



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

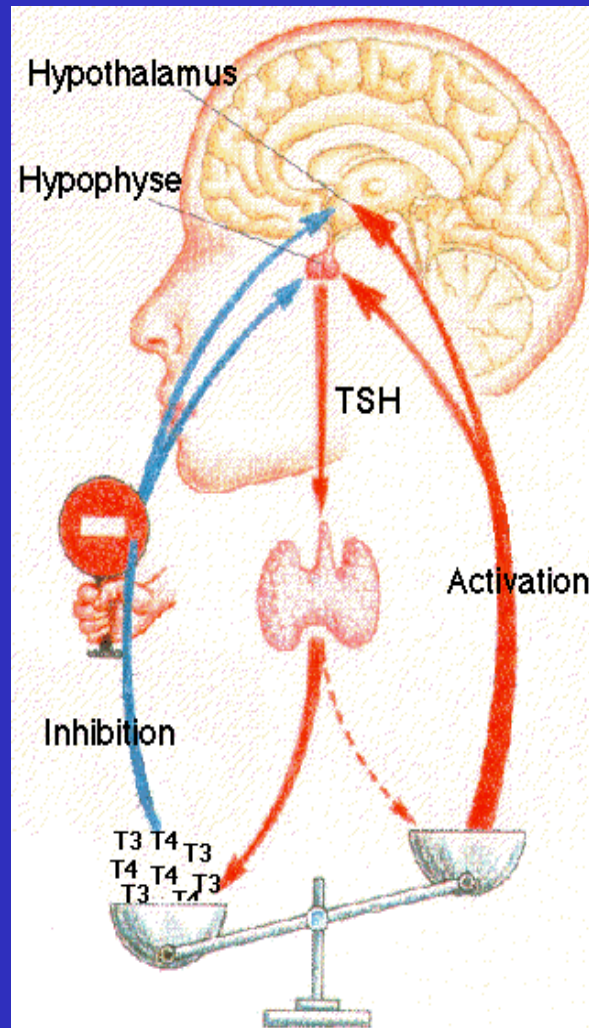
- THYROTOXICOSE

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

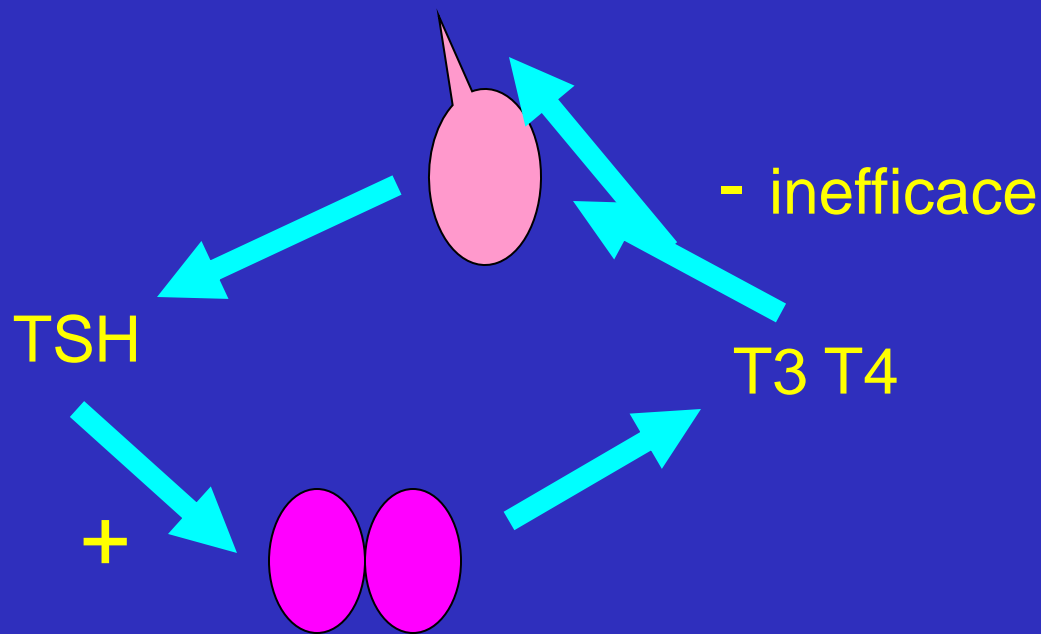
NOTION DE « FEED-BACK »

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

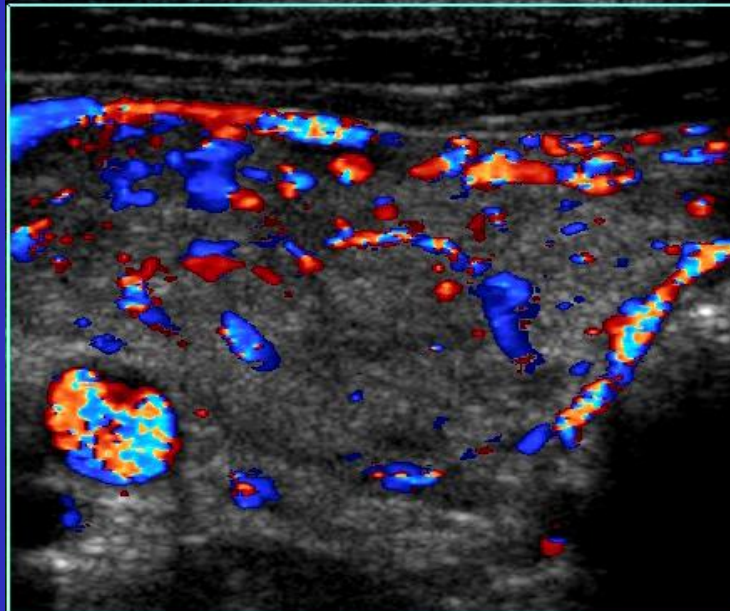
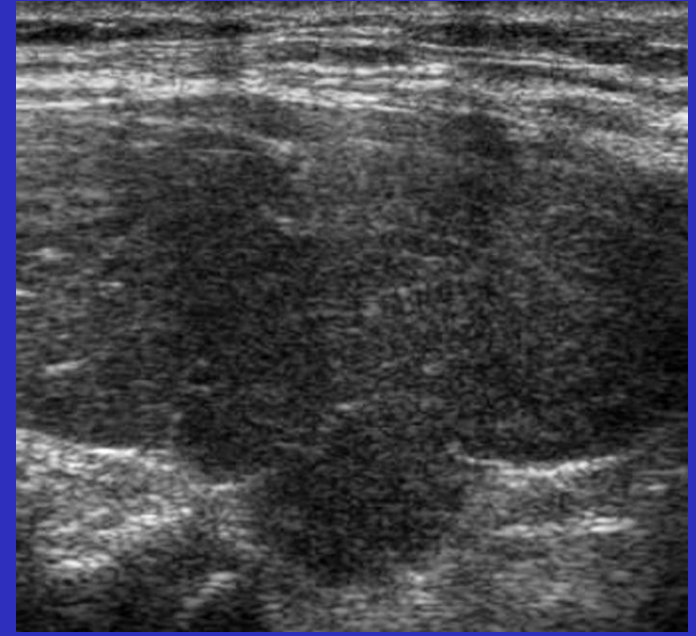
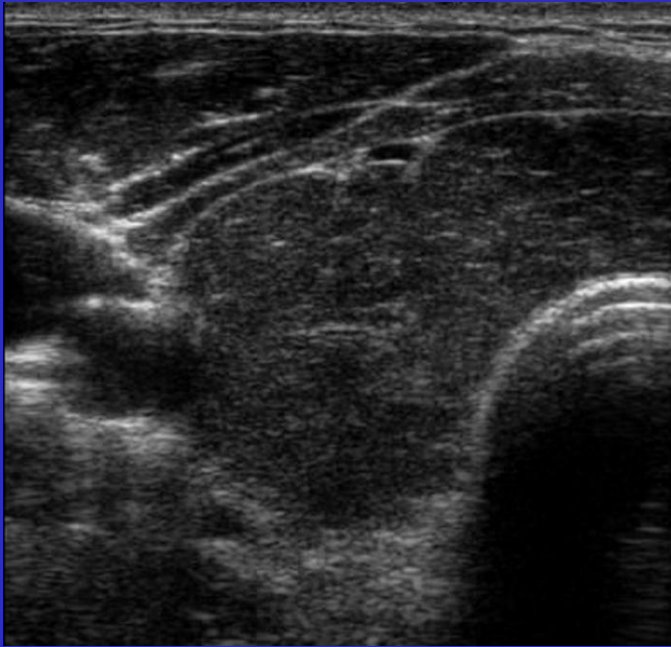
DIAGNOSTIC PARACLINIQUE

