathérapie



- $^{99m}\text{TcO}_4$   
délai 30 minutes  
explore le captage

- $^{123}\text{I}$   
délai 2 heures  
captage et organification

résolution # 1 cm

### Contre indications

- Grossesse
- Allaitement

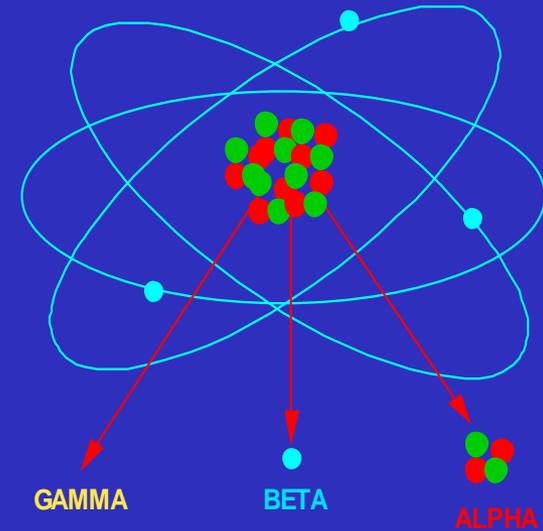


# Radioactivité

$\alpha$  noyaux d'hélium

$\beta$  électrons      thérapie

$\gamma$  photons      diagnostic

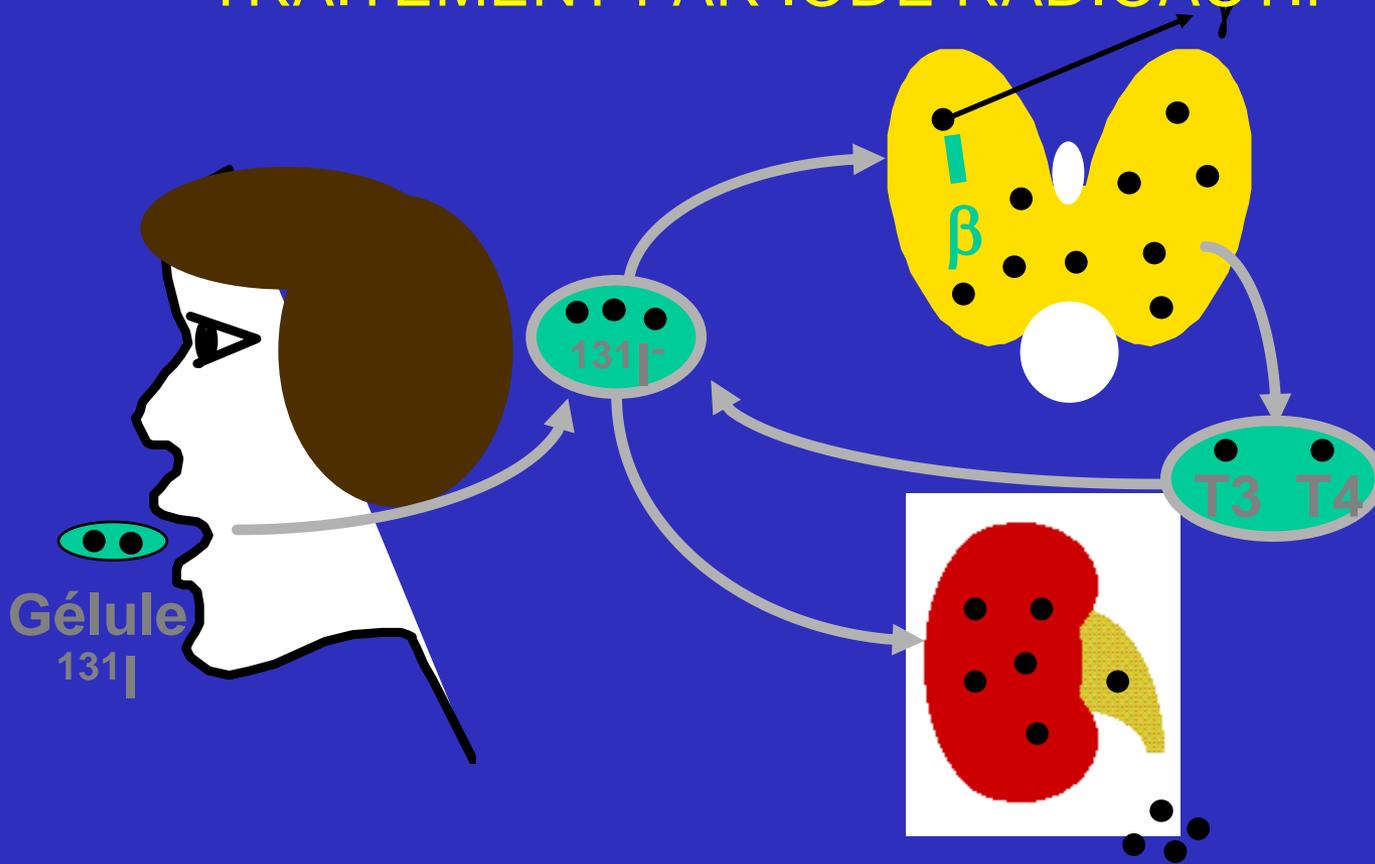


période      heures, jours

énergie      keV

activité      Bq, Ci =  $3.7 \times 10^{10}$  Bq

# MALADIE DE BASEDOW TRAITEMENT PAR IODE RADIOACTIF



- Emission  $\beta$  190 keV 90 % dose parcours # 2 mm
- Emission  $\gamma$  360 keV 10 % dose irradiation externe

# Unités

activité : désintégrations par seconde

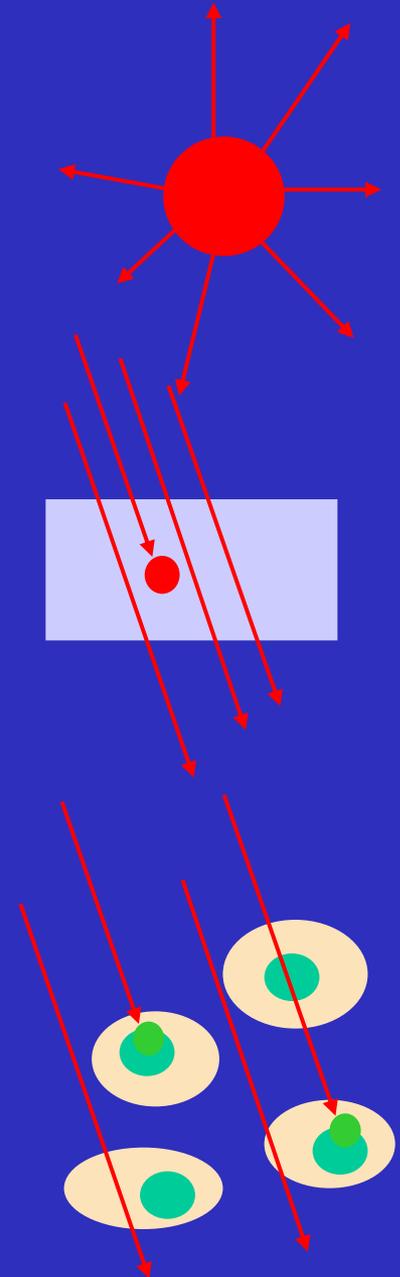
- becquerel Bq : 1 désintégration / seconde
- curie Ci :  $37 \times 10^9$  Bq (37 GBq)

dose : énergie absorbée / masse de matière

- gray Gy : 1 joule / kilogramme

dose efficace : indicateur du risque global

- dose absorbée  $\times W_R \times W_T$
- sievert Sv
- $W_R = 1$  pour RX, béta et gamma
- $W_T = 0.05$  pour la thyroïde



