

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان  
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس  
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

## LES THYROÏDITES AUTO-IMMUNES : LA MALADIE DE BASEDOW ET LA THYROÏDITE DE HASHIMOTO L'EXPÉRIENCE DE L'UNITÉ D'ENDOCRINOLOGIE PÉDIATRIQUE

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur SANAE EL MOUDDEN  
Née le 05/01/1990 à FES

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : PEDIATRIE

Sous la direction de :

Professeur SANA ABOURAZZAK

Session Juin 2022

Professeur HIDA Noustapha  
Chef de Service de pédiatrie  
Hôpital Mèra - FES

Dr. ABOURAZZAK Sana  
Professeur Agrégée  
Pédiatrie  
CHU HASSAN II - FES  
INF 14114662

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان  
ትዕሊምት ፡ ተወሳኝነት ለ ተወሳኝነት ለ ተወሳኝነት ፡ ተረፎ  
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس  
ትዕሊምት ወጻእ ፡ ፍጥነት ፡ ፍጥነት ፡ ፍጥነት ፡ ፍጥነት  
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

# **LES THYROÏDITES AUTO-IMMUNES : LA MALADIE DE BASEDOW ET LA THYROÏDITE DE HASHIMOTO L'EXPÉRIENCE DE L'UNITÉ D'ENDOCRINOLOGIE PÉDIATRIQUE**

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur SANAE EL MOUDDEN  
Née le 05/01/1990 à FES

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

**OPTION : PEDIATRIE**

Sous la direction de :

**Professeur SANA ABOURAZZAK**

Session Juin 2022

## **ABREVIATIONS**

|               |                                       |
|---------------|---------------------------------------|
| <b>AC</b>     | : Anticorps                           |
| <b>ADP</b>    | : Adénopathie (s)                     |
| <b>ARTSH</b>  | : Anticorps anti-récepteurs à la TSH  |
| <b>ATCD</b>   | : Antécédent (s)                      |
| <b>ATS</b>    | : Antithyroïdiens de synthèse         |
| <b>Bpm</b>    | : battements par minute               |
| <b>CNC</b>    | : Conjonctives normocolorées          |
| <b>Cpm</b>    | : cycles par minute                   |
| <b>DS</b>     | : déviation standard                  |
| <b>ECG</b>    | : Electrocardiogramme                 |
| <b>FAF</b>    | : Femme au foyer                      |
| <b>FC</b>     | : Fréquence cardiaque                 |
| <b>FR</b>     | : Fréquence respiratoire              |
| <b>GOT</b>    | : Transaminase glutamino-oxalacétique |
| <b>GPT</b>    | : Transaminase glutamique pyruvique   |
| <b>IGF</b>    | : Insulin-like Growth Factor          |
| <b>LATS</b>   | : Long acting thyroid stimulator      |
| <b>LT3</b>    | : fraction libre de T3                |
| <b>LT4</b>    | : fraction libre de T4                |
| <b>NFS</b>    | : numération formule sanguine         |
| <b>ng/l</b>   | : Nanogramme par litre                |
| <b>OGE</b>    | : Organes génitaux externes           |
| <b>PEC</b>    | : Prise en charge                     |
| <b>Pmol/l</b> | : picamol par litre                   |
| <b>T3</b>     | : Tri-iodo-thyronine                  |
| <b>T4</b>     | : Tétra-iodo-thyronine= Thyroxine     |
| <b>TA</b>     | : Tension artérielle                  |
| <b>TG</b>     | : Thyroglobuline                      |
| <b>TNF</b>    | : Tumor Necrosis Factor               |

|        |                                      |
|--------|--------------------------------------|
| TPO    | : Thyroperoxydase                    |
| TRH    | : Thyrotropin releasing hormone      |
| TSH    | : Thyréostimuline hypophysaire       |
| TSI    | : Thyroid stimulating immunoglobulin |
| UI/l   | : Unité par litre                    |
| µUI/ml | : Micro-unité par millilitre         |

# SOMMAIRE

|                                                    |           |
|----------------------------------------------------|-----------|
| <b>ABREVIATIONS .....</b>                          | <b>2</b>  |
| <b>INTRODUCTION.....</b>                           | <b>8</b>  |
| <b>MATERIEL ET METHODES.....</b>                   | <b>10</b> |
| I. Type et lieu d'étude .....                      | 11        |
| II. Population étudiée .....                       | 11        |
| a. Critères d'inclusions.....                      | 11        |
| b. Critères d'exclusion .....                      | 11        |
| III. Recueil des données .....                     | 11        |
| IV. Les observations : .....                       | 12        |
| a. Observation type : maladie de BASEDOW .....     | 12        |
| b. Observation type : Thyroïdite de Hashimoto..... | 15        |
| c. Tableau des observations : .....                | 19        |
| –patients basedow.....                             | 19        |
| –patients Hashimoto.....                           | 22        |
| <b>RESULTATS : .....</b>                           | <b>24</b> |
| I. Epidémiologie.....                              | 25        |
| a. Le sexe .....                                   | 25        |
| b. L'âge.....                                      | 26        |
| II. Les antécédents : .....                        | 27        |
| a. Personnels .....                                | 27        |
| b. Familiaux.....                                  | 27        |
| III. Les données cliniques : .....                 | 28        |
| a. Motif de consultation .....                     | 28        |
| b. Le délai de consultation .....                  | 28        |
| c. Etude clinique : Basedow – Hashimoto .....      | 29        |
| .....                                              | 29        |

|                                             |    |
|---------------------------------------------|----|
| IV. Les données paracliniques : .....       | 30 |
| 1. Biologie.....                            | 30 |
| 2. Radiologie :.....                        | 30 |
| a. Echographie cervicale .....              | 31 |
| b. Age osseux .....                         | 32 |
| V. Prise en charge thérapeutique.....       | 33 |
| VI. Evolution .....                         | 34 |
| Discussion : .....                          | 35 |
| I. Histoire : .....                         | 36 |
| II. Pathogénie : .....                      | 38 |
| Aspects génétique et environnementaux ..... | 38 |
| III. Epidémiologie :.....                   | 43 |
| 1. La maladie de basedow .....              | 43 |
| 2. La maladie de Hashimoto .....            | 44 |
| IV. Les antécédents :.....                  | 44 |
| 1. Personnels .....                         | 44 |
| 2. Familiaux .....                          | 45 |
| V. Les données cliniques :.....             | 45 |
| 1. Les circonstances de découverte.....     | 45 |
| 2. Motif de consultation .....              | 46 |
| 3. Les signes cliniques : .....             | 46 |
| a. La thyroïdite de Hashimoto .....         | 47 |
| b. La maladie de Basedow .....              | 48 |
| VI. Les données paracliniques : .....       | 51 |
| 1. Bilan biologique : .....                 | 51 |
| a. Bilan a visée étiologique .....          | 51 |

|                                                                                                           |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| b. Bilan de retentissement .....                                                                          | 53        |
| 2. Bilan radiologique : .....                                                                             | 53        |
| a. L'échographie thyroïdienne.....                                                                        | 53        |
| b. La scintigraphie thyroïdienne.....                                                                     | 55        |
| VII. Diagnostic positif :.....                                                                            | 56        |
| 1. La maladie de Basedow.....                                                                             | 56        |
| 2. La thyroïdite de Hashimoto.....                                                                        | 56        |
| VIII. Traitement :.....                                                                                   | 58        |
| 1. Maladie de Basedow : .....                                                                             | 58        |
| 2. La thyroïdite de Hashimoto.....                                                                        | 62        |
| IX. Evolution et pronostic : .....                                                                        | 64        |
| 1. La maladie de basedow .....                                                                            | 64        |
| 2. La maladie de Hashimoto .....                                                                          | 66        |
| 3. La relation entre la maladie de basedow et la thyroïdite de Hashimoto a<br>cours et a long terme ..... | 68        |
| X. Conclusion .....                                                                                       | 69        |
| XI. Résumé du mémoire .....                                                                               | 70        |
| <b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>                                                                                 | <b>71</b> |



## I- Introduction

Les atteintes auto-immunes de la glande thyroïde chez l'enfant et l'adolescent comprennent la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Graves-Basedow aussi appelée goitre toxique diffus. Les mécanismes immunologiques impliqués dans ces affections sont étroitement apparentés bien que leur présentation clinique diffère en raison de la particularité de la réponse immunologique. Les deux maladies sont interconnectées par une pathologie thyroïdienne similaire, leur survenue commune au sein d'une même famille et/ou chez le même patient au fil des années. Une prédisposition génétique associée à des facteurs environnementaux et hormonaux semble contribuer à leur développement. Ces éléments aident à comprendre leur présentation clinique parfois insidieuse ainsi que l'approche diagnostique et thérapeutique.

Les pathologies de la glande thyroïde représentent l'une des causes les plus fréquentes des pathologies hormonales jusqu'à la fin de l'adolescence. Hormis l'hypothyroïdie congénitale (1 / 4000 nouveau-nés), le dysfonctionnement thyroïdien chez l'enfant est généralement associé à une atteinte auto-immune et cela avec une prévalence croissante. Il s'agit de la thyroïdite de Hashimoto aussi appelée thyroïdite chronique lymphocytaire et de la maladie de Basedow ou maladie de Graves ou goitre toxique diffus. La présentation clinique de la thyroïdite de Hashimoto peut être protéiforme, peu spécifique avec ou sans goitre et avec un degré très variable d'hypothyroïdie. Son évolution est généralement lente dépendant de l'agressivité du processus inflammatoire auto-immun. La maladie de Basedow - induite par des anticorps (AC) anti récepteurs de la TSH - a également un début insidieux et peu spécifique bien qu'avec le temps, le tableau clinique d'hyperthyroïdie avec goitre devienne manifeste.

La prise en charge adéquate de ces maladies 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 des facteurs prédictifs de la rechute pourrait améliorer la prise en charge des enfants en déterminants ceux pour lesquels un traitement médical prolongé ou un traitement radical précoce serait nécessaire.

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

Pour cela, on a exploité les dossiers de 24 Enfants suivis pour maladie de basedow et la thyroïdite de Hashimoto en consultation d'endocrinologie sur une période de 14 ans, allant de septembre 2008 à janvier 2022.

# MATERIEL ET METHODES

## **I. Type et lieu d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive qui a concerné 24 enfants des deux sexes (20 filles et 4 garçons), suivis en consultation d'endocrinologie pédiatrique au CHU HASSAN II de FES, colligés sur une période de 14 ans, allant de septembre 2008 à janvier 2022.

## **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 la maladie de basedow et DE la thyroïdite d'Hashimoto 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, et on a exclu tous les malades ayant une hypothyroïdie d'étiologie autre que la thyroïdite d'Hashimoto.

## **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. Les observations :**

2 tableaux récapitulatifs concernassent le tableau clinique des 24 patients :

- 16 patients suivis pour la maladie de Basedow
- 8 patients suivis pour la thyroïdite de Hashimoto

Exemple type d'une observation d'un patient suivi pour Basedow :

### **1. Maladie de basedow :**

#### IDENTITE :

Il s'agit de l'enfant K.M, garçon âgé de 7 ans, cadet d'une fratrie de 5, 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 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 a l'âge de 5 mois
- Pas d'ATCD pathologiques particuliers

### ATCD familiaux :

- Absence de pathologie auto-immune familiale
- Père décédé il y'a deux ans de cause imprécise, avant la découverte de la thyroïdite chez l'enfant

### Histoire de la maladie :

Remonte à 2 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.

### Conclusion clinique :

Il s'agit d'un garçon âgé de 7 ans, ayant comme ATCD un père décédé il y'a 2 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 a surface régulière

### Examens paracliniques :

#### – Examens biologiques :

–TSH us=0,04μUI/ml (VN 0,35–4,94)

– LT4=24,1pmol/l (VN 10–19,4)

– Bilan pré-thérapeutique :

–NFS: HB=12g/dl, VGM=85fL, CCMH=35g/dl,

–GB=5430/μl,

–PNN=3250/μl,

–Plaquettes=240000/μl.

–Bilan hépatique : GOT=21UI/l, GPT=20UI/l.

– Examen radiologique :

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 7 ans, qui présente une exophtalmie, des signes d'hyperthyroïdie clinique et biologique 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 thérapeutique :

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 (bétabloquant : PROPANOLOL) 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 cp deux fois par jour et AVLOCARDYL deux fois par jour.

Suivi :

On a obtenu l'euthyroïdie, mais le patient a été perdu de vue à cause de conditions sociales

Tableau (1) résumant l'évolution du 1<sup>er</sup> malade (Basedow)

|                     |          |                                                                                   |                                                                                     |
|---------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Signes fonctionnels | ++       |  | --                                                                                  |
| Tachycardie         | 120 bpm  | 93 bpm                                                                            | 89 bpm                                                                              |
| 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 25 μg  
37,5 μg par jour



## 2. Thyroïdite de Hashimoto :

### IDENTITE :

Il s'agit de l'enfant G.D, fille de 11 ans, l'ainée d'une fratrie de deux, issue d'un mariage non consanguin, d'une mère âgée de 44 ans, infirmière de profession, et d'un père âgé de 44 ans, technicien, originaire et habitant Meknès, mutualiste

Motif de consultation : tuméfaction cervicale

### ATCD :

- Grossesse : suivie, de déroulement 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 a l'âge de 4 mois
- ATCD pathologique : énurésie primaire
- Goitre chez la grand-mère maternelle
- Pas de pathologies auto-immunes dans la famille

### 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 et irritabilité associés un tremblement, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie.

### Conclusion clinique :

Fille âgée de 11 ans, ayant comme ATCD une énurésie primaire, et une grand-mère maternelle suivie pour goitre, qui présente depuis un mois une tuméfaction cervicale avec des signes : type nervosité, tremblement des extrémités. A l'examen clinique, on a objectivé une glande thyroïde augmentée de volume, sans autre signes associés.

### EXAMENS PARACLINIQUES :

#### Examens biologiques :

– TSH us = 39,79  $\mu$ UI/ml (VN 0,35–4,94)

– LT4 = 7,34 pmol/l (VN 8,6–25)

– LT3 (VN 3–8,5)

– AC anti TPO= 315 (VN < 5,61 UI/ml)

– Bilan pré-thérapeutique :

NFS : HB=11,2g/dl, VGM=74,2 $\mu$ 3, CCMH=32,4%, PLQ=230000/mm<sup>3</sup>,

PNN=4450/ $\mu$ l

Bilan hépatique : GOT=10UI/l, GPT=15UI/l

#### Examens radiologiques :

– Echographie cervicale : aspect en faveur d'une thyroïdite, hypertrophie modérée 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.

– la radiographie du poignet pour détermination de l'âge osseux : l'âge osseux estimé à 11 ans, compatible avec l'âge chronologique

– scintigraphie thyroïdienne : normale

### Conclusion :

Il s'agit d'une patiente de 11 ans, ayant comme ATCD une énurésie primaire et une grand-mère suivie pour goitre, consulte pour PEC d'une tuméfaction cervicale avec des signes d'hypothyroïdie clinique et biologique, des AC anti TPO positifs et à l'échographie cervicale une hypertrophie modérée globale de l'ensemble de la glande thyroïde sans image nodulaire en faveur d'une thyroïdite.

Devant le tableau clinique, biologique et radiologique on a retenu le diagnostic de la thyroïdite de Hashimoto.

#### CAT thérapeutique :

Le patient a été mis sous LEVOTHYROX® 50mg (L-THYROXINE) pour freinage de la sécrétion des hormones thyroïdiennes 1,7 µg/kg/jour en 1 prise par jour.

#### Evolution :

L'évolution a été marquée par une nette régression des signes cliniques et biologique, avec surveillance biologique tous les mois, pour adaptation des doses aux résultats de la TSH et la T4.

Tableau récapitulatif des signes cliniques, paracliniques et échographiques de tous les patients de notre série :

## 1 – Les patients qui présentent la maladie de Basedow :

|             | Age    | Sexe     | origine | Motif d'e consultation  | ATCD                                                  | Signes cliniques                                                                                  | LT3  | LT4   | TSH               | ARTSH | Anti TG | Anti TPO | échographie                                                                 |
|-------------|--------|----------|---------|-------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|-------------------|-------|---------|----------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Patient N°1 | 7 ans  | masculin | Urbaine | exophtalmie             | consanguinité                                         | Exophtalmie, tremblements, nervosité, amaigrissement, tachycardie, tuméfaction cervicale          | –    | 24,1  | 0,04              | 20,4  | –       | 56       | Hypertrophie thyroïdienne diffuse, homogène, hyper vasculaire, sans nodules |
| Patient N°2 | 11 ans | féminin  | urbaine | Tuméfaction cervicale   | AVCI père                                             | Palpitation, hypersudation, tuméfaction cervicale, tachycardie.                                   | 11,2 | 21,48 | –<br>....<br>2,42 | 30,4  | 1,34    | 77       | Aspect en faveur d'une thyroïdite                                           |
| Patient N°3 | 7 ans  | féminin  | urbaine | Tuméfaction cervicale   | Goitre chez la grand-mère                             | Nervosité, tremblements, diarrhées, exophtalmie, tuméfaction cervicale, tachycardie, hypertension | 39   | 4     | 0,001             | 28,3  | –       | 12       | Hypertrophie thyroïdienne diffuse, homogène, hyper vasculaire, sans nodules |
| Patient N°4 | 6 ans  | féminin  | urbaine | Exophtalmie unilatérale | Consanguinité<br>Deux grands pères suivis pour goitre | Exophtalmie, tuméfaction cervicale.                                                               | –    | 28,9  | 0,003             | 15,78 | –       | 115      | Hypertrophie thyroïdienne diffuse, homogène, hyper vasculaire, sans nodules |

### Les thyroïdites auto-immunes : la maladie de basedow et la thyroïdite de Hashimoto

|               |                 |          |          |                       |                                                          |                                                                                   |               |                        |                     |      |      |        |                                                                              |
|---------------|-----------------|----------|----------|-----------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------|---------------------|------|------|--------|------------------------------------------------------------------------------|
| Patient N°5   | 11 ans          | féminin  | Meknès   | Tuméfaction cervicale | Sœur de 17 ans suivie pour goitre depuis l'âge de 16 ans | -Tuméfaction cervicale<br>-dysphagie aux solides<br>-amaigrissement<br>-nervosité | 4,1           | 28.51                  | -<br>....<br>2,63   | <1   | 2,19 | 0,17   | Aspect en faveur d'une thyroïdite                                            |
| Patient N°6   | 10 ans et 8mois | féminin  |          | Tuméfaction cervicale | Cardite rhumatismale (mise sous extencilline)            | -tachycardie                                                                      | 9,95<br>..... | 27,71<br>.....<br>9,11 | 0<br>.....<br>10,49 | 7,1  | 23   | 110,29 | Aspect compatible avec une thyroïdite                                        |
| Patient N°7   | 10 ans          | masculin | Fès      | Tuméfaction cervicale | RAS                                                      | -tremblements,<br>-nervosité,<br>amaigrissement,                                  | 12,08         | 3,4                    | 0,001               | -    | -    | 245    | Hypertrophie thyroïdienne diffuse, homogène, hyper vasculaire, sans nodules. |
| Patiente N° 8 | 9 ans           | féminin  | Taounate | Tuméfaction cervicale | Diabète type 2 chez les Grands parents                   |                                                                                   | -             | 31,3                   | 0,05                | -    | -    | 120    | Aspect compatible avec une thyroïdite                                        |
| Patient N°9   | 15 ans          | féminin  |          | Tuméfaction cervicale | Dysthyroïdie chez la tante maternelle                    | Palpitation<br>Dyspnée a l'effort                                                 | 23            | 2,4                    | 0                   | 3,6  |      | 1000   | Thyroïde hypertrophique, hyper vasculaire, aspect de thyroïdite              |
| Patient N° 10 | 9 ans           | féminin  |          | exophtalmie           | Retard mental, trouble de langage                        | Constipation chronique,<br>Tachycardie<br>Amaigrissement                          | -             | 23                     | -<br>.....          | 7,96 |      | >1000  | Goitre homogène, hyper vascularisation thyroïdienne                          |

## Les thyroïdites auto-immunes : la maladie de basedow et la thyroïdite de Hashimoto

|               |           |         |       |                                                                       |                                                                                                    |                                                                                                                    |                                         |                                      |              |       |  |       |                                                                                                                                  |
|---------------|-----------|---------|-------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|--------------|-------|--|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |           |         |       |                                                                       |                                                                                                    |                                                                                                                    |                                         |                                      |              |       |  |       | diffuse en<br>faveur d'une<br>thyroïdite                                                                                         |
| Patient N° 11 | 12<br>ans | Féminin |       | Tuméfaction<br>cervicale                                              |                                                                                                    |                                                                                                                    | .....<br>7,35                           | 100<br>.....<br>12,07                | .....<br>7,7 | 12,9  |  |       | Aspect en<br>faveur d'une<br>thyroïdite                                                                                          |
| Patient N° 12 | 12<br>ans | féminin | TISSA | Exophtalmie<br>bilatérale                                             | Hyperthyroïdie<br>chez la maman,<br>et chez<br>plusieurs<br>membres de la<br>famille<br>maternelle | Amaigrissement<br>Anorexie<br>Palpitation<br>Irritabilité<br>Douleurs<br>abdominales<br>diffuses<br>Goitre visible | 21,9<br>.....<br>10,74<br>.....<br>5,17 | 50<br>.....<br>2,22<br>.....<br>1,04 | 0,001        |       |  |       | Glande thyroïde<br>hyperechogène<br>hyper<br>vascularisée au<br>doppler couleur<br>en rapport<br>probable avec<br>une thyroïdite |
| Patient N° 13 | 8 ans     | féminin | Fès   | Tuméfaction<br>cervicale<br>Exophtalmie<br>bilatérale<br>irréductible |                                                                                                    | Palpitation<br>Irritabilité<br>Palpitations                                                                        |                                         | 13                                   | 0,003        | 22,3  |  |       | Aspect en<br>faveur d'une<br>thyroïdite aiguë                                                                                    |
| Patient N° 14 | 8 ans     | féminin | Fès   | Tuméfaction<br>cervicale                                              |                                                                                                    | Tachycardie<br>hypersudation                                                                                       | 20,25                                   | 48,3                                 | 0,005        | 10,29 |  |       | Aspect en<br>faveur d'une<br>thyroïdite                                                                                          |
| Patient N° 15 | 8 ans     | féminin | Fès   | exophtalmie                                                           | Hyperthyroïdie<br>chez la maman<br>depuis l'Age de<br>12 ans                                       | Absence de<br>goitre                                                                                               |                                         | 3,48                                 | 0,009        |       |  | 116,7 | Thyroïdite                                                                                                                       |
| Patient N° 16 | 5 ans     | féminin | Fès   | exophtalmie                                                           |                                                                                                    |                                                                                                                    | 31                                      | 103                                  |              | 15    |  |       | Aspect en<br>faveur d'une<br>thyroïdite                                                                                          |

## 2- Les patients qui présentent la thyroïdite de Hashimoto :

| 3-          | âgé    | sexe     | origine  | Motif de consultation                       | ATCD                                                     | Signes cliniques       | LT3  | LT4                   | TSH                                     | Anti TG | Anti TPO | échographie                                                                    |
|-------------|--------|----------|----------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------|------|-----------------------|-----------------------------------------|---------|----------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Patient N°1 | 9 ans  | masculin | urbaine  | Tuméfaction cervicale                       | autiste                                                  | RAS                    | 3,94 | 0,87<br>.....<br>1,53 | 76,003<br>.....<br>0,28                 | -       | 446,45   | Aspect en faveur d'une thyroïdite -goitre multi nodulaire (opéré)              |
| Patient N°2 | 8 ans  | féminin  | Fès      | Diarrhées chroniques<br>Dysphagie<br>goitre | Goitre chez la tante paternelle                          | Signes d'hypothyroïdie | -    | -                     | 62<br>.....<br>3,12<br>.....<br>1,6     | -       | 105      | Aspect échographique en faveur d'une glande thyroïde globuleuse sur thyroïdite |
| Patient N°3 | 5 ans  | féminin  |          | Diarrhée fatigabilité                       |                                                          | RAS                    |      | -<br>.....<br>23,59   | 19<br>.....<br>1,07                     |         |          | Aspect de Thyroïdite                                                           |
| Patient N°4 | 11 ans | féminin  | Meknès   | Tuméfaction cervicale                       | -Enurésie laire<br>-Goitre chez la grand-mère maternelle | RAS                    |      | 7,34                  | 39,79                                   |         | 315      | Aspect en faveur d'une thyroïdite                                              |
| Patient N°5 | 11 ans | féminin  | Taounate | Dans le cadre d'un bilan d'auto-immunité    | -Trisomie 21<br>-Maladie coéliquae                       | Signes d'hypothyroïdie |      | -<br>.....<br>13,28   | 82,76<br>.....<br>24,5<br>.....<br>1,23 |         | 76       | Aspect en faveur d'une thyroïdite                                              |