- 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

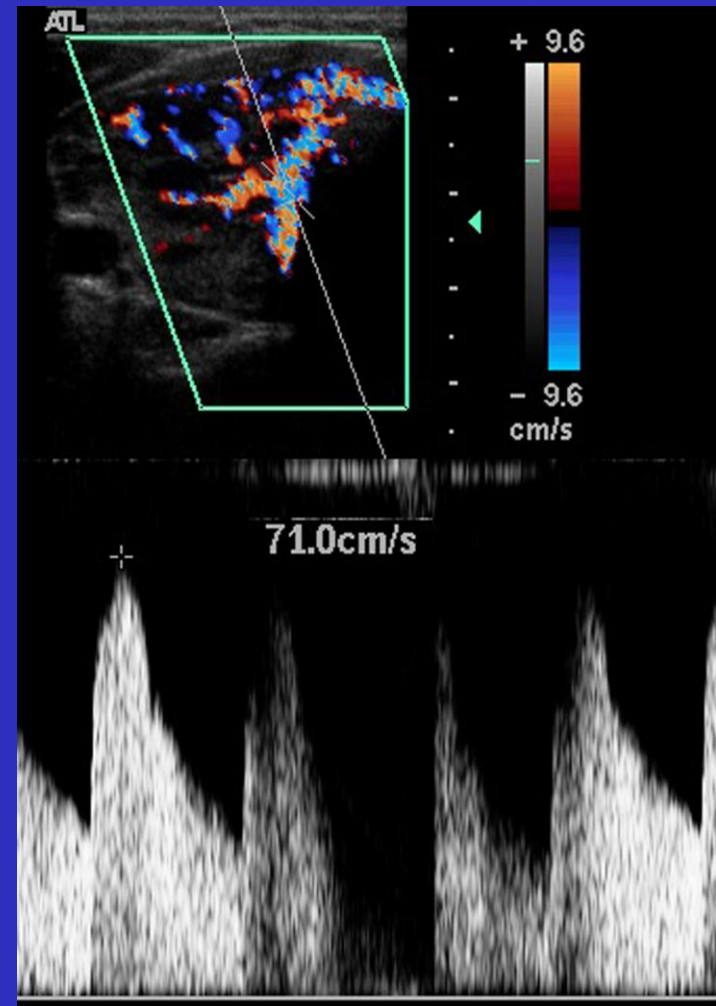
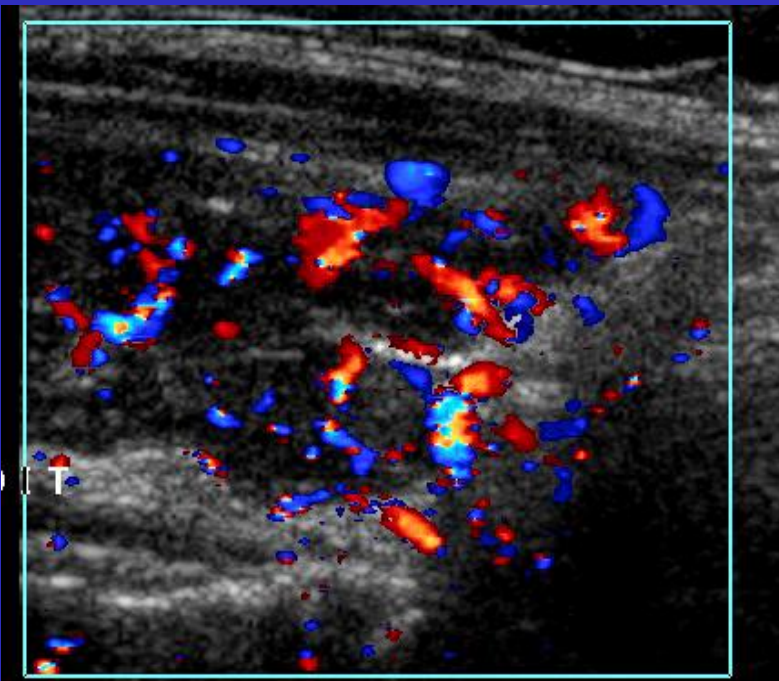
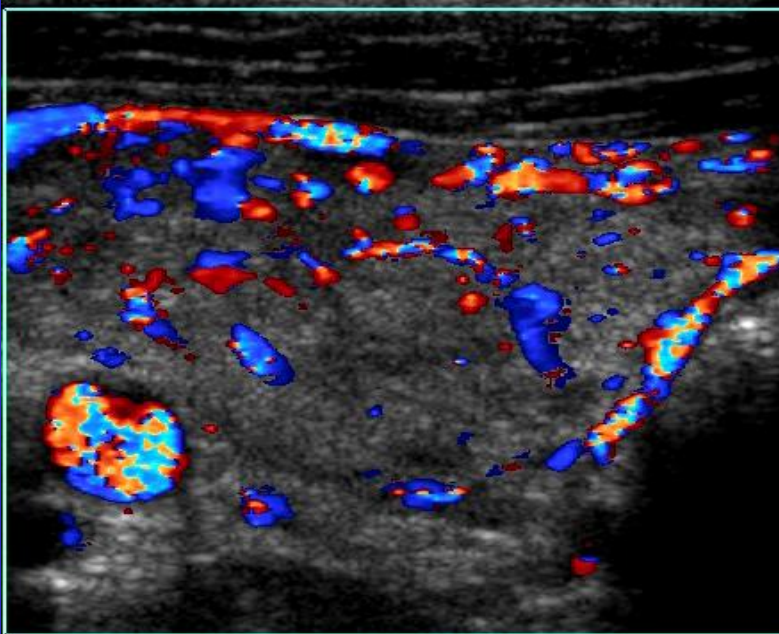


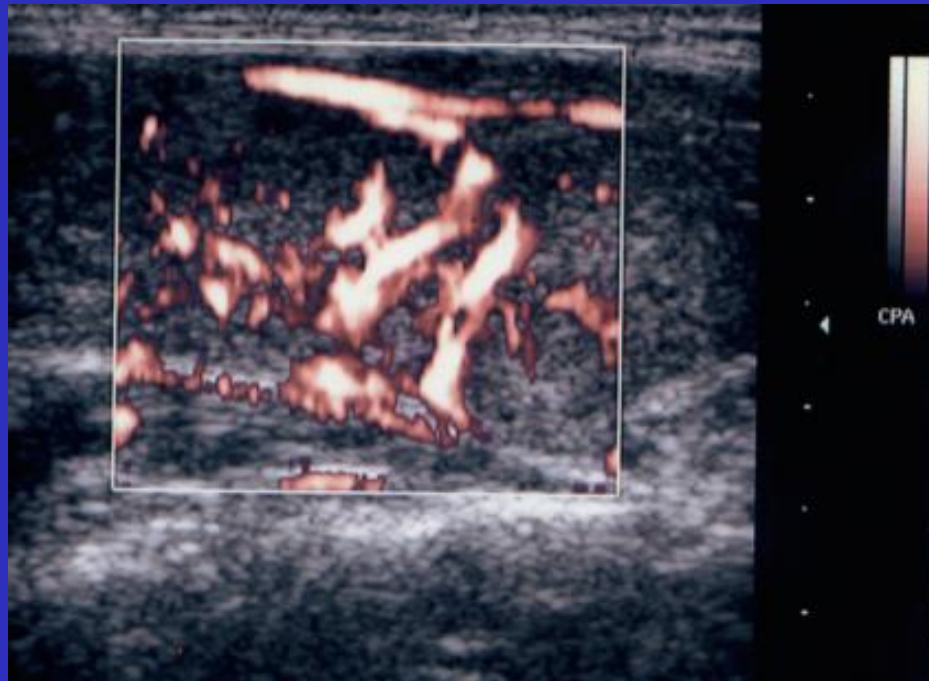
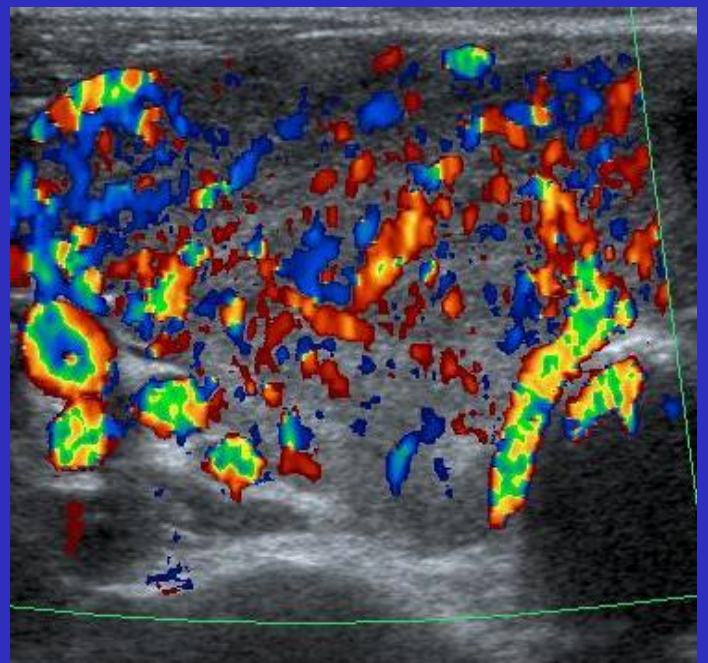
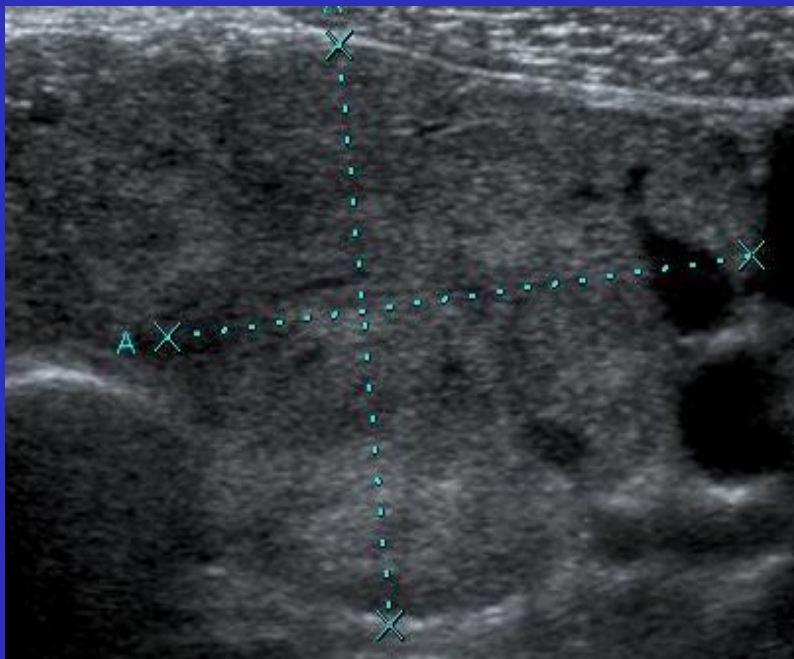
Maladie de Basedow

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 !

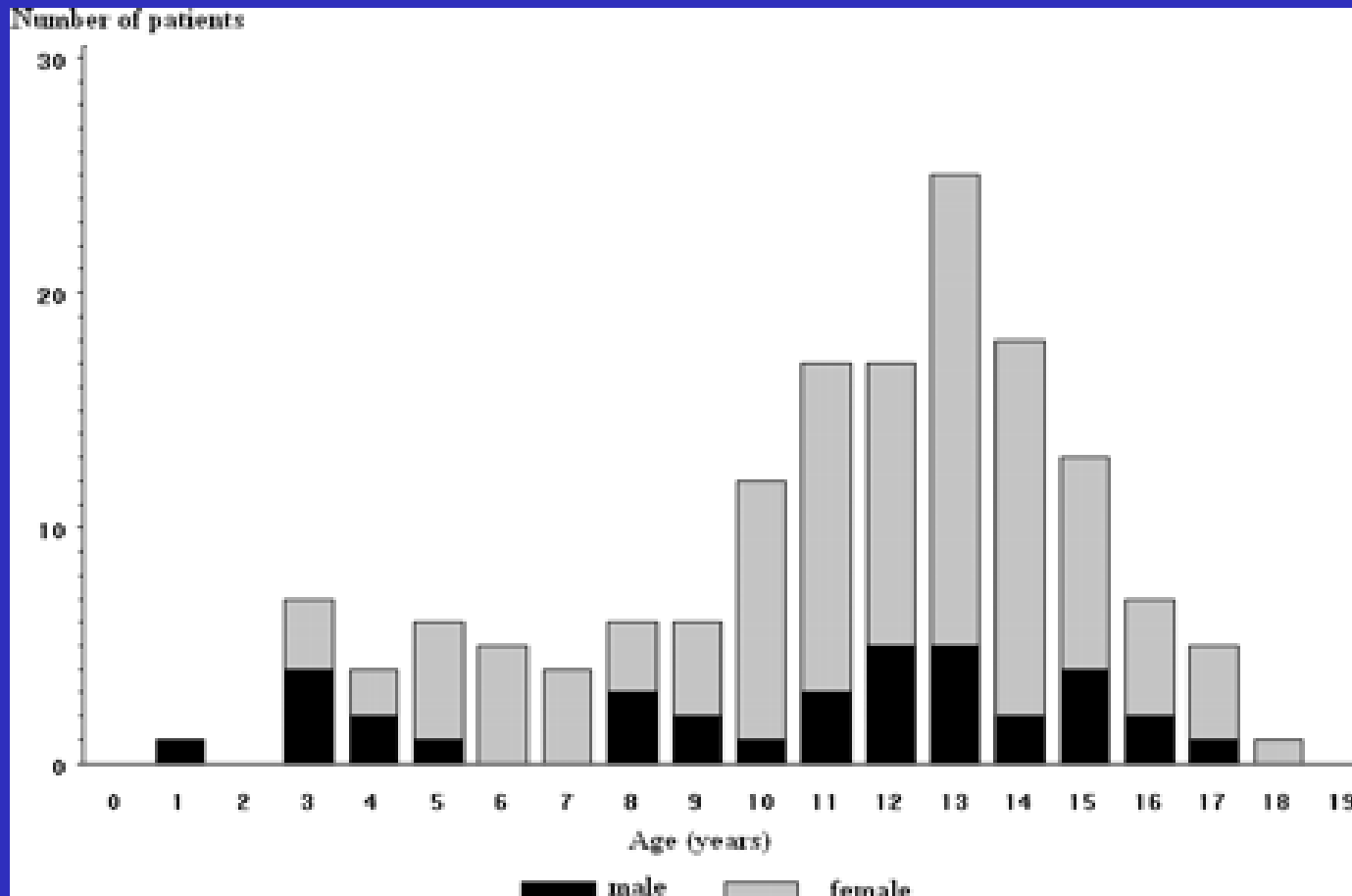
- Déminéralisation osseuse
 - Index cortico-diaphysaire 1228 (43%)
 - Ostéo-densitométrie osseuse 812 (67%)
- Activation de la destruction = >
 - De la construction car
 - Couplage « clastose » « blastose »
- Reminéralisation avec le traitement de la thyrotoxicose

HYPERTHYROIDIE DE L'ADOLESCENT

Plan

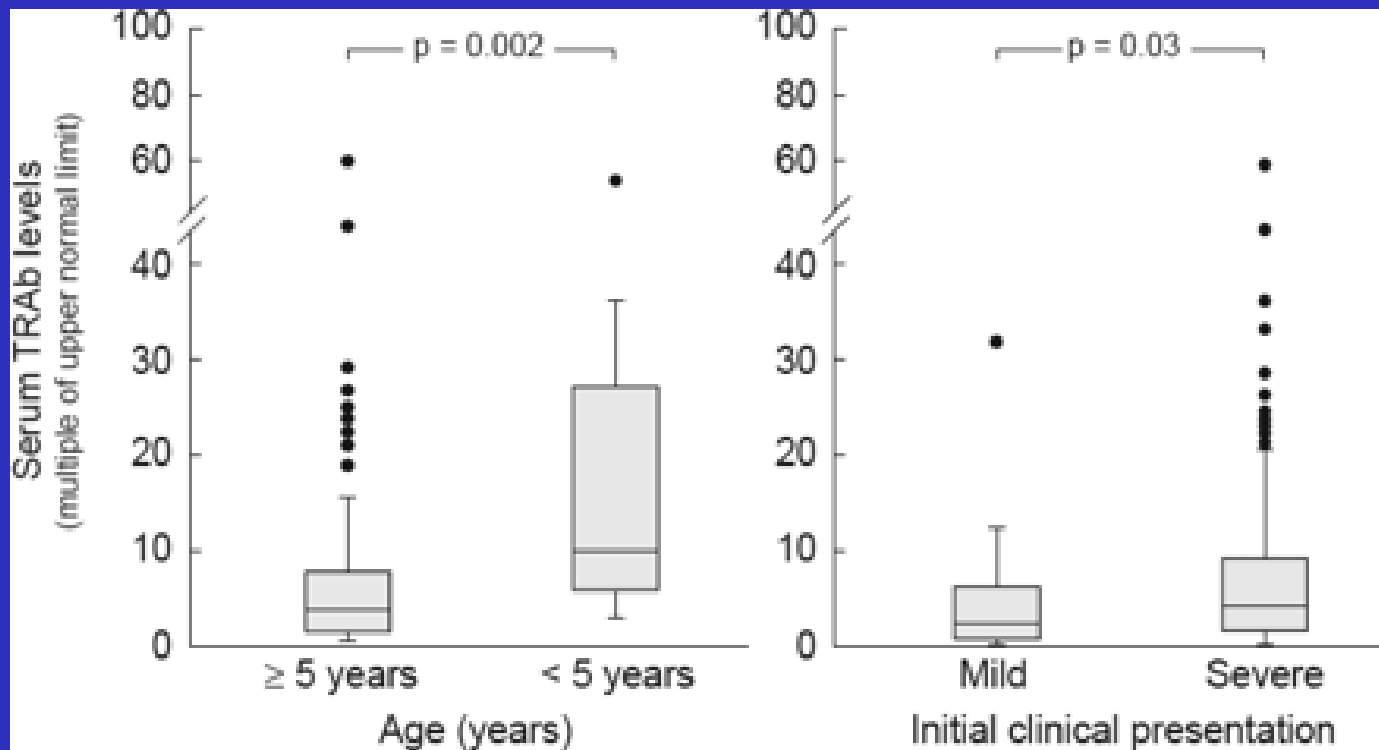
- HISTOIRE NATURELLE
 - Série française
 - Facteurs prédictifs de rechute
- TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BASEDOW
 - 1ere poussée
 - Récidive
- AUTRES CAUSES d'HYPERTHYROIDIE
 - Éléments diagnostiques
 - Prise en charge spécifique

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



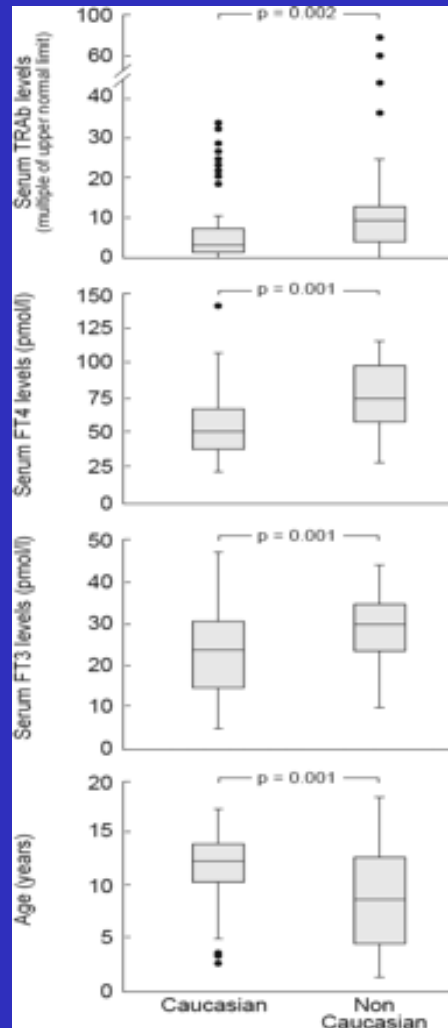
Kaguelidou, F. et al. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3817-3826

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



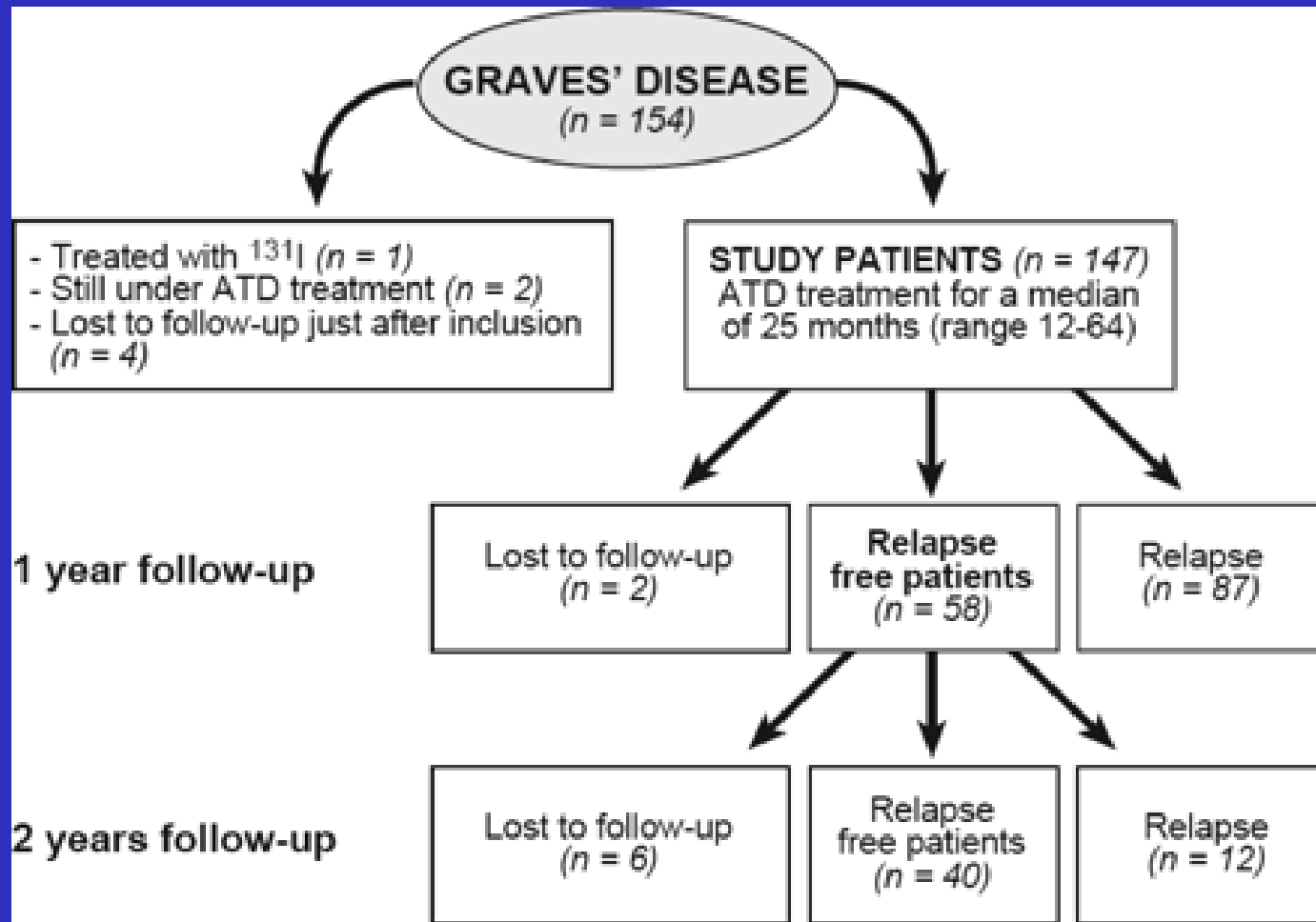
Kaguelidou, F. et al. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3817-3826

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



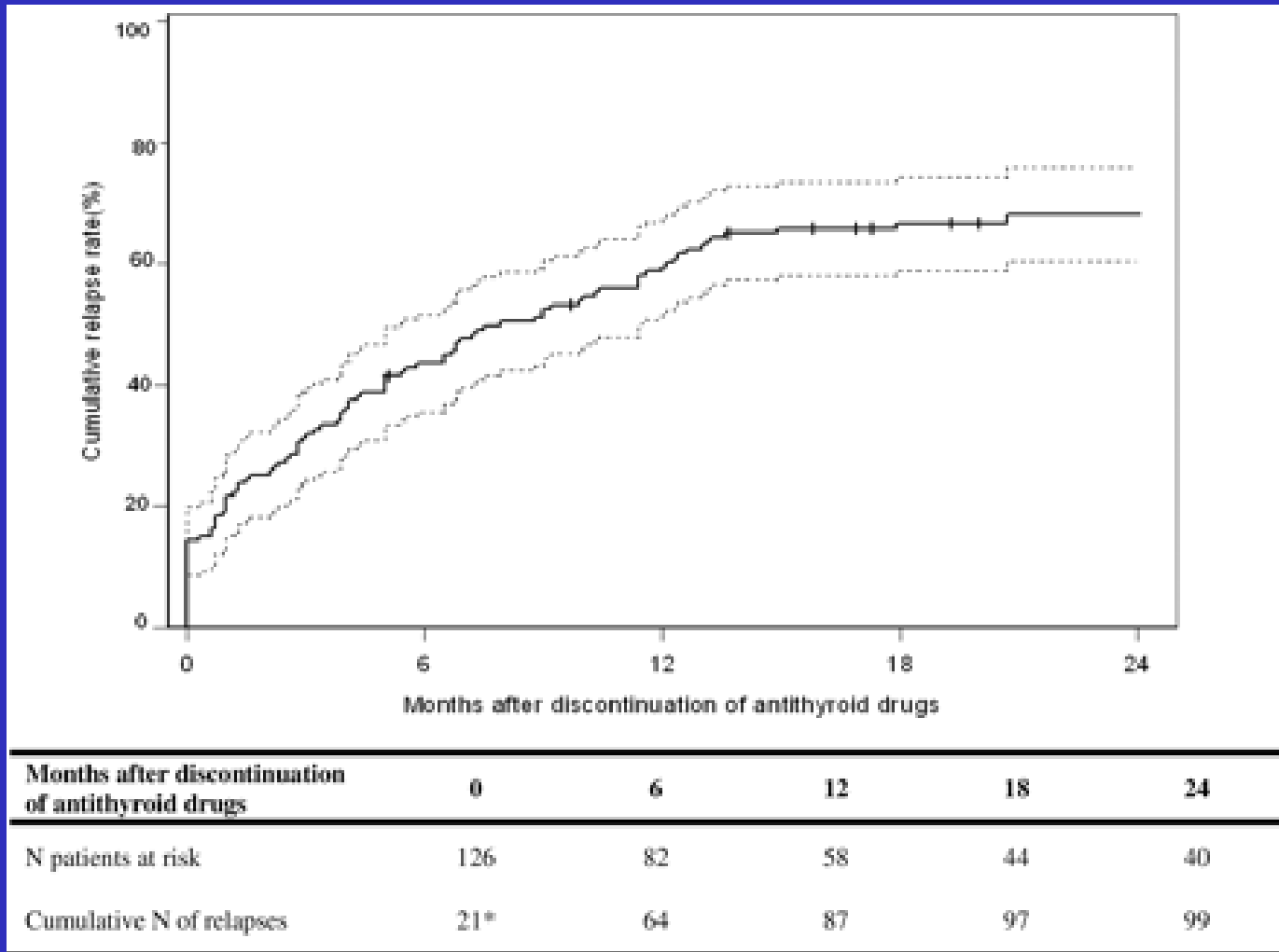
Kaguelidou, F. et al. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3817-3826