# Facteur de pondération tissulaire $W_T$

Organe ou tissu T	$W_T$
Gonades	0,20
Moelle osseuse rouge	0,12
Côlon	0,12
Poumons	0,12
Estomac	0,12
Vessie	0,05
Sein	0,05
Foie	0,05
Œsophage	0,05
<b>Thyroïde</b>	<b>0,05</b>
Peau	0,01
Surfaces osseuses	0,01
Corps entier	1,00

# Ordres de grandeur des doses efficaces

10.000 mSv : irradiation aiguë / mort rapide

1.000 mSv : irradiation aiguë / signes cliniques

5 mSv : irradiation annuelle à Clermont-Ferrand

2,5 mSv : irradiation annuelle à Paris

1 mSv : limite annuelle légale pour la population

1 mSv : irradiation annuelle moyenne médicale

- aucun cancer thyroïdien radioinduit n'a été mis en évidence chez
- aucun cancer thyroïdien radioinduit chez l'enfant < 100 mSv à débit de dose élevé (Ron).

Radiodioagnostic	mSv	Médecine Nucléaire
scanner abdomen	<b>20</b>	cœur $^{201}\text{Tl}$ tumeurs $^{18}\text{F}$ FDG
scanner thorax lavement baryté	<b>10</b>	cerveau $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO
urographie transit gastrointestinal rachis lombaire 2 clichés abdomen	<b>5</b> <b>Irradiation naturelle annuelle</b> <b>2.5</b>	foie $^{99\text{m}}\text{Tc}$ HIDA cœur $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MIBI squelette $^{99\text{m}}\text{Tc}$ phosphonate
	<b>1</b>	reins $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MAG3 poumons $^{99\text{m}}\text{Tc}$ microsphères
rachis dorsal 2 clichés	<b>0,5</b>	thyroïde $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertechnetate reins $^{99\text{m}}\text{Tc}$ DMSA reins $^{123}\text{I}$ hippuran
crâne 2 clichés		
thorax 2 clichés	<b>0,1</b>	clairance $^{51}\text{Cr}$ EDTA

# Recommandations spécifiques à l'enfant

- Pendant 5 jours
  - éviter les enfants < 15 ans
  - éviter les femmes enceintes
  - vaisselle, urines, linge, téléphone
  - dormir si possible à distance de sa fratrie
- Attention énurésie et vomissements
- Eviction scolaire
- Information, consentement parents
- Optimiser la dose
- Mauvaise indication si > 60 g
- Corticoïdes si exophtalmie mais situation exceptionnelle
- Chao Eur J Pediat 1874 enfants traités par iode : 50% guérison, 38% hypo

## Hospitaliser ?

• Allemagne	2 mCi
• Suisse	5 mCi
• Grèce	15 mCi
• France	20 mCi
• RU	20 mCi
• Italie	30 mCi
• USA	30 mCi

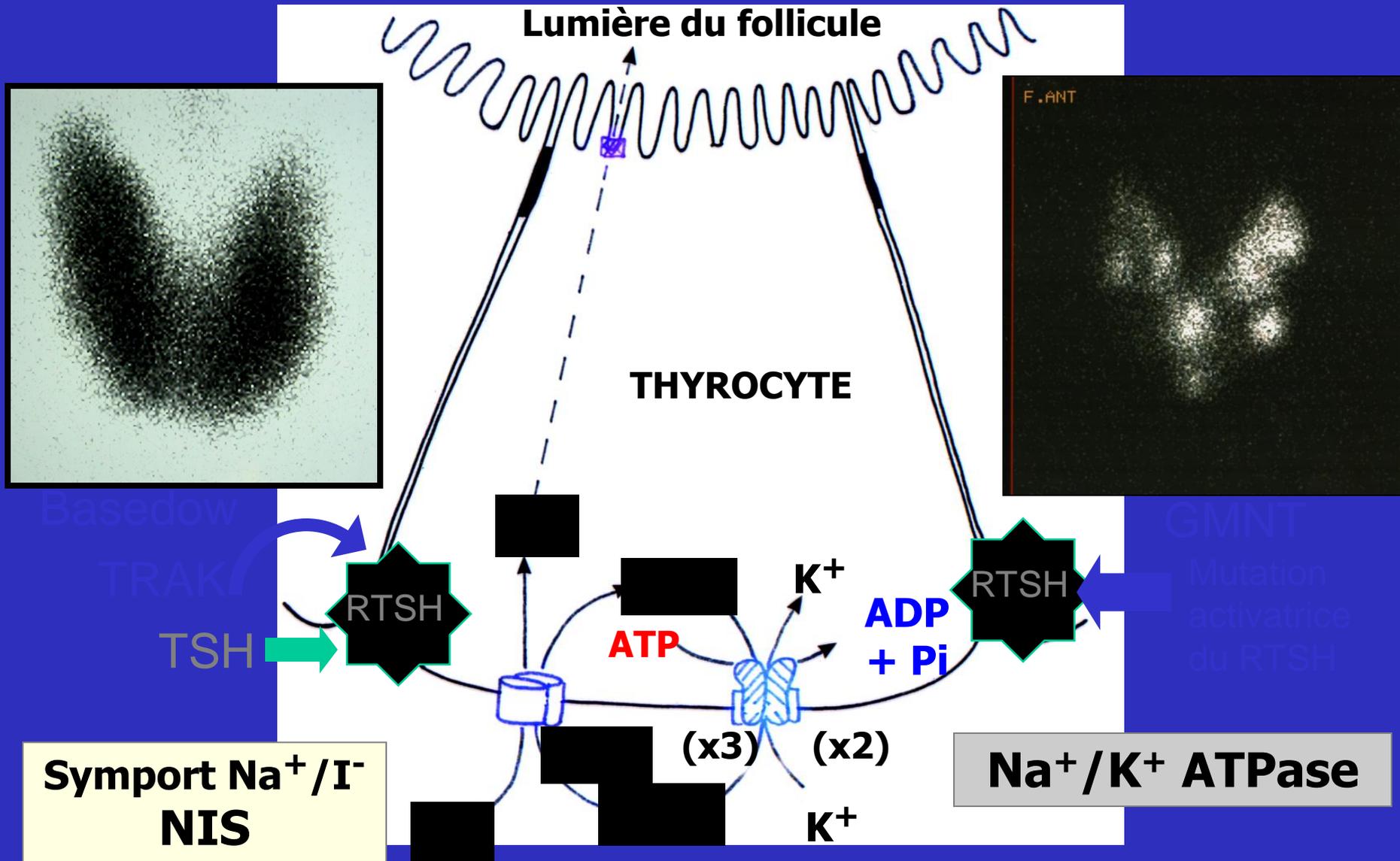
## **<sup>131</sup>I chez l 'enfant et risque de cancer**

- Tchernobyl
- Irradiation externe à débit de dose élevé
- Irradiation externe à faible débit de dose : RR 2.3 (IC 1.1-4.8) après panoramique dentaire
- Administration médicale d ' <sup>131</sup>I
  - risque probablement très faible, plus élevé < 5 ans  
**Holm 89**, 0-19 ans, 1.6 Gy, suivi 20 ans, ERR/Gy 0.5  
**Hamilton 89**, 0-20 ans, 0.6 Gy, suivi 27 ans, ERR/Gy 3.1  
descendance : 500/370 enfants traités : RAS
  - augmentation du risque avec faible dose 25 Gy versus 100-200 Gy.
  - suivi 1200 enfants traités (Rivkees 1998): pas d'excès
- Suivi rigoureux, cytoponction si nodule