# Les thyroïdites auto-immunes : la maladie de basedow et la thyroïdite de Hashimoto

|                 |       |          |     |                                              |                   |               |  |       |                                                      |  |     |                                      |
|-----------------|-------|----------|-----|----------------------------------------------|-------------------|---------------|--|-------|------------------------------------------------------|--|-----|--------------------------------------|
| Patient N°<br>6 | 4 ans | féminin  | FES | Dépistage<br>de maladies<br>auto-<br>immunes | -trisomie<br>21   | hyperactivité |  | 19,61 | 8,36<br>.....<br>6,7<br>.....<br>3,02                |  | 742 | Aspect en faveur<br>d'une thyroïdite |
| Patient<br>N °7 | 6 ans | féminin  |     | RSP                                          | Trisomie<br>21    |               |  | -     | 8,48<br>.....<br>20<br>.....<br>43<br>.....<br>1,294 |  | 729 | Aspect en faveur<br>d'une thyroïdite |
| Patient N°<br>8 | 9 ans | masculin |     | Dépistage<br>de maladies<br>auto-<br>immunes | Diabète<br>type 1 |               |  | -     | 10,03                                                |  | 343 | Aspect en faveur<br>d'une thyroïdite |



# RESULTATS

## I. Epidémiologie :

### a. Le sexe :

La prédominance féminine était nette avec 20 filles, contres 4 garçons

Figure N°1: Répartition des dysthyroidies auto-immunes selon le sexe

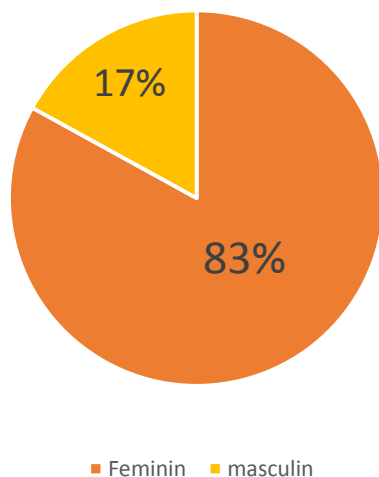


Figure N° 2: Répartition selon le sexe dans la maladie de Basedow:

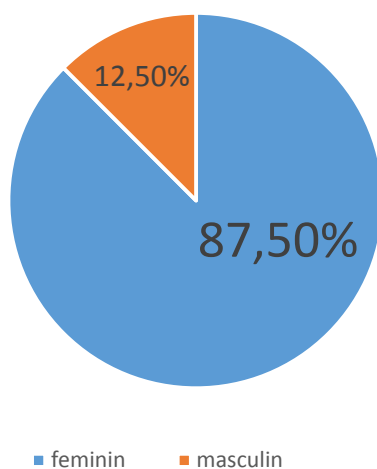
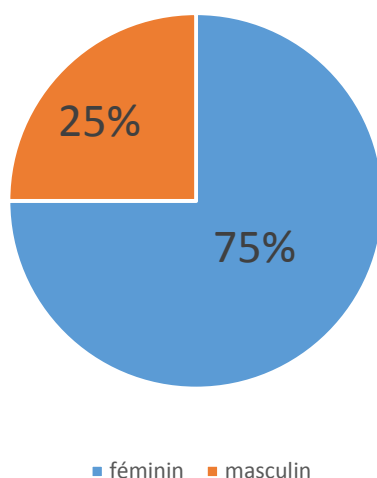


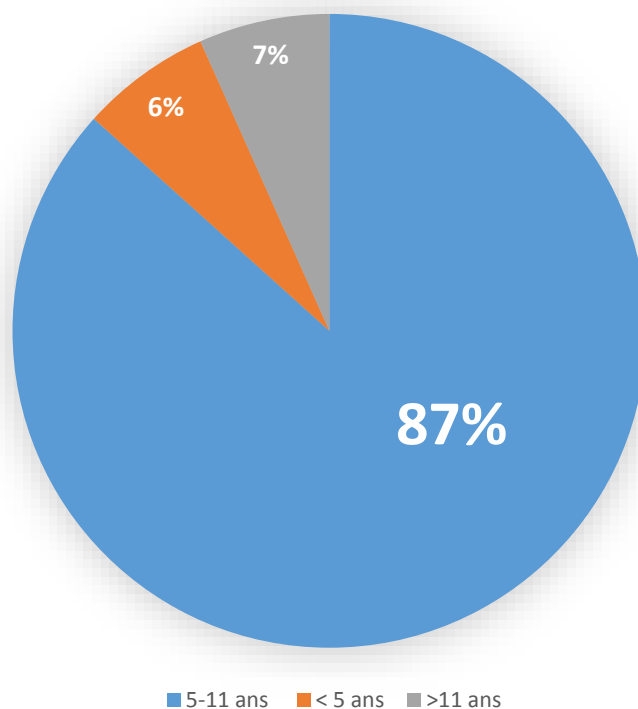
Figure N°3: Répartition selon le sexe dans la thyroïdite de Hashimoto:



### **b.L'Age :**

Nos patients avaient un âge moyen de 8 ans, avec des extrêmes d'âge entre 15 ans et 4 ans.

Figure N°4: Répartition des patients selon l'age



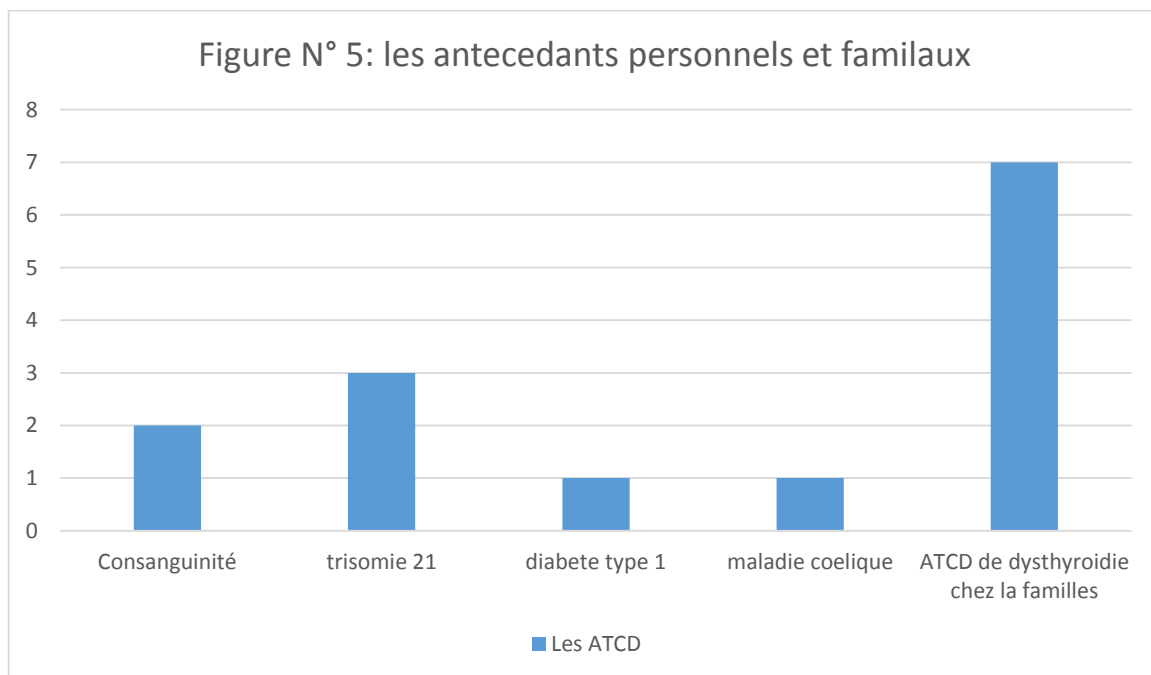
## II. Les Antécédents :

### a. Personnels :

Comme ATCD, 3 patients ont une trisomie 21, un patient suivi pour maladie coéliqua, 1 patient suivi pour diabète type 1 et un patient pour cardite rhumatismale.

### b. Familiaux :

- Deux patients étaient issus d'un mariage consanguin
- La notion de goitre familiale était retrouvée chez 7 de nos patients
- Pas de pathologie auto-immune connue dans la famille

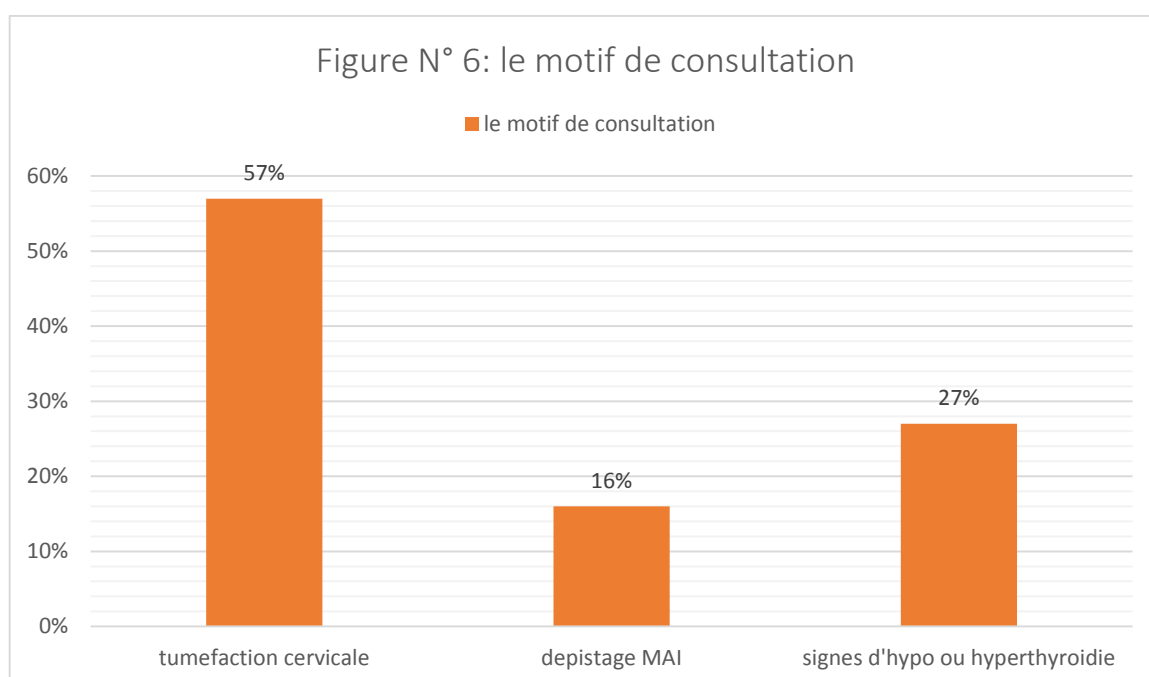


### III. Les données cliniques :

#### a. Motif de consultation :

Le motif le plus fréquent de consultation était la tuméfaction cervicale dans 60% des cas.

7 patients ont consulté pour exophtalmie dans le cadre de la maladie de basedow



#### b. Le délai de consultation :

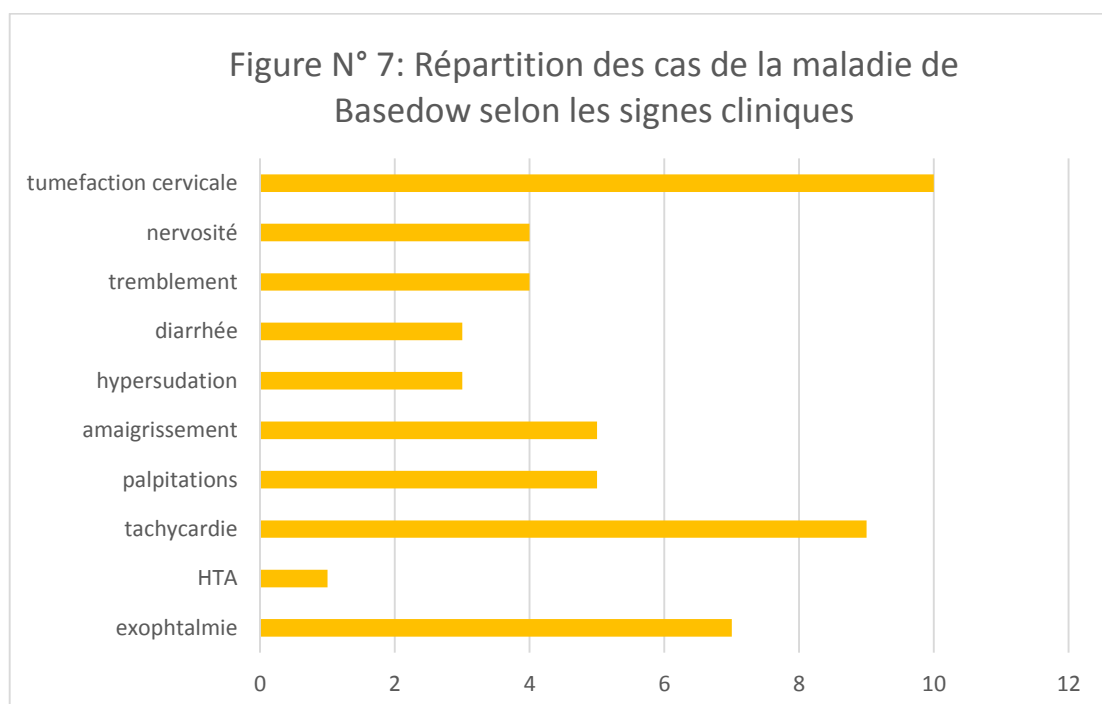
Le délai de consultation, définit comme l'intervalle séparant le début des premiers signes clinique et la consultation, dans notre série ce délai variait entre 2 mois et 1 an, avec une moyenne de 5 mois.

### c. Etude clinique :

La tuméfaction cervicale était observée chez presque tous nos malades : Basedow et Hashimoto, la tuméfaction était de taille variable, diffuse, homogène, mobile a la déglutition non compressive et sans adénopathies cervicales

#### 1. Basedow :

- Exophtalmie : 7 de nos patients avaient une exophtalmie, bilatérale chez 5 patientes, et unilatérale chez 2, réductible à la pression, avec rétraction de la paupière supérieure sans signes inflammatoire.
- Signes de la thyrotoxicose :
  - l'amaigrissement : rapporté par 5 malades
  - les tremblements et la nervosité : rapportés par 4 malades
  - l'hypersudation, les diarrhées et les palpitations étaient retrouvées chez 3 patients
  - la tachycardie est objectivée chez 4 malades tandis que l'HTA n'était retrouvée que chez un seul patient.



## 2. Hashimoto :

La plupart des patients étaient asymptomatique appart la tuméfaction cervicale.

Parmi les peu de signes reportés prise de poids, nervosité ou la fatigue.

## IV. Les données paracliniques :

### 1. biologie :

Tous nos patients avaient un bilan thyroïdien perturbé au moment du diagnostic de la maladie, que ça soit Basedow ou Hashimoto.

**a. Bilan thyroïdien :**

Tableau N° 4 comparatif des résultats biologiques des patients :

|                                      | Basedow                                                                                                                                           | Hashimoto                                                                                                               |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TSH</b><br><br>VN (0,6–6µUI/ml.)  | –Effectué chez tous les malades<br>–Freinée chez tous nos malades avec une valeur qui variait entre 0,001 et 0,05 et une moyenne de 0,008 µUI/ml. | –Effectué chez tous les malades<br>–Elevée chez tous nos malades avec une valeur qui variait entre 8,36 et 82,76µUI/ml. |
| <b>T4</b><br><br>VN (4–28,9 pmol/l.) | –Eté effectué chez tous nos patients<br>–Elevée chez tous les patients, avec des extrêmes entre 103 et 2,4                                        | –Eté effectué chez 3 de nos patients au moment du diagnostic<br>–Basse chez 2 patients                                  |
| <b>T3</b>                            | –Effectué chez 10 patients revenant élevé                                                                                                         | –Effectué chez un seul patient au moment du diagnostic                                                                  |
| <b>ANTI TPO</b>                      | –Effectué chez 11 patients<br>–Revenant positifs chez 10 patients                                                                                 | –Effectué chez 7 patients, revenant très élevée                                                                         |
| <b>Anti TG</b><br>VN <2UI            | –Effectué chez 3 patients<br>–Elevé chez 2 patients                                                                                               | –N'a pas été effectué                                                                                                   |
| <b>TRAK</b>                          | –Effectué chez 12 patients<br>–revenant positif chez 11                                                                                           | –Non effectué                                                                                                           |



b. Autres :

- NFS : était faite chez tous les malades au moment du diagnostic, revenant normale, sauf quelques cas d'anémie hypochrome microcytaire par carence en fer
- Le bilan hépatique était également fait chez tous les patients, avant de commencer le traitement revenant sans anomalie

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 :

Dans notre étude un goitre était multi nodulaire, le reste était en faveur d'une thyroïdite sans nodules associés

b. l'âge osseux :

Fait chez 4 malades, revenant compatible avec leur âge chronologique, sauf pour un patient qui présentait un Retard staturo-pondéral

## **V. Prise en charge thérapeutique :**

### **-Les antis thyroïdiens de synthèse :**

Pour les malades de Basedow

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

### **-Les bétabloquants :**

Pour les malades de Basedow

Le PROPANOLOL était utilisé chez les patients 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.

### **-Levothyrox :**

- En cas de la maladie de Hashimoto systématiquement
- Ou en cas d'hypothyroïdie causé par les ATS
- La LEVOTHYROXINE était administrée à une dose moyenne de 52,5 µg/m<sup>2</sup>/jour après une durée moyenne du début de traitement par les ATS de 65 jours avec des extrêmes entre 30 et 150 jours
- Et de 10 à 15 µg /kg/j comme dose d'attaque et à adapter en fonction des résultats de TSH et T4 afin d'obtenir une euthyroidie (Hashimoto)

## **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 Pancytopenie, d'où l'arrêt du traitement par les ATS et la surveillance
- Une autre patiente a présenté une neutropénie seulement avec une bonne évolution
- Une autre patiente a développé une vascularite à ANCA secondaire au traitement par le Carbimazol, ayant bénéficié d'une thyroïdectomie.
- 3 patients étaient perdus de vue
- Un patient suivi pour basedow a présenté une hashitoxicose avec des TPO positif, TRAK (-) TSH : 75 T4: 4,3 , donc le traitement par Dimazol a été arrêté et le patient était mis sous levothyrox

# DISCUSSION

## I. Histoire :

### 1. Maladie de basedow :

KARL ADOLPH VON BASEDOW (1799–1854) 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 (2) (3)

Puis c'est un médecin irlandais, ROBERT JAMES CRAVES (1797–1853), 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 EL JURJANI, avait mentionnée l'association goitre-exophtalmie dans un ouvrage intitulé « HESAURUS 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)

## 2. La maladie de HASHIMOTO :

Hakaru Hashimoto est né le 5 mai 1881 dans le village de Midai, situé dans la préfecture de Mie. Il obtint son diplôme de l'école de médecine de l'Université de Kyūshū en 1907, puis étudia sous la direction du professeur Hayari Miyake, le premier neurochirurgien japonais. Quelques années après il étudia l'anatomo-pathologie en Allemagne, C'est en examinant des pièces de thyroïdectomie réalisées chez quatre<sup>1</sup> femmes d'âge moyen dans un contexte de goitre compressif que le médecin japonais Hakaru Hashimoto (1881–1934) découvre la maladie en 1912. Il publie sa découverte avec l'article Kōjōsen rinpa-setsu shushō-teki henka ni kansuru kenkyū hōkoku ou Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa) dans « Archiv für klinische Chirurgie », y décrivant alors l'infiltration lymphocytaire de la glande thyroïde.

En 1957, la thyroïdite de Hashimoto devient la première maladie auto-immune spécifique d'organe à être reconnue. Initialement sous-diagnostiquée et considérée comme une maladie rare, la thyroïdite de Hashimoto est aujourd'hui reconnue comme une des pathologies thyroïdiennes les plus fréquentes.

## II. Pathogénie :

Pour comprendre l'impact et les répercussions de l'atteinte auto-immune, il est utile de faire un bref rappel de la synthèse des hormones thyroïdiennes

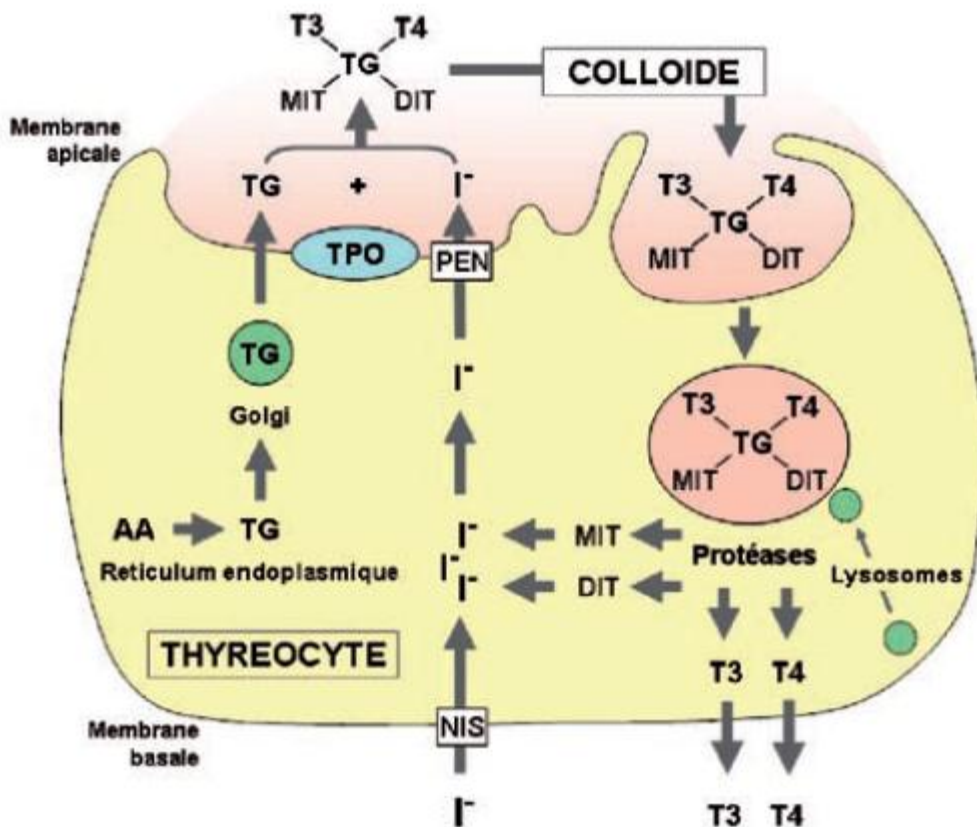


Figure N° 1 : rappel sur la synthèse des hormones thyroïdiennes

A partir des acides aminés (AA), le réticulum endoplasmique synthétise des unités de thyroglobuline (TG) qui sont réunies en dimères et introduites dans des vésicules par l'appareil de Golgi. Ces vésicules sont transportées dans la lumière folliculaire. La captation de l'iode se fait activement par la protéine membranaire (NIS, sodium-iodide symporter). L'iode est transporté dans la lumière folliculaire par un transporteur indépendant du sodium appelé pendrine (PEN). La thyroperoxydase (TPO), complexe enzymatique localisé sur la membrane apicale, iode instantanément la TG pour former la moniodo- et la diiodo-tyrosine (MIT,DIT) dont les arrangements

forment laT3 et laT4. Selon le besoin, la récupération des hormones stockées dans la substance colloïde se fait par endocytose, facilitée par un récepteur membranaire de laTG. Les lysosomes migrent vers la gouttelette de colloïde intracellulaire, se fusionnent à elle en libérant des protéases permettant à la T3 libre et la T4 libre de diffuser à travers la membrane basale et de gagner le lit capillaire adjacent. Les MIT et DIT sont dé-iodées et contribuent au gradient de l'iodure intracellulaire. (4)

La thyroïde est constituée de lobules eux-mêmes formés de la coalescence de plusieurs follicules. Chaque follicule est formé d'une assise de thyrocytes reposant sur une membrane basale et limitant vers le pôle apical une lumière folliculaire, cavité remplie de substance colloïde. L'élaboration des hormones thyroïdiennes met en jeu des processus cellulaires et biochimiques complexes comprenant des échanges entre la substance colloïde et le thyrocyte.

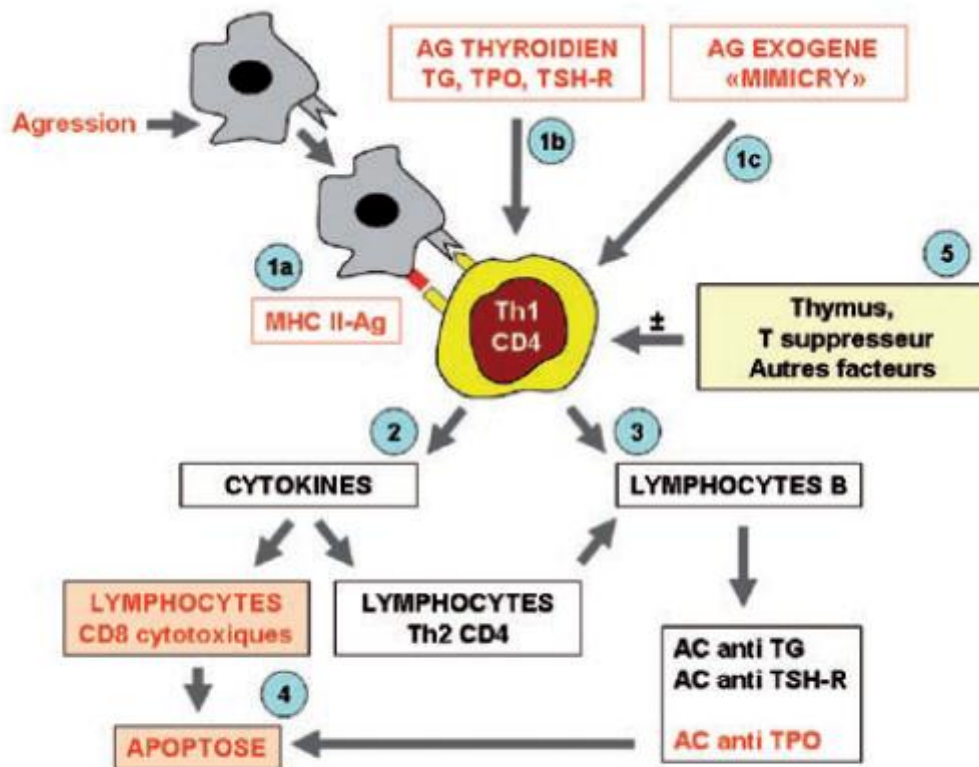
Les éléments essentiels en sont la *quantité d'iode intracellulaire* dépendant surtout des apports nutritionnels, la thyroglobuline (TG) et la *thyroperoxydase (TPO)*, dont le rôle est d'ioder les résidus tyrosils de la thyroglobuline et de coupler les iodotyrosines (MIT, DIT) pour former la T3 et la T4.

La captation de l'iode se fait de façon active contre un gradient d'iode grâce à une protéine NIS (figure 1).

Le rapport de l'iode libre «thyroïde/plasma» est normalement d'environ 30. L'expression du gène NIS est stimulée par la TSH et inhibée par l'iodure. Les anions tels que le thiocyanate (SCN-) et le perchlorate (HClO4-) inhibent le transport de l'iodure par la protéine NIS.

La réponse immunitaire à l'origine de la maladie est détaillée dans la figure 2.





**Figure 2.** Processus immunologique à l'origine de la thyroïdite de Hashimoto et de la maladie de Basedow

La thyroïdite de Hashimoto est caractérisée par la présence d'AC antithyroïdiens: dans 90% des cas il s'agit d'AC anti-TPO et dans 20-50% d'AC anti-TG.

Le goitre présente un infiltrat inflammatoire lymphocytaire, aggravé par l'élévation de la TSH qui stimule la croissance de la glande.

Secondairement, la destruction des follicules conduit au relâchement d'hormones thyroïdiennes ce qui peut provoquer une phase d'hyperthyroïdie transitoire.

La maladie de Basedow est liée à des AC circulants dirigés contre le récepteur de la TSH. Ces AC sont spécifiques de cette entité, stimulant l'hormonogénèse, la croissance de la glande et induisant le goitre. La production extra-thyroïdienne d'AC dans les tissus lymphoïdes explique la persistance des AC même après ablation de la thyroïde, en particulier chez la femme enceinte qui conserve le risque de transmettre ces AC à son bébé.

L'ophtalmopathie thyroïdienne et le myxœdème pré tibial, rares chez l'enfant, ont une pathogénèse mal connue.

La thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Basedow partagent donc un mécanisme immunitaire similaire et, sur le plan histologique, une infiltration inflammatoire lymphocytaire de degré variable. Cependant, dans la maladie de Basedow, le rôle des lymphocytes « Helper » Th2, CD4+ qui activent la production d'anticorps est prédominant (figure 2)

La communauté de mécanisme explique la variabilité du cours respectif de ces affections, une maladie de Basedow pouvant évoluer vers une thyroïdite de Hashimoto, l'inverse étant aussi possible.

## ASPECTS GÉNÉTIQUES ET ENVIRONNEMENTAUX

L'hypothèse d'une prédisposition génétique repose sur l'association entre les thyroïdites auto immunes et les anomalies chromosomiques ainsi que sur la fréquence élevée de ces affections chez la femme et les jumeaux lorsque l'un d'eux est affecté.(5)

Le risque de développer une maladie de Basedow ou une thyroïdite de Hashimoto est plus élevé (5–8%) chez la fille et les sœurs de ces patients.<sup>5</sup> Certains allèles du complexe HLA tels que «HLA-DRB1\*08» et «DRB3\*0202» sont associés aux thyroïdites alors que d'autres tels que «HLA-DRB1\*07» ont plutôt un effet protecteur. 11 Chez le sujet prédisposé, la thyroïdite auto-immune peut être déclenchée par des facteurs environnementaux (tableau 3).(5)–(6) Récemment, l'étude de plus de 3000 patients suivis pendant cinq ans a montré une corrélation entre la thyroïdite auto-immune et un régime riche en iode.(6)

Inversement, il semble que la carence en iode pourrait avoir un effet protecteur (7),(8) étant entendu que la carence en iode peut elle-même induire un goitre.

Dans notre étude une patiente avait une sœur suivie pour thyroïdite.

**Tableau 3. Facteurs environnementaux impliqués dans le déclenchement d'une thyroïdite auto-immune chez le sujet avec susceptibilité génétique**

|                                                                                                                            |                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Infections virales</li><li>• Stress</li><li>• Iode</li><li>• Irradiation</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Tabagisme</li><li>• Hormones stéroïdiennes féminines (puberté)</li><li>• Immunomodulateurs (interféron <math>\alpha</math>)</li></ul> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### III. Epidémiologie :

La maladie thyroïdienne auto-immune (MTA) est l'affection auto-immune la plus fréquente, touchant environ 2 % de la population féminine et 0,2 % de la population masculine [2]. Sa prévalence globale atteint son maximum à l'âge adulte.

L'étiologie la plus fréquente de dysfonctionnement thyroïdien acquis en pédiatrie. Elle est plus fréquente chez les femmes et survient généralement au début ou au milieu de la puberté [2].

#### 1. La maladie de BASEDOW :

La maladie de BASEDOW représente 60 à 80 % de tous les patients atteints d'hyperthyroïdie.

L'hyperthyroïdie est relativement rare chez les enfants (incidence annuelle 8 pour 1 000 000 d'enfants de moins de 15 ans et 1 pour 1 000 000 d'enfants de moins de 4 ans), mais la maladie de basedow est de loin l'étiologie la plus fréquente. Les filles sont touchées quatre à cinq fois plus fréquemment que les garçons, bien qu'aucune différence entre les sexes ne soit observée avant l'âge de 4 ans. Aucune différence entre les sexes n'est notée avant l'âge de 4 ans

La maladie de basedow est plus fréquente chez les enfants atteints d'autres maladies auto-immunes et chez les enfants ayant des ATCD familiaux de maladie thyroïdienne auto-immune (9)

## 2. La maladie de HASHIMOTO :

Dans les pays développés, la thyroïdite de Hashimoto est la cause la plus fréquente du goitre et de l'hypothyroïdie acquise chez les enfants et les adolescents dans les régions du monde où la teneur en iode est suffisante.

La prévalence infantile de la thyroïdite de HASHIMOTO atteint son maximum entre le début et le milieu de la puberté.

Prépondérance féminine de 2 : 1 a été rapportée [10]. La présentation est rare en dessous de l'âge de 3 ans, mais des cas ont été décrits même dans la petite enfance [10].

## IV. Les antécédents :

### 1. Personnels :

-En plus de la thyroïdite auto-immune (basedow et Hashimoto), la coexistence d'une autre pathologie auto-immune est fréquemment décrite dans la littérature : diabète sucré de type 1, maladie cœliaque, vitiligo, alopecie, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Down, syndrome de Turner, syndrome de Klinefelter, syndrome polyglandulaire auto-immune, et IPEX (immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked).

Le syndrome de Di George (malformations cardiaque et faciale avec hypoplasie du thymus et hypoparathyroïdie) est accompagné d'une maladie de Basedow dans 20% des cas, (11) et la maladie cœliaque (12)

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. (13) chez un cas dans la série de CHEMLI J. et al. (14), et une série de 3 cas a été étudiée par HALLAB. L. et al. (15).

**DANS NOTRE SERIE un patient présent la maladie cœliaque, et 3 patientes ont une trisomie 21.**

- Les médicaments tels que le lithium et l'amiodarone peuvent exacerber la thyroïdite
- les régions à forte consommation d'iode, ce qui augmente probablement l'immunogénicité de la thyroglobuline et donc l'infiltration lymphocytaire de la de la glande thyroïde (11)

## **2. Familiaux :**

L'enquête familiale réalisée chez les patients étudiés dans les différentes séries révèle un pourcentage de pathologie thyroïdienne familles dans leurs antécédents ;

Dans 60% l'anamnèse familiale était positive selon l'étude (16)

**Dans notre étude, 7 patients avaient un ATCD de goitre dans la famille.**

## **V. Les données cliniques :**

### **1. Les circonstances de découverte :**

La TAI est généralement suspecté en présence d'un goitre, même en l'absence de signes et de symptômes de dysfonctionnement de la thyroïde. Elle peut également être diagnostiquée de manière fortuite lors d'examens médicaux, d'évaluations et de dépistage des enfants présentant des anomalies de croissance, ou lors du suivi d'enfants souffrant de maladies, notamment le syndrome de Down, le syndrome de Turner, le diabète de type 1 et la maladie cœliaque (12)

Dans la littérature, chez tous les patients présentant des maladies associées, la thyroïdite auto-immune est généralement détectée dans sa phase initiale lorsque la fonction thyroïdienne est préservée, avec des taux de TSH normaux ou seulement légèrement élevés.

À ce stade, les signes et les symptômes de la maladie thyroïdienne sont généralement absents. Notamment pas de signes et de symptômes de maladie thyroïdienne.

L'aggravation de la fonction thyroïdienne est possible, la reconnaissance précoce du dysfonctionnement thyroïdien est nécessaire pour prévenir les effets négatifs de l'hypothèque (l'hypothyroïdie sur la croissance et la fonction métabolique)

L'hypertrophie de la thyroïde est généralement diffuse et indéformable dans les deux cas (BASEDOW et HASHIMOTO)

Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, une hypothyroïdie subclinique puis clinique apparaît en cas d'Hashimoto, et hyperthyroïdie en cas de la maladie de basedow (17)

## **2. Motif de consultation :**

Le motif de consultation n'a été précisé que dans de rares études retrouvées dans la littérature : si la présence de goitre évident ou exophtalmie en cas de la maladie de BASEDOW

**Dans notre étude le motif le plus fréquent est la tuméfaction cervicale suivie de l'exophtalmie**

## **3. Les signes cliniques : (2 tableaux)**

La présentation de la TAI peut être insidieuse et une anamnèse minutieuse révèle souvent un historique de plusieurs mois de symptômes progressifs.

Les enfants peuvent présenter les mêmes signes et symptômes d'hyperthyroïdie / hypothyroïdie que les adultes, mais ils présentent le plus souvent des troubles du comportement : une diminution de la capacité d'attention, des difficultés de concentration (ce qui peut entraîner une détérioration des performances scolaires), labilité émotionnelle, hyperactivité, troubles du sommeil et nervosité

a. La thyroïdite de Hashimoto :

Le tableau clinique classique comporte un goitre (deux tiers des cas). L'apparition du goitre est généralement précédée ou accompagnée de troubles peu spécifiques (tableau 4).

Les signes classiques d'hypothyroïdie manquent le plus souvent.

La plupart des enfants affectés sont cliniquement euthyroïdiens et asymptomatiques (18) (19), Approximativement 4,6 % des enfants atteints présentent une hypothyroïdie et certains d'entre eux peuvent présenter une fatigabilité, une intolérance au froid, une constipation, une prise de poids, une bradycardie, peau sèche, et un retard de croissance.

**Tableau 4. Caractéristiques cliniques de la thyroïdite de Hashimoto**

- |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Goitre «asymptomatique»</li><li>• Nervosité, irritabilité</li><li>• Fatigue</li><li>• Maux de tête et/ou vertiges</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Dysphagie et/ou raucité de la voix</li><li>• Toux</li><li>• Sensation de pression au niveau du cou</li><li>• Transpiration augmentée</li></ul> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Environ 90 % des enfants affectés présentent une glande thyroïde symétrique, hypertrophiée de manière diffuse, ferme et non sensible. On trouve parfois un ganglion isthmique central typique.

Dans notre étude les patients étaient presque asymptomatiques, sauf quelques cas de nervosité ou fatigue.



b. La maladie de Basedow : (tableau 5)

–Le goitre est quasi constant dans l'ensemble des publications retrouvées dans la littérature. La taille de la glande thyroïde est très variable.

La glande est de consistance ferme et homogène, souvent isolée, sans signes compressifs et sans ADP satellites

La présence d'un thrill ou d'un souffle à la palpation

–L'exophtalmie de la maladie de Basedow est classiquement bilatérale, mais asymétrique, 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.

Dans notre étude 7 patients ont présenté une exophtalmie : unilatérale ou bilatérale.

**Tableau 5. Caractéristiques cliniques de la maladie de Basedow**

|                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Goitre (<math>\pm</math> souffle thyroïdien)</li><li>• Nervosité, hyperactivité</li><li>• Tachycardie, palpitations</li><li>• Hypertension systolique</li><li>• Exophtalmie et/ou fixité du regard</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Tremor</li><li>• Fatigue</li><li>• Augmentation de l'appétit</li><li>• Perte de poids</li><li>• Problèmes scolaires</li><li>• Troubles du sommeil</li></ul> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

\*\* La thyrotoxicose : C'est l'association de plusieurs troubles qui fait évoquer le diagnostic ; par ordre de fréquence décroissant, on trouve les manifestations suivantes.

### 1- Troubles cardiovasculaires

Quasi constants, ils doivent être distingués des complications cardiaques, ou cardiomyopathie.

Ils se caractérisent par :

- une tachycardie régulière, sinusale, exagérée lors des efforts et des émotions, persistant au repos, avec palpitations et parfois dyspnée d'effort
- une augmentation de l'intensité des bruits du cœur (éréthisme), avec parfois un souffle systolique de débit
- un pouls vibrant, une élévation de la PA systolique.

### 3. Troubles neuropsychiques.

Ces troubles sont caractérisés par :

- une nervosité excessive, une agitation psychomotrice et une labilité de l'humeur
- un tremblement fin et régulier des extrémités (manœuvre « du serment ») ;
- une fatigue générale.
- insomnie.

### 4. Thermophobie

Elle est accompagnée d'une hypersudation, avec les mains chaudes et moites.

## 4. Amaigrissement

Cet amaigrissement est :

- rapide et souvent important ;
- contrastant avec un appétit conservé ou augmenté (polyphagie) ;
- rarement suivi d'une prise paradoxale de poids lorsque la polyphagie « dépasse » l'hyper catabolisme.

#### 4. Retentissement sur les différentes maturations :

L'influence de l'hyper/ hypothyroïdie sur le développement est un élément sémiologique important chez l'enfant soit par :

- Excès pondéral (Hashimoto) ou avance de la croissance staturale en cas de la maladie de basedow
- Retentissement sur la maturation osseuse : avance ou retard de l'âge osseux
- Retentissement sur le développement de la puberté : la thyroïdite auto-immune survient fréquemment autour de la puberté, un retard de la puberté ou de la première menstruation peut être observé

## VI. Les données paracliniques :

### 1. Bilan biologique :

#### 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.

- Le dosage de la LT4 et de la LT3 et la TSH : Tableau N° 6

| Paramètre       | Technique                                                                             | Résultat bas  | Résultat normal     | Résultat élevé |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------|----------------|
| <b>T3 libre</b> | l'électrochimiluminescence « ECLIA » sur les systèmes d'immunoanalyse Elcsys et Cobas | <3,1 pmol/L   | 3,1 – 6,8 pmol/L    | >6,8 pmol/L    |
| <b>T4 libre</b> | l'électrochimiluminescence « ECLIA » sur les systèmes d'immunoanalyse Elcsys et Cobas | < 12 pmol/L   | 12 – 22 pmol/L      | >22 pmol/L     |
| <b>TSH</b>      | l'électrochimiluminescence « ECLIA » sur les systèmes d'immunoanalyse Elcsys et Cobas | <0,270 µUI/ml | 0,270 – 4,20 µUI/ml | >4,20 µUI/ml   |

#### - Dans la maladie de BASEDOW :

La TSH est fortement abaissée. Chez l'enfant, le taux des hormones thyroïdiennes est élevé T4 et T3 (forme totale et libre). Contrairement à l'adulte, la thyrotoxicose à T3 est exceptionnelle.

#### - Dans la thyroïdite d'HASHIMOTO :

Le bilan se limite au dosage de la TSH et la T4 libre afin d'établir s'il existe un état d'hypothyroïdie. En âge pédiatrique, les dosages de la T4 totale, T3 totale et T3 libre sont généralement non contributifs à ce stade le patient souffrant de la maladie d'Hashimoto aura une TSH élevée, une FT4 basse/ normale, On note que dans le stade précoce de la maladie, la TSH peut être normale.

❖ **Dosage des anticorps antithyroïdiens :**

- **Anti-TPO :**

Ce sont des immunoglobulines de type IgG , ils sont les meilleurs marqueurs de l'auto-immunité antithyroïdienne car ils sont toujours corrélés à l'abondance de l'infiltrat lympho-plasmocytaire dans la thyroïde. (Biomnis 2012)

Les ac anti TPO sont retrouvés dans les maladies de Hashimoto a des titres très élevés, mais aussi dans les autres thyropathies auto-immunes (maladie de Basedow, thyroïdite atrophiante, thyroïdite de postpartum, thyroïdite auto-immune asymptomatique, etc...) (20)

**Dans notre étude la TPO était très élevée chez tous nos patients**

- **Anti-TG :**

Les autoanticorps anti thyroglobuline (anti-TG) sont détectés chez un faible pourcentage de sujets sains et au cours des pathologies auto-immunes thyroïdiennes, associés le plus souvent aux anti-TPO. La recherche d'anti-TG ne doit pas être réalisée de façon systématique mais chez des malades suspects de thyroïdite auto-immune malgré l'absence d'autoanticorps antithyroperoxydase. (Biomnis 2012)

**Dans notre étude la TG n'était fait que chez les patients suivis pour Basedow, et n'a été positive que chez deux patients.**

- **Anti TSHr ou TRAK/ TRAB :**

Les anticorps anti-récepteurs de la TSH sont des auto-anticorps dirigés contre le récepteur thyroïdien de la TSH présent sur les thyrocytes. Leur dosage est inutile dans le diagnostic d'une forme typique de maladie de Basedow, cependant il peut être intéressant dans certaines formes cliniques atypiques. Le dosage a un intérêt pronostique au cours du suivi thérapeutique de cette maladie. Il est en effet corrélé à la probabilité de rechute après traitement. (Biomnis 2014)

Dans notre étude les TRAK étaient Positifs chez 6 patients suivis pour la maladie de Basedow.

Tableau N° 7 : dosage des anti-TPO, anti TG, anti R-TSH

| Anticorps  | Technique                         | Résultat négatif | Résultat douteux | Résultat positif |
|------------|-----------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Anti-TPO   | ELISA : Anti-TPO<br>AESKULISA     | <40 UI/ml        | 40 - 60 UI/ml    | >60 UI/ml        |
| Anti-TG    | ELISA : Anti-TG<br>EASKULISA      | <120 UI/ml       | 120 - 180 UI/ml  | >180 UI/ml       |
| Anti R-TSH | DRG TSH<br>Récepteur Ab-<br>ELISA | <1,1 U/L         | 1,1 - 1,5 U/L    | >1,5 U/L         |

### b. Bilan de retentissement

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

## 2. Bilan radiologique :

### a. L'échographie thyroïdienne :

#### - La maladie de Basedow :

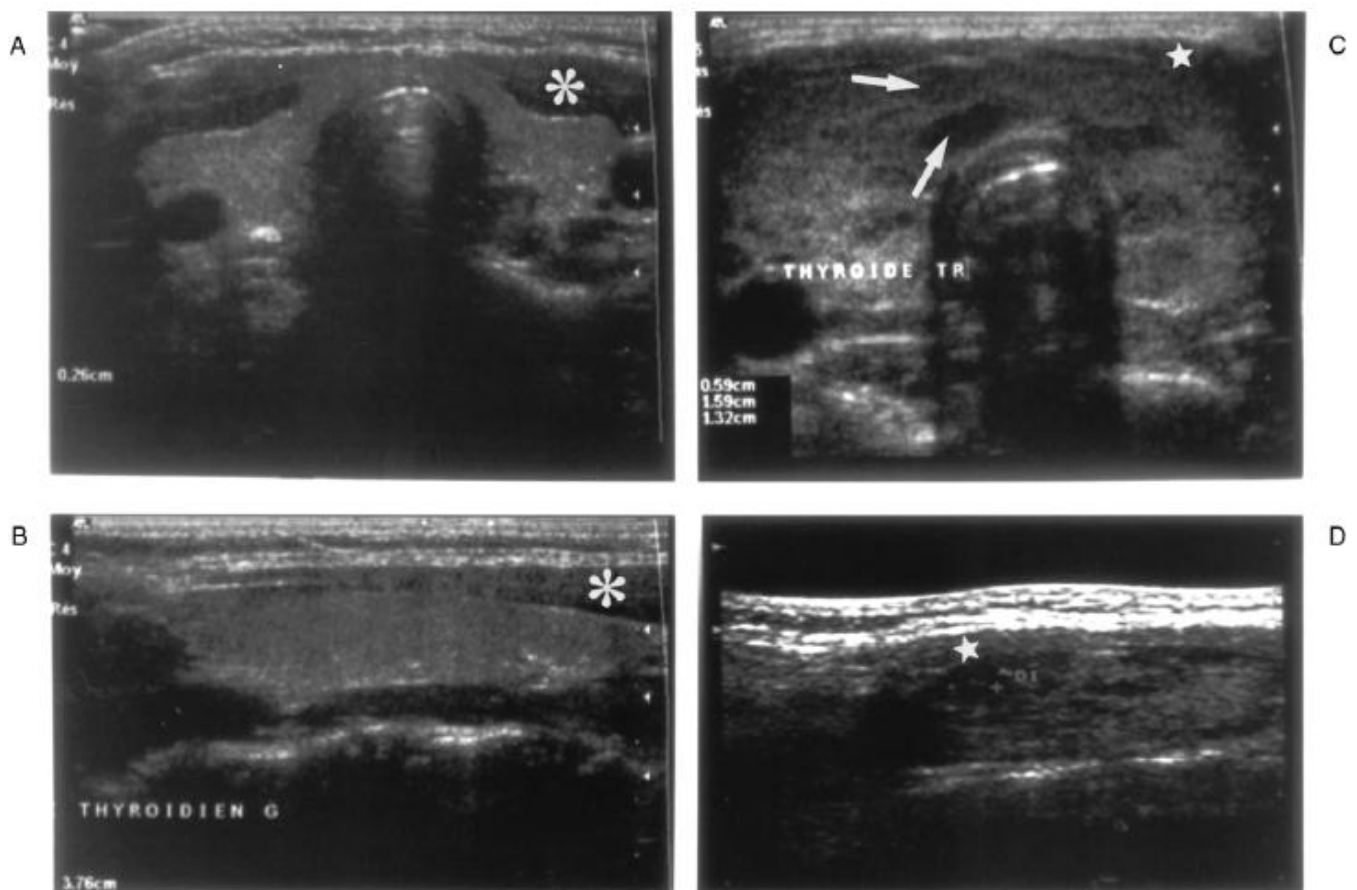
La glande thyroïde est élargie de manière homogène. Elle présente une échogénicité souvent normale mais peut également apparaître hypoéchogène comme dans le cas d'une thyroïdite. Une hyper-vascularisation parenchymateuse diffuse peut être observée. Cette hyper vascularisation est moindre chez les patients avec une thyroïdite auto-immune chronique. La taille du goitre est variable et celui-ci peut être classé en goitre petit, modéré ou large (21). Dans 10 % des cas, le volume du goitre est normal (15).

Ultérieurement ces données auront une valeur prédictive, puisque la présence d'une hyper vascularisation témoigne de la persistance d'un processus thyroïdostimuline alors que sa disparition est en faveur de sa guérison (22).

- La thyroïdite de Hashimoto :

L'échographie montre des anomalies structurales caractéristiques telles qu'une hypoéchogénicité et une disomogénéité généralisées, dues à l'inflammation et l'infiltration lymphocytaire diffuse avec des centres germinaux occasionnels (pseudo-nodules).

Une fibrose diffuse de la glande peut devenir évidente à un stade plus avancé de la maladie (23)



**Figure 1.** Échographie de la glande thyroïde chez un sujet normal (A et B) et un sujet ayant une thyroïdite chronique auto-immune (C et D). A : coupe transversale d'un sujet normal. B : coupe longitudinale d'un sujet normal. Le tissu thyroïdien est homogène et hyperéchogène par rapport aux muscles (\*). C : coupe transversale. D : coupe longitudinale d'un sujet ayant une thyroïdite chronique auto-immune. Le tissu thyroïdien est hétérogène et hypoéchogène par rapport aux muscles (\*). Les flèches montrent plusieurs nodules de 5 à 6 mm de diamètre.

### b. La scintigraphie thyroïdienne :

La médecine nucléaire, en particulier associée au dosage radio-immunologique, 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 scintigraphie 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 <sup>131</sup>), d'identifier des dysfonctions en caractérisant un foyer nodulaire ou un trouble diffus de l'hormonogénèse (24)

Actuellement la scintigraphie thyroïdienne n'est plus nécessaire pour le diagnostic de la maladie AI de la thyroïde, et elle a été remplacé par l'échographie thyroïdienne.

Dans notre étude aucun patient n'a bénéficié d'une scintigraphie thyroïdienne.



## VII. Diagnostic positif :

### 1. La maladie de Basedow :

- Bien que la maladie de Basedow se caractérise par un goitre diffus et un tableau classique d'hyperthyroïdie, son début est habituellement insidieux avec une symptomatologie qui prend souvent plusieurs mois avant d'être évocatrice (tableau 5).
- Il n'est pas rare que cette symptomatologie amène à consulter un pédopsychiatre.
- L'ophtalmopathie et le myxœdème pré tibial sont peu fréquents.
- L'accélération de la croissance staturale et l'avance de la maturation osseuse peuvent être observées si l'hyperthyroïdie dure depuis longtemps.
- La TSH est fortement abaissée. Chez l'enfant, le taux des hormones thyroïdiennes est élevé (forme totale et libre). Contrairement à l'adulte, la thyrotoxicose à T3 est exceptionnelle. Les AC anti-récepteurs de la TSH sont élevés en notant que les AC anti-TPO ou anti-TG sont aussi souvent positifs.
- L'échographie peut être utile pour exclure un nodule toxique, surtout si le goitre est petit (20)

### 2. La thyroïdite de Hashimoto :

- Le tableau clinique classique comporte un goitre (deux tiers des cas). L'apparition du goitre est généralement précédée ou accompagnée de troubles peu spécifiques (tableau 4). Les signes classiques d'hypothyroïdie manquent le plus souvent.
- Le goitre est peu important, ferme mais à surface grumeleuse. On trouve parfois un ganglion isthmique central typique.

- Le dosage des AC anti-TPO permet de poser le diagnostic. Un taux élevé d'AC anti-TPO confirme le diagnostic même en l'absence de goitre.
- Le bilan se limite au dosage de la TSH et la T4 libre afin d'établir s'il existe un état d'hypothyroïdie. En âge pédiatrique, les dosages de la T4 totale, T3 totale et T3 libre sont généralement non contributifs à ce stade. Bien que le taux sérique de TG puisse augmenter lors du processus inflammatoire de la thyroïde, cette élévation est non spécifique, peu fiable et ce dosage est inutile en première intention.
  - Le dosage de T4 libre et TSH. La fonction thyroïdienne est rarement perturbée initialement et le malade peut longtemps rester asymptomatique. Une phase transitoire d'hyperthyroïdie est possible (Hashitoxicose).
- L'évolution naturelle se fait vers l'hypothyroïdie, d'abord préclinique puis plus franche au fil du temps.
- L'échographie n'est pas déterminante. Cependant, en cas de nodule suspect, une biopsie à l'aiguille fine, faite dans un centre de référence, sous contrôle échographique, peut être indiqué pour exclure une pathologie maligne (25)

## VIII. Traitement :

### 1. Maladie de basedow :

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.

#### a. Les moyens :

##### –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 SB)

- ❖ Les Bêtabloquants : 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 cardioselectif (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 3 mg/kg/jour sans dépasser les 120mg/jour (26)

##### –Spécifiques :

#### ❖ Les antithyroïdiens de synthèse :

Sont 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 (27).

Posologies habituelles : la posologie initiale de PTU est en moyenne de 5 à 10mg/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 (27)

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 immuno-allergique 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 (28). La fréquence des effets indésirables grave est très faible chez les patients recevant du CARBIMAZOLE ou METHIMAZOLE à une dose inférieure à 10 mg par jour (29)

#### ❖ 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 yCi /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 malformatifs congénitaux au sein de la descendance (28). 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

âgé de plus de 10 ans sont traités par iode radioactif tandis qu'en Amérique du nord il est administré aux enfants à partir de 5 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 le traitement est élevé et nécessite une hormonothérapie de substitution à vie par L-thyroxine et une surveillance appropriée (27)

#### ❖ 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 (27)

Lorsque le traitement chirurgical est pratiqué par un chirurgien pédiatrique expérimenté, la survenue des complications liées à une lésion des glandes parathyroïdes (hyperparathyroïdie) et/ ou des nerfs récurrents et/ou du larynx (paralysie) et/ ou à la cicatrice (chéloïdes) est plus rare (30)

En cas de reprise de l'hyperthyroïdie après la 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 ophtalmoplastie sévère

b. Conduite du traitement :

–Le traitement médical par la CARBIMAZOLE est toujours tenté en première intention. L'utilisation des bêtabloquants doit être recommandée à la phase initiale de la maladie afin de faire disparaître, si pénibles, les symptômes adrénergiques. (31)

–Une fois normalisation des concentrations plasmatiques de T4 libre et T3libre obtenue, deux méthodes thérapeutiques sont possibles :

- Diminuer les doses du CARBIMAZOLE afin de retrouver ou de maintenir l'euthyroidie
- 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 (31)
  - 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 (31)

## 2. la thyroïdite de Hashimoto :

La principale thérapie de la thyroïdite de Hashimoto est médicale.

Le traitement de l'hypothyroïdie sert à contrer les symptômes, mais ne guérit pas la maladie. Il s'agit d'une opothérapie substitutive à vie et dont le principal objectif est de préserver le pronostic vital et mental (32)

### a. les moyens :

L- thyroxine :

La l-thyroxine est le traitement de choix, la dose dépendant surtout de l'âge. C'est la forme de réserve, qui est convertie en T3. Elle est préférée à la T3, du fait de :

- Son absorption digestive rapide, meilleure lorsqu'elle est prise à jeun.
- Sa demi-vie de 7 jours.
- Une prise quotidienne garantit une concentration plasmatique stable même en cas d'oubli occasionnel.
- la dose recommandée pour un traitement d'attaque est de 10 à 15 µg/kg, puis la dose doit être adaptée progressivement en fonction des résultats de la biologie toute les 2 à 4 semaines jusqu'à obtention d'une euthyroidie biologique (32)

### b. La présentation pharmacologique :

L- thyroxine goutte: 150µg/ml= 30 gouttes

L- thyroxine cp 100 µg

Levothyrox cp: 25-50-75-100-125-150-175 µg 1)

### c. La conduite du traitement :

Comme la clairance de la T4 est plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte, la dose nécessaire est proportionnellement plus importante. Il existe un consensus pour traiter à dose substitutive les cas de goitre avec hypothyroïdie confirmée sur le plan hormonal. Il est admis de traiter le goitre avec AC positifs mais sans hypothyroïdie afin de tenter de limiter le processus immunologique et faire diminuer le volume du goitre.

Traiter l'élévation isolée des AC semble excessif dans la mesure où l'évolution pédiatrique est assez imprévisible avec des rémissions (guérisons?) spontanées.

L'ajustement de la dose se fait en fonction de l'évolution clinique et des dosages de TSH et de T4 libre.

Attention au surdosage qui peut avoir pour conséquence un déficit d'attention (troubles scolaires), voire des troubles du comportement. En principe, le traitement se poursuit pendant deux ans : puis, selon la clinique, un essai d'arrêt thérapeutique est tenté sous surveillance étroite, en notant que la récurrence est fréquente. (33)

d. **Traitement de fond:**

La dose sera manipulée jusqu'à atteindre la dose efficace (euthyroïdie clinique et biologique) avec FT4: conforme à l'âge et TSH < 10 µU/ml 3)

e. Surveillance du traitement:

- Surveillance d'efficacité: l'amaigrissement, l'agitation, l'accélération du transit digestif
- Cliniquement: surveillance de la croissance staturo-pondérale (courbe), développement psychomoteur et la croissance du PC (pronostic du développement mental)
- Surveillance radiologique: progression de l'âge osseux
- Surveillance biologique: TSH < 10 µU/ml, T4: 6–9 µg/100cc
- Plus tard: quotient intellectuel et les performances scolaires
- Surveillance du sous-dosage: persistance de perturbation dont le risque est de compromettre la maturation du SNC.
- Surveillance du surdosage: agitation, tachypnée, troubles du sommeil, hypercalcémie



## **IX. évolution et pronostic :**

### **1. La maladie de basedow :**

#### **a. Evolution à court terme :**

Selon BOIKO J. et al : le traitement d'attaque a 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 des 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 (13) (34)

Concernant notre étude l'évolution était marquée par une régression des signes cliniques chez tous nos malades. L'euthyroidie biologique était obtenue chez tous nos malades après un période moyenne de 7,5 mois et des extrêmes allant de 2 a 12 mois, une patiente a présenté une pancytopenis tandis qu'une autre une neutropénie secondaire aux ATS, un patient était perdu de vue.

#### **b. Evolution à long terme :**

Selon BOIKO J. et al : 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 (13)

c. Taux de rémission :

Environ 30 % des enfants traités médicalement pendant 2 ans par les ATS sont en rémission, contrairement aux adultes où le traitement 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 (13)

D'après KA-CISSE M et al : 3ans en moyenne été nécessaire pour des remissions de qualité

d. 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 :

Comme chez l'adulte le peu d'études qui ont été faites on montrer que l'âge, la taille du goitre, la sévérité initiale de la maladie, le délai nécessaire à la survenue de l'euthyroidie, 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) (14) (30)

## 2. La thyroïdite de Hashimoto :

### a. L'histoire naturelle :

L'histoire de la maladie de Hashimoto chez les enfants et les adolescents n'est pas entièrement connue. Peu d'études ont suivi l'évolution spontanée de la maladie.

Une récente étude rétrospective italienne a décrit l'issue de 160 enfants atteints d'AT suivis jusqu'à 32,6 ans dans 20 service d'endocrinologie pédiatriques.

Les concentrations de TSH ont montré de grandes fluctuations dans le temps. En analysant l'ensemble des données une tendance à la détérioration progressive de la fonction thyroïdienne était évidente.

Cependant, lors de la dernière observation, 84 patients (52,5 %) avaient toujours une fonction thyroïdienne normale ou étaient devenus euthyroïdiens. Les auteurs ont analysé des facteurs pronostiques fiables permettant de prédire l'évolution de la maladie, mais ont constaté que la clinique, le volume de la thyroïde et les concentrations d'anticorps étaient similaires dans le groupe présentant des taux de TSH normaux et dans le groupe avec des niveaux élevés de TSH.

Le nombre de patients avec un diabète de type 1 était plus élevé dans le groupe avec une TSH NORMALE. Cela peut s'expliquer par le fait que les patients atteints de maladies auto-immunes sont généralement évalués périodiquement pour l'auto-immunité thyroïdienne. Ce qui permet d'identifier de nombreux patients présentant des formes asymptomatiques légères d'AT. Dans l'ensemble, la présence de maladies associées n'a pas aggravé le pronostic, car à la fin du suivi, il n'y avait aucune différence dans la fréquence de TSH anormalement élevée entre les groupes avec ou sans maladies associées.

### b. Facteurs pronostic :

En accord avec les résultats précédents obtenus chez les enfants (35) (36) et en adultes (37), le niveau de TSH au départ n'était pas un marqueur utile pour prédire

l'évolution de la maladie. Les deux anticorps thyroïdiens étaient significativement plus élevés lors de la dernière visite dans le groupe dont la fonction thyroïdienne s'était détériorée. Alors que les anti-TG étaient déjà plus élevées au départ, les anticorps anti-TPO ont augmenté progressivement avec le temps. Cette constatation suggère que les anticorps anti-TPO pourraient représenter un marqueur de la détérioration de la fonction thyroïdienne, en accord avec un rapport précédent montrant une bonne corrélation entre les niveaux d'anticorps anti-TPO et l'infiltration lymphocytaire de la glande. (37) L'évaluation des patients, en fonction de leur résultat final, a révélé que les sujets présentant une détérioration de la fonction thyroïdienne avaient des anticorps anti-TG et des concentrations de TSH et un volume thyroïdien plus importants au moment de la présentation.

Néanmoins, ces résultats n'ont pas été utiles pour les patients individuels. D'autre part, il convient de remarquer qu'à 5 ans de suivi, plus de 50 % des patients sont restés ou sont devenus ou étaient devenus euthyroïdiens.

### c. Hashimoto et cancer de la thyroïde :

Bien qu'inhabituels chez les enfants et les adolescents, les nodules thyroïdiens sont plus souvent malins chez les enfants que chez les adultes (38) (39) La prévalence du cancer de la thyroïde chez les patients atteints d'AT est sujette à controverse. Après que Dailey et al. (40) aient rapporté 35 cas d'AT parmi 288 patients souffrant d'une maladie maligne de la thyroïde, postulant que cette affection pouvait être considérée comme une lésion précancéreuse, d'autres chercheurs ont cherché à établir une association entre l'AT et le cancer de la thyroïde.

### 3. Le relation entre la maladie de basedow et la thyroïdite de Hashimoto à cours et à long terme :

L'observation que l'attaque auto-immune contre la glande thyroïde pouvait entraîner deux phénotypes cliniques opposés, la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de basedow a été discutée depuis des décennies.

Dans la thyroïdite de Hashimoto, l'infiltration lymphocytaire de la glande thyroïde entraîne l'apoptose des cellules thyroïdiennes et l'hypothyroïdie. En revanche, dans le cas de la maladie de basedow, l'infiltration lymphocytaire de la thyroïde conduit à l'activation des cellules B réactives à la TSHr qui sécrètent des anticorps stimulant la TSH, provoquant une hyperthyroïdie.

L'étiologie de la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de basedow implique des voies communes dans lesquelles les cellules T de la thyroïde échappent à la tolérance et infiltrent la thyroïde. Ces cellules T réactives provoquent soit la mort des cellules thyroïdiennes (dans la thyroïdite de Hashimoto) ou leur stimulation (dans la maladie de Basedow)

Bien que le GD et l'AT aient des phénotypes cliniques différents et les mécanismes conduisant à leur déclenchement sont inconnus, on pense généralement qu'ils partagent un certain nombre de facteurs étiologiques communs. Des rapports ont été rédigés sur jumeaux monozygotes dont l'un était atteint de GD et l'autre d'AT (41) (42) De plus, les deux conditions peuvent s'agréger dans la même famille (40) ou même coexister dans la même glande thyroïde chez la même personne [43]. De plus, quelques sujets peuvent passer d'un type de thyroïdite à une autre. Le cas le plus fréquent est le passage de la maladie de basedow vers une hypothyroïdie dû à l'installation de la maladie d'Hashimoto (44) tandis que le développement de GD à partir d'AT n'a été rapporté qu'occasionnellement (41).

## **Conclusion :**

Les atteintes auto-immunes de la glande thyroïde chez l'enfant et l'adolescent comprennent la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Graves-Basedow aussi appelée goitre toxique diffus. Les mécanismes immunologiques impliqués dans ces affections sont étroitement apparentés bien que leur présentation clinique diffère en raison de la particularité de la réponse immunologique. Les deux maladies sont interconnectées par une pathologie thyroïdienne similaire, leur survenue commune au sein d'une même famille et/ou chez le même patient au fil des années. Une prédisposition génétique associée à des facteurs environnementaux et hormonaux semble contribuer à leur développement. Ces éléments aident à comprendre leur présentation clinique parfois insidieuse ainsi que l'approche diagnostique et thérapeutique.

## **Résumé du mémoire : les thyroïdites auto-immunes**

Les atteintes auto-immunes de la glande thyroïde chez l'enfant et l'adolescent comprennent la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Basedow.

Les mécanismes immunologiques impliqués dans ces affections sont étroitement apparentés bien que leur présentation clinique diffère en raison de la particularité de la réponse immunologique. Les deux maladies sont interconnectées par une pathologie thyroïdienne similaire, leur survenue commune au sein d'une même famille et/ou chez le même patient au fil des années. Une prédisposition génétique associée à des facteurs environnementaux et hormonaux semble contribuer à leur développement. Ces éléments aident à comprendre leur présentation clinique parfois insidieuse ainsi que l'approche diagnostique et thérapeutique.

C'est une étude rétrospective de 24 patients des deux sexes, suivis en consultation d'endocrinologie pédiatrique au CHU HASSAN II de FES, colligés sur une période de 14 ans, allant de septembre 2008 au janvier 2021.

Il s'agit de 20 filles et 4 garçons, l'âge moyen est de 8 ans, les ATCD de goitre dans la famille sont retrouvés chez 8 patients, le tableau clinique est dominé par le goitre chez presque tous les malades.

La dysthyroïdie (hyperthyroïdie / hypothyroïdie) biologique est retrouvée chez tous les malades, les anti-TPO était positif chez 17 patients, les ARTSH positif chez 11 patients suivis pour la maladie de basedow. A l'échographie thyroïdienne : aspect de thyroïdite chez tous les patients.

Le traitement dépend de l'étiologie, en cas de la maladie de basedow les ATS sont prescrit en première intention chez les enfants, le traitement chirurgical reste une alternative thérapeutique.

Pour la thyroïdite de Hashimoto la supplémentation hormonale par le LTHYROXINE est le traitement de choix.

# BIBLIOGRAPHIE



1. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community : A twenty-year follow-up of theWhickham Survey.Clin Endocrinol (Oxf) 1995;43:55–68.
2. Laccourreye O, Werner A. Une histoire de la thyroïde et de ses éponymes. J Chir. 2007;144(3):256–257.
3. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, Rall JE, Tyler FH. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. J Pediatr 1975;86: 675–82.
4. Berne RM, Levy MN, Koepfen BM, Stanton BA. The thyroid gland. In: Physiology 5th edition. New York : Mosby, 2004;860–6.
5. Winsa B, Adami HO, Bergstrom R, et al. Stressful life events and Graves' disease. Lancet 1991;338:1475–9.
6. Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. N Engl J Med 2006;
7. Zois C, Stavrou I, Kalogera C, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. Thyroid 2003;13:485–9.
8. Brent GA. Clinical practice. Grave's Disease. N Engl J Med 2008;358:2594–605.
9. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedus L. Evidence of major role of heredity in Graves' disease : a population-based study of two Danish twin cohorts. J clin Endocrinol Meta. Fevrier 2001 ; 86/980–4
10. Battelino T, Krzisnik C, Gottschalk ME, Zeller P. Testing of thyroid function recovery in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis. Ann Clin Lab Sci 1994 ; 24 : 489–94.

11. Adachi M, Tachibana K, Masuno M, et al. Clinical characteristics of children with hypoparathyroidism due to 22q11.2 microdeletion. *Eur J Pediatr* 1998;157: 34–8.
12. G. Oderda, A. Rapa, A. Zavallone, L. Strigini, and G. Bona, "Thyroid autoimmunity in childhood celiac disease," *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, vol. 35, no. 5, pp. 704–705, 2002
13. Boiko J et al. Maladie de basedow chez l'enfant : aspects cliniques et évolutifs. *Archives de pédiatrie* 1998; 5(7):722–730.
14. 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
15. L. Hallab et al. Maladie de Basedow et trisomie 21 : à propos de 3 cas. *Annales d'Endocrinologie*. septembre 2012;73(4):314–315.
16. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community : The Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:481–93.)
17. Weetman AP, McGregor AM. Auto-immune thyroid disease : further development in our understanding. *Endocrinol Rev* 1994 ;  
15 : 788–830.
18. Leung AK. Thyroiditis: a clinical update. *J Singapore Paediatr Soc*. 1987;29:63–7
19. Leung AK. Hashimoto thyroiditis. In: Leung AK, editor. *Common problems in ambulatory pediatrics: specific clinical problems*, vol. 1. New York: Nova Science Publishers Inc; 2011. p. 135–9
20. D'Herbomez M. Evaluation biologique de la fonction thyroïdienne. In: Wémeau J–L. *Les maladies de la thyroïde*. 2010. p. 13.
21. Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab*. Juin 1997; 82:1719–26.

22. Proust-Lemoine E. Maladie de Basedow. In: Wémeau J-L. Les maladies de la thyroïde. 2010. p. 89-98.
23. M. Popescu, and M. Bistriceanu, "Conventional and Doppler ultrasound in thyroid disease diagnosis," *Revista medico-chirurgicală a Societății de Medicină Naturală*, vol. 110, no. 3, pp. 511-520, 2006.
24. Marchandise X, Beron-Nghi A. Evaluation scintigraphique. In: Wémeau J-L. Les maladies de la thyroïde. 2010. p. 31.
25. Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985;312:601-4.
26. 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;
27. Graves' disease in children. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. mars 2014;28(2):233-243.
28. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar Hepatotoxicity Profiles of Propylthiouracil and Methimazole in Children. *J Clin Endocrinol Metab*. avril 2010.
29. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* . 3 Mars 2005;352:905-17.
30. Lee JA, Grumbach MM, Clark OH. The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. Mars 2007;92:801-3.
31. Czernichow P., Hyperthyroïdie et hypothyroïdie de l'enfant. *Encycl Méd Chir* (Elsevier Paris), *Encyclopédie pratique de médecine*. 1998;580(8):2.
32. Segni M, Wood J, Pucarelli I, Toscano V, Toscano C, Pasquino AM. Clustering of autoimmune thyroid disease in children and adolescents: a study of 66 families. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 (Suppl 5): 1271-1275.
33. Moore DC. Natural course of «subclinical» hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:293-7.

34. *Review Article* Autoimmune Thyroid Diseases in Children Marco Cappa, Carla Bizzarri, and Francesca Crea
35. S. Jaruratanasirikul, K. Leethanaporn, P. Khuntigij, and H. Sriplung, "The clinical course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: 6 years longitudinal follow-up, *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, vol. 14, no. 2, pp. 177-184, 2001.
36. M. Wasniewska, M. Salerno, A. Cassio et al., "Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence," *European Journal of Endocrinology*, vol. 160, no. 3, pp. 417-421, 2009.
37. J. J. Díez and P. Iglesias, "Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 89, no. 10, pp. 4890-4897, 2004.
38. A. Corrias, A. Cassio, G. Weber et al., "Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis," *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, vol. 162, no. 6, pp. 526-531, 2008.
39. A. Corrias, A. Mussa, F. Baronio et al., "Diagnostic features of thyroid nodules in pediatrics," *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, vol. 164, no. 8, pp. 714-719, 2010.
40. M. E. Dailey, S. Lindsay, and R. Skahen, "Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland," *AMA Archives of Surgery*, vol. 70, pp. 291-297, 1955.
41. B. S. Chertow, W. J. Fidler, and B. L. Fariss, "Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis in monozygous twins," *Acta Endocrinologica*, vol. 72, no. 1, pp. 18-24, 1973.

42. T. H. Brix, K. O. Kyvik, and L. Heged us, "A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 85, no. 2, pp. 536-539, 2000.
43. D. Doniach, "Humoral and genetic aspects of thyroid autoimmunity," *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, vol. 4, no. 2, pp. 267-285, 1975.
44. L. C. Wood and S. H. Ingbar, "Hypothyroidism as a late sequela in patient with Graves' disease treated with antithyroid agents," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 64, no. 5, pp. 1429-1436, 1979.