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



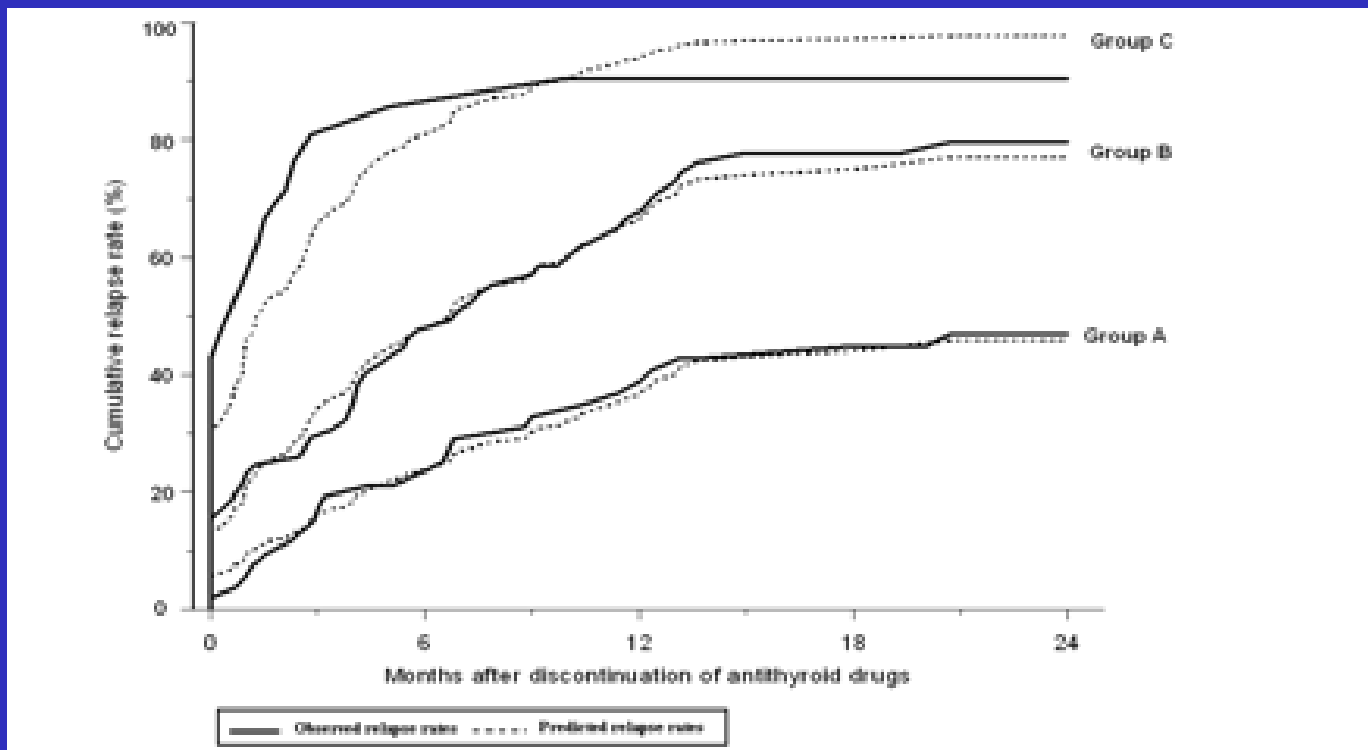
Kaguelidou, F. et al. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3817-3826

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 β -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}I
délai 2 heures
captage et organification

résolution # 1 cm

Contre indications

- Grossesse
- Allaitement

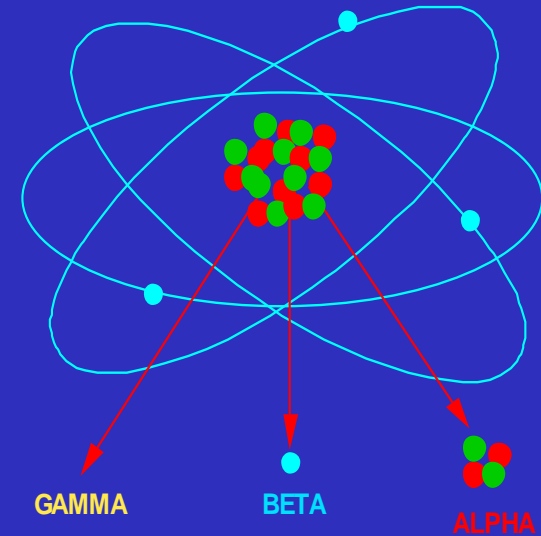


Radioactivité

α noyaux d'hélium

β électrons thérapie

γ photons diagnostic

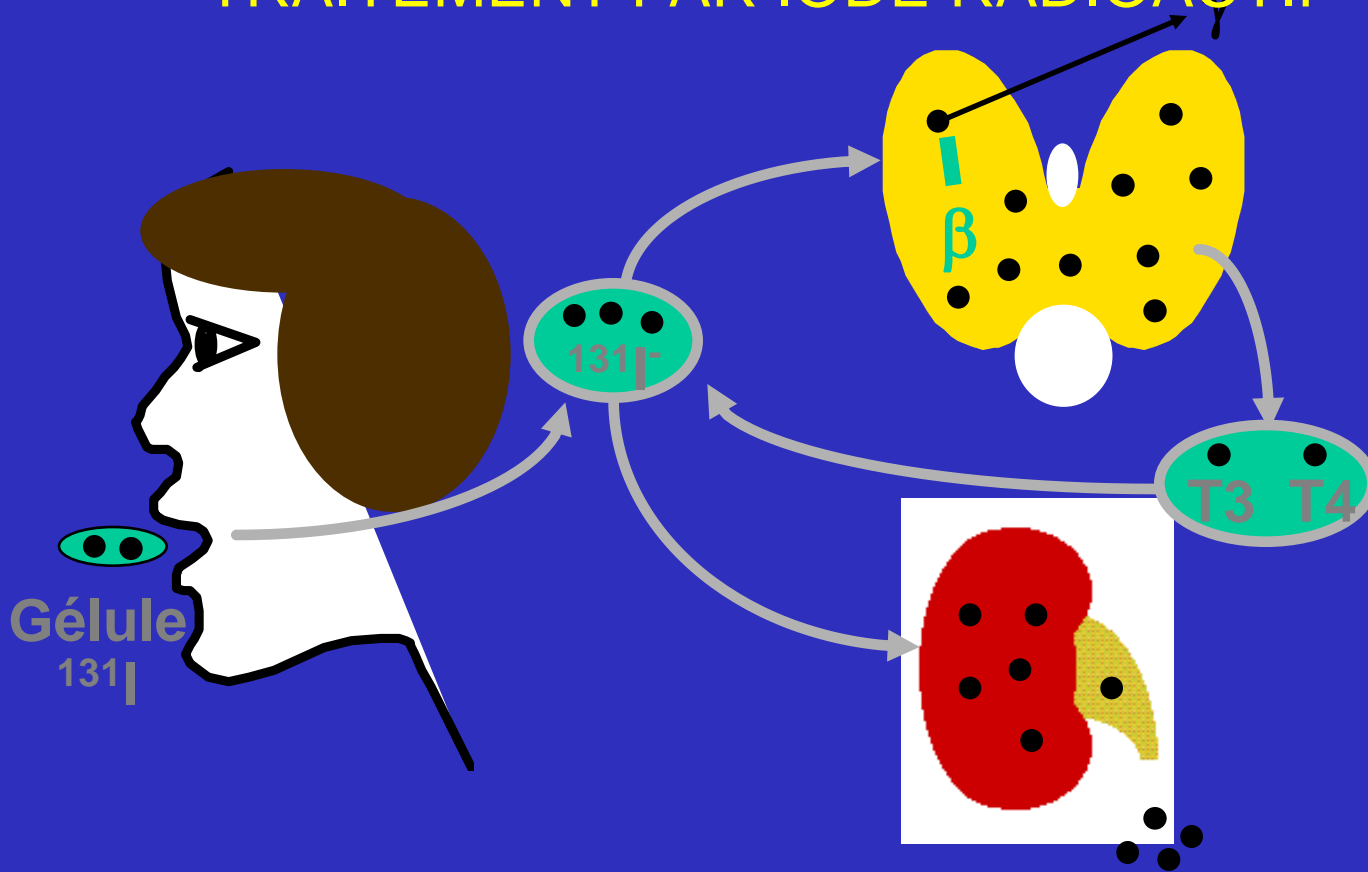


période heures, jours

énergie keV

activité Bq, Ci = 3.7×10^{10} Bq

MALADIE DE BASEDOW TRAITEMENT PAR IODE RADIOACTIF



- Emission β 190 keV 90 % dose parcours # 2 mm
- Emission γ 360 keV 10 % dose irradiation externe

Unités

activité : désintégrations par seconde

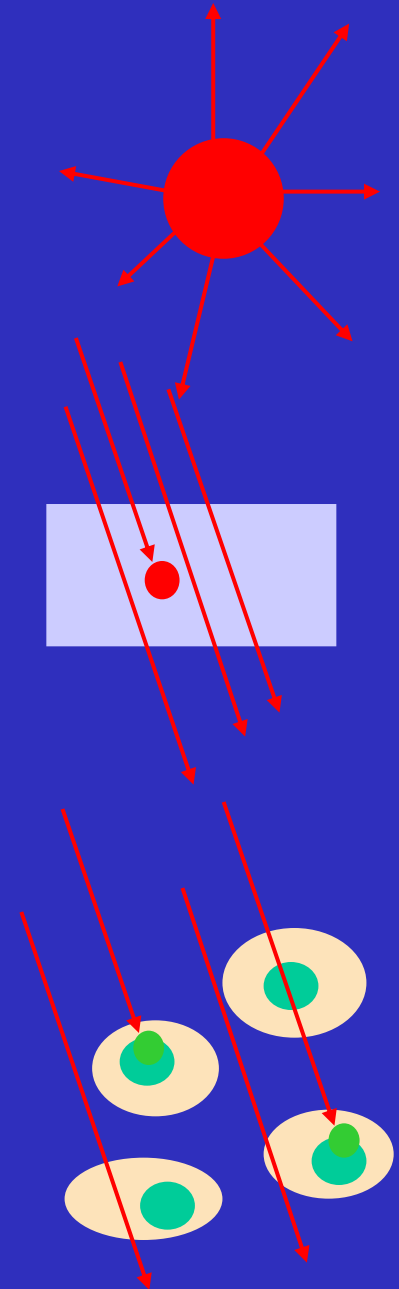
- becquerel Bq : 1 désintégration / seconde
- curie Ci : 37×10^9 Bq (37 GBq)

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
Thyroïde	0,05
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).

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

^{131}I chez l 'enfant et risque de cancer

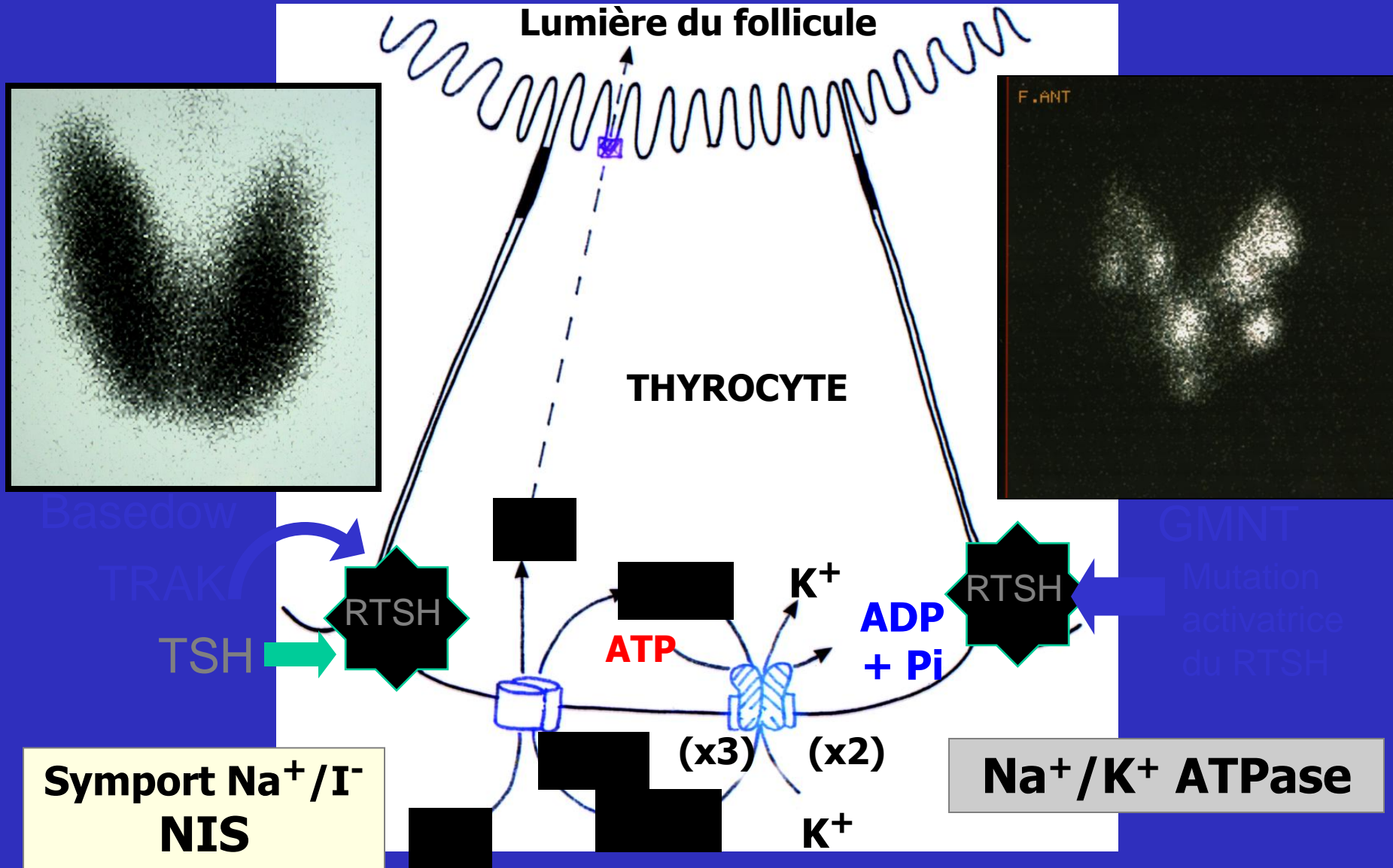
- Tchernobyl
- Irradiation externe à débit de dose élevé
- Irradiation externe à faible débit de dose : RR 2.3 (IC 1.1-4.8) après panoramique dentaire
- Administration médicale d ' ^{131}I
 - risque probablement très faible, plus élevé < 5 ans
Holm 89, 0-19 ans, 1.6 Gy, suivi 20 ans, ERR/Gy 0.5
Hamilton 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)

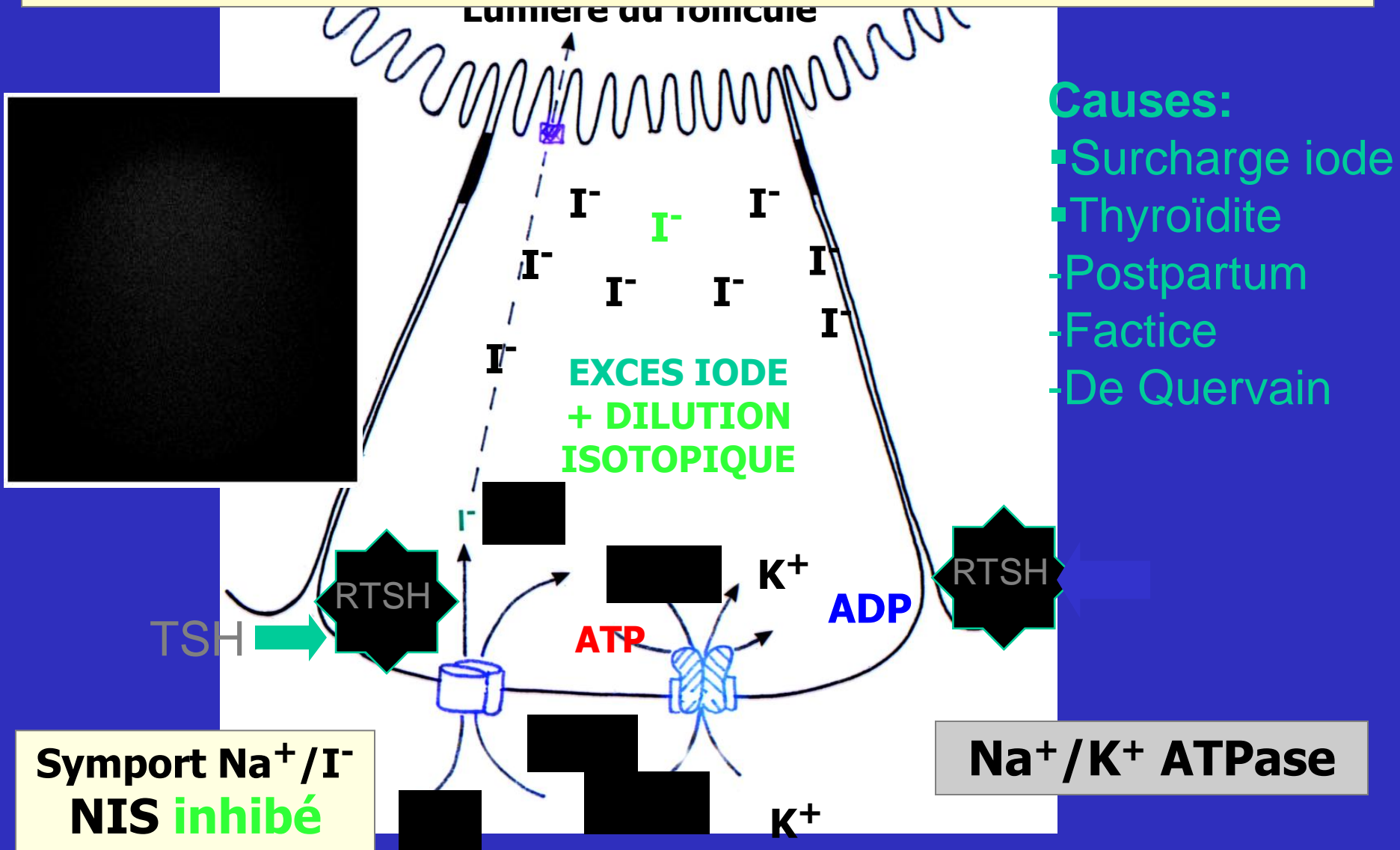
- Résistances aux hormones thyroïdiennes
- Hyperthyroïdie héréditaire non autoimmune
- Adénome thyroïdienne
- Hyperthyroïdies néoplasiques
- Secondaires à une stimulation par hCG
 - T trophoblastiques
 - Hyperemesis gravidarum

Hyperthyroïdies fixantes : captage de l'iodure et organification



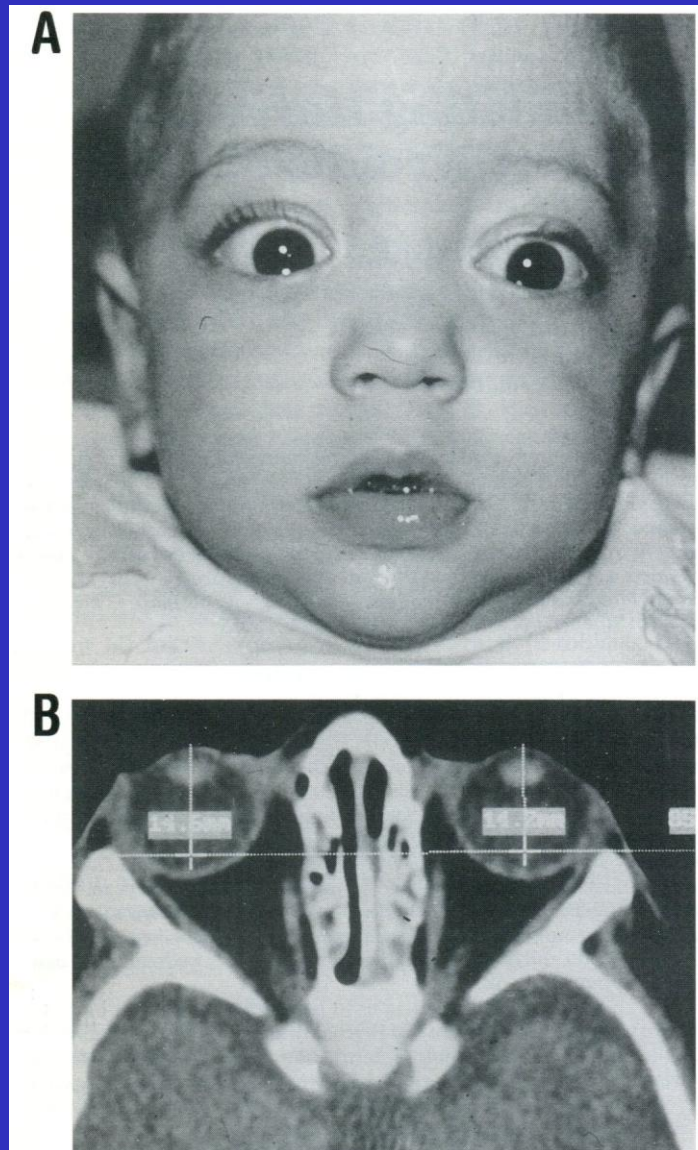
Hyperthyroïdies non fixantes :

scinti blanche: exemple de la surcharge en iode

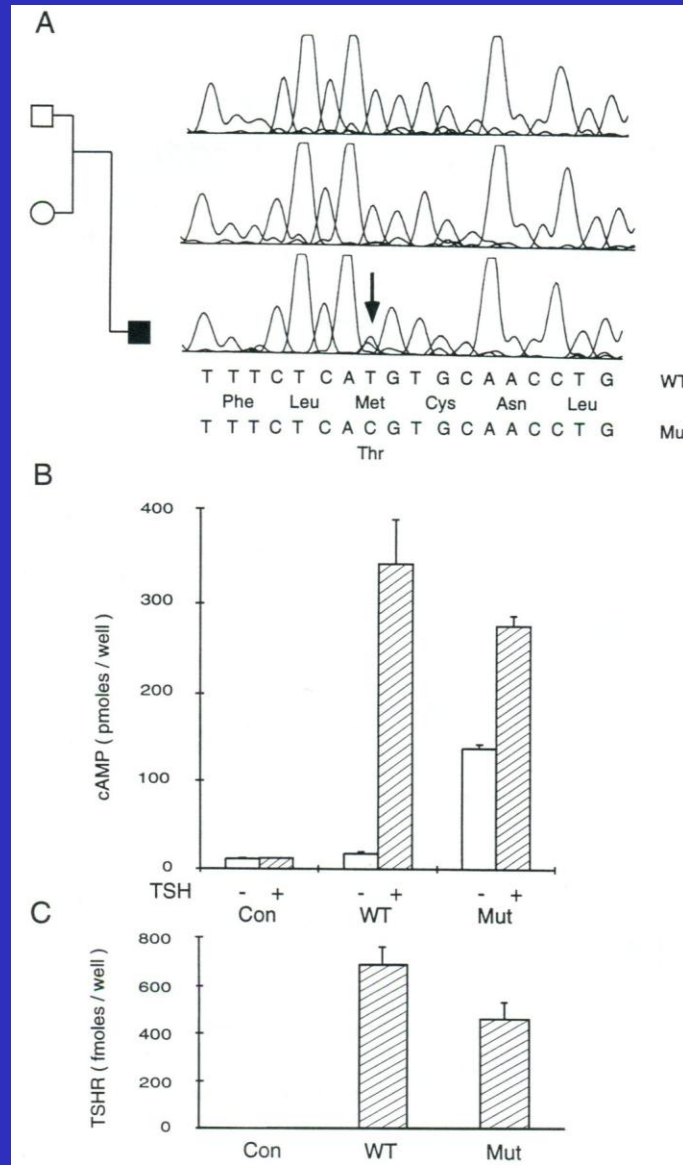


HYPERTHYROIDIE AVEC HYPERPLASIE THYROIDIENNE NON AUTO-IMMUNE

- 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