## Etiologies des hyperthyroïdies

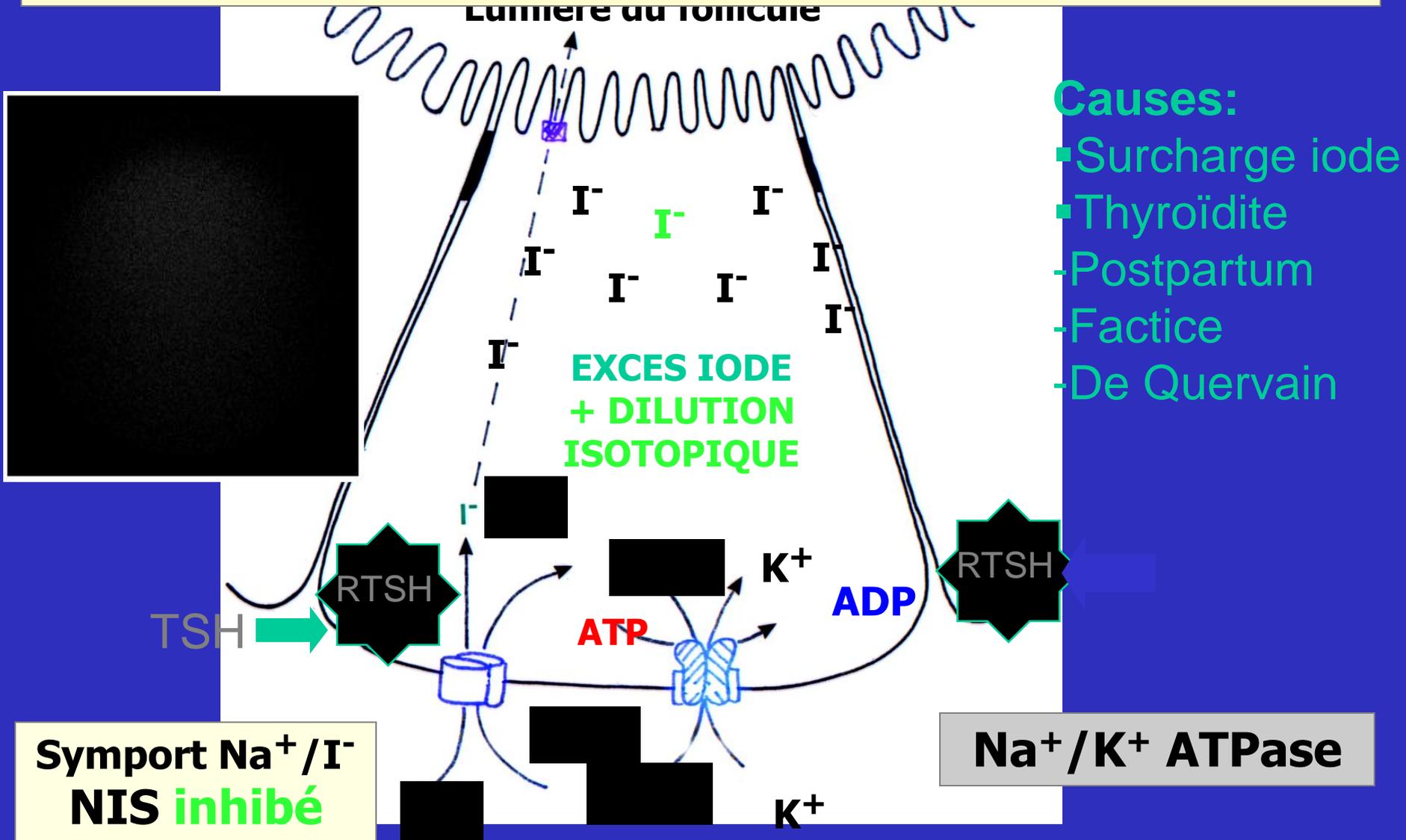
- Maladie de Basedow : 60-80%
- Adénomes et goitres multinodulaires toxiques
- Thyroïdites subaigüe
- Surcharges iodées (amiodarone)
- Médicaments (lithium, interféron, LT4)
  
- Résistances aux hormones thyroïdiennes
- Hyperthyroïdie héréditaire non autoimmune
- Adénome thyroïdienne
- Hyperthyroïdies néoplasiques
- Secondaires à une stimulation par hCG
  - T trophoblastiques
  - Hyperemesis gravidarum

# Hyperthyroïdies fixantes : captage de l'iodure et organification



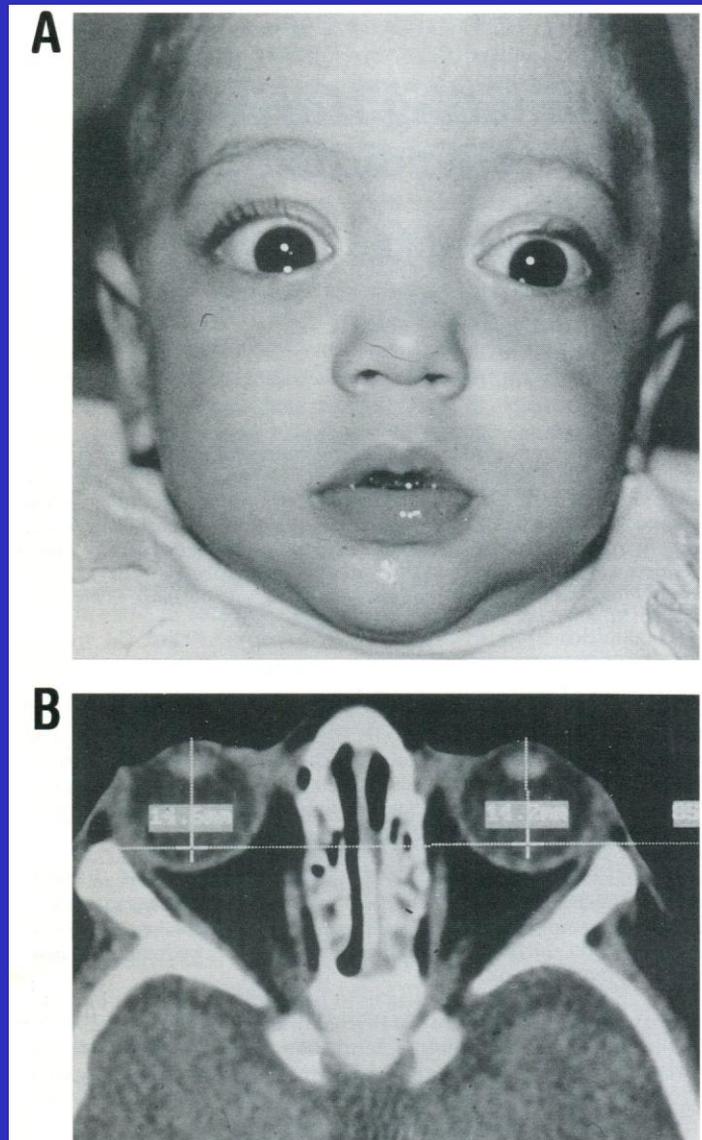
# Hyperthyroïdies non fixantes :

scinti blanche: exemple de la surcharge en iode

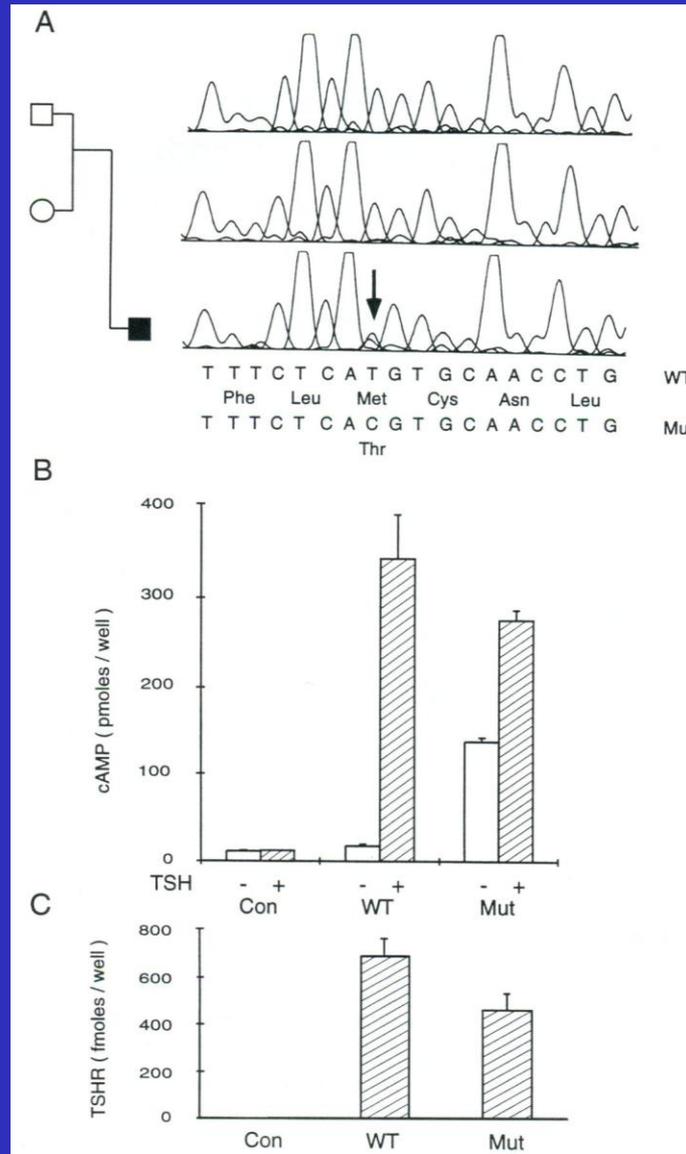


# HYPERTHYROIDIE AVEC HYPERPLASIE THYROIDIENNE NON AUTO-IMMUNE

- UNE HISTOIRE FAMILIALE DE THYROTOXICOSE
- FORTE INCIDENCE ET DEBUT PRECOCE
- GOITRE MODERE ET DIFFUS
- ABSENCE DE SIGNES EXTRATHYROIDIENS DE MALADIE DE BASEDOW (exception)
- ABSENCE D'ANTICORPS ANTITHYROIDIENS CIRCULANTS
- RECURRENCE APRES TRAITEMENT MEDICAL OU CHIRURGIE NON TOTALE OU IODE RADIOACTIF AVEC DESTRUCTION INCOMPLETE
- MUTATIONS GERMINALES ACTIVATRICES DU RECEPTEUR DE LA TSH



De Roux N, Polak M et al. J Clin Endocrinol Metab 1996, 81:2023



De Roux N, Polak M et al. J Clin Endocrinol Metab 1996, 81:2023

# HYPERTHYROIDIE PAR MUTATION ACTIVATRICE DU RECEPTEUR DE LA TSH CONCLUSIONS

- Les mutations activatrices du récepteur de la TSH sont une cause rare d'hyperthyroïdie foétale et/ou post-natale
- Elles doivent être recherchées en l'absence de signes d'auto-immunité
- Elles expliquent des cas d'hyperthyroïdie :
  - Familiales non immunes
  - Non familiales congénitales (néomutation)
  - D'adénomes toxiques (mutation somatique)

# HYPERTHYROIDIE ET MUTATION ACTIVATRICE DU RECEPTEUR DE LA TSH CONCLUSION

L'ACTIVATION CONSTITUTIVE DU RECEPTEUR DE LA TSH

- EXPLIQUE CERTAINES FORMES D'AUTONOMIE THYROIDIENNE
- PERMET D'APPROFONDIR NOS CONNAISSANCES SUR LES RELATIONS STRUCTURE-FONCTION DU RECEPTEUR