

PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE BASEDOW DE L'ENFANT

par **Juliane LEGER** (Paris)

- *L'hyperthyroïdie est une maladie rare et sévère chez l'enfant. Elle est due le plus souvent à la maladie de Basedow, maladie auto-immune qui résulte de la stimulation du récepteur thyroïdienne par des auto-anticorps. La majorité des patients sont traités médicalement par des antithyroïdiens de synthèse. La rémission prolongée de la maladie est moins fréquente que chez l'adulte puisqu'elle survient chez seulement 30% des enfants traités. La thyroïdectomie subtotale ou le traitement par iode radioactif sont les deux alternatives thérapeutiques. Toutefois, la prise en charge adéquate de cette maladie reste un sujet de controverse en endocrinologie pédiatrique et la durée optimale du traitement médical pour induire une rémission de la maladie, reste à définir.*

Mots-clé : Hyperthyroïdie, maladie de Basedow, enfant.

INTRODUCTION

L'hyperthyroïdie est une maladie rare et sévère chez l'enfant. Elle est due le plus souvent à la maladie de Basedow, maladie auto-immune qui résulte de la stimulation du récepteur thyroïdienne par des auto-anticorps. La majorité des patients sont traités médicalement par des antithyroïdiens de synthèse (ATS). La rémission prolongée de la maladie est moins fréquente que chez l'adulte. La thyroïdectomie subtotale ou le traitement par iode radioactif sont les deux alternatives thérapeutiques.

PATHOGENIE

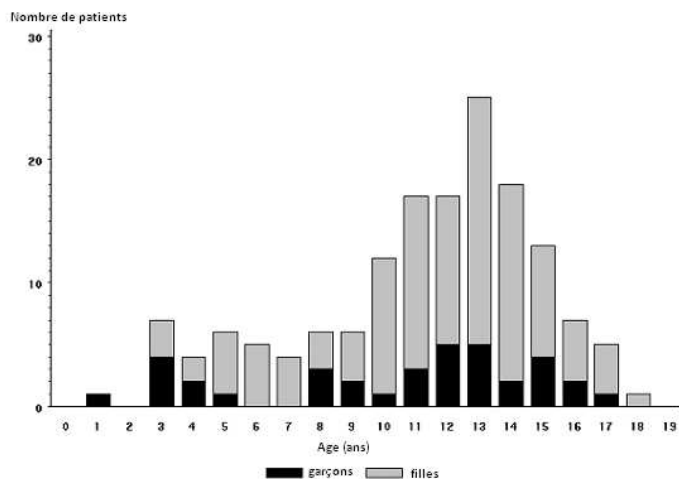
La cause de la maladie est mal connue mais on admet actuellement qu'elle serait le résultat d'interactions complexes entre des facteurs génétiques (hérédité), des facteurs de l'environnement et le système immunitaire (1). L'hyperthyroïdie survient en raison de la production d'anticorps anti-récepteur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

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

INCIDENCE

La maladie de Basedow est rare chez l'enfant. Elle survient chez 0,02% des enfants (1/5000) soit 1-5% des patients avec une maladie de Basedow. Chez l'adulte, elle survient approximativement chez 0,5% des femmes. Comme pour toute la pathologie thyroïdienne et comme chez l'adulte, il existe chez l'enfant une forte prépondérance féminine. Cette maladie survient à tout âge mais sa fréquence augmente avec l'âge, avec un pic au moment de l'adolescence (figure 1). Son incidence est considérée en augmentation et elle est estimée à 0,1 pour 100.000 personnes-années chez les jeunes enfants, et à 3 pour 100.000 personnes-années chez les adolescents (3). Une fréquence jusqu'à 14 pour 100.000 personnes-années a été rapportée à Hong-Kong, sans relation avec les différences observées d'apport nutritionnel en iode. La maladie de Basedow est plus fréquente chez les enfants atteints d'autres maladies auto-immunes et chez les enfants ayant des antécédents familiaux de maladie thyroïdienne auto-immune.

Figure 1. – **Distribution de l'âge au moment du diagnostic de la maladie de Basedow chez une cohorte de 154 enfants. La fréquence de la maladie survient plus souvent chez les filles que chez les garçons. Elle augmente avec l'âge avec un pic au moment de l'adolescence.**



MANIFESTATIONS CLINIQUES

La majorité des patients présentent les symptômes et les signes cliniques habituels de l'hyperthyroïdie. Les symptômes précoces sont souvent subtils : changement du comportement de l'enfant, irritabilité, labilité émotionnelle, fatigue, nervosité, palpitations, tremblement, insomnie, transpiration excessive, augmentation de l'appétit avec absence de prise de poids voire amaigrissement et diarrhée. Une baisse du rendement scolaire et des troubles de l'attention sont souvent observés.

La taille de la glande thyroïde est très variable et la présence d'un goitre peut ne pas être notée chez des patients qui ont une glande thyroïde légèrement augmentée de volume généralement de manière symétrique. La glande est de consistance ferme et homogène. La présence d'un « thrill » à la palpation reflète l'augmentation du flux sanguin à travers la glande. Les anomalies oculaires sont moins sévères chez l'enfant que chez l'adulte, avec un éclat du regard, une rétraction de la paupière supérieure et une augmentation de la fente palpébrale. L'exophtalmie vraie est rare chez l'enfant (4). La crise thyrotoxique est également un événement extrêmement rare dans l'enfance. Les autres symptômes incluent la tachycardie qui est constante et parallèle à la sévérité de l'hyperthyroïdie, l'augmentation de la pression artérielle, le « thrill » précordial et un souffle d'éjection dû à l'insuffisance fonctionnelle de la valve mitrale. L'accélération de la vitesse de croissance staturale et l'avance de la maturation osseuse sont souvent liées à la durée de l'hyperthyroïdie. Comme chez l'adulte, la déminéralisation osseuse est fréquente chez l'enfant. Elle est souvent corrigée après 2 ans d'euthyroïdie. La présence d'un myxœdème pré tibial est exceptionnelle. En raison des différents symptômes cliniques, les enfants peuvent être adressés initialement par des médecins cardiologues, ophtalmologues, psychiatres et/ou gastroentérologues avant d'être orientés vers un spécialiste en endocrinologie (5).

CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE BASEDOW

Le diagnostic d'hyperthyroïdie est confirmé par le dosage des hormones thyroïdiennes. La concentration sérique de TSH est indétectable ($< 0,3$ mU/l) chez tous les patients et la majorité des patients ont des concentrations sériques de thyroxine libre (T4l) et de tri-iodothyronine libre (T3l) élevées. Toutefois, certains patients peuvent présenter une augmentation de la concentration sérique de la T3l avec T4l normale. Cette situation est connue sous le terme de « T3 toxicose » et peut être observée au moment du diagnostic ou pendant les rechutes de la maladie. Chez certains patients avec concentration de T4l et de T3l proches de la limite supérieure des valeurs normales pour l'âge, un test à l'hormone thyroïdienne (TRH) peut être envisagé. Dans ce test, l'inhibition de la sécrétion de la TSH en réponse à la stimulation par la TRH, confirme le diagnostic de l'hyperthyroïdie.

Les anticorps anti-récepteur de la TSH (anti-rTSH) sont spécifiques de la maladie de Basedow. Ils sont détectés chez la majorité des patients mais à des taux très variables. Il y a une corrélation positive entre les taux sériques des anti-rTSH et les concentrations de T4l. Ces taux sont en moyenne plus augmentés chez les plus jeunes patients (< 5 ans) par rapport aux patients plus âgés (> 5 ans), ainsi que chez les patients avec une présentation clinique initiale sévère par rapport à ceux avec une présentation clinique plus modeste (6). La détermination des anticorps antithyroïdiens comme les antithyroperoxydase (anti-TPO) est parfois utile pour la confirmation de l'existence d'une maladie thyroïdienne auto-immune.

IMAGERIE DE LA GLANDE THYROÏDE

La scintigraphie thyroïdienne n'est pas nécessaire pour le diagnostic de la maladie de Basedow et elle a été remplacée par l'échographie thyroïdienne. 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. Dans 10% des cas, le volume du goitre est normal.

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Le traitement optimal de la maladie de Basedow chez l'enfant reste un sujet de controverse et des études randomisées, contrôlées, sont nécessaires pour comparer les taux d'échec des différents traitements ainsi que les effets indésirables à court et long terme. Actuellement les options thérapeutiques incluent le traitement médical par les (ATS), la thyroïdectomie totale ou subtotale et l'ablation de la thyroïde par l'iode radioactif (7-9). La rechute est définie comme la présence de taux sériques indétectables de TSH ($< 0,05$ mUI/l) avec des concentrations sériques de T4I supérieures à 21 pmol/l ou de T3I supérieures à 11 pmol/l. Il n'existe pas de cure spécifique de la maladie de Basedow et chaque alternative thérapeutique comporte des complications.

Chez l'enfant, la majorité des patients est initialement traitée par les ATS. Toutefois, il est difficile d'obtenir une compliance /adhérence à long terme au traitement et le taux de rechute reste élevé après l'arrêt du traitement médical. L'ablation de la glande thyroïde par un traitement à l'iode radioactif ou par la chirurgie est alors la seule alternative thérapeutique. Les indications de ces traitements « radicaux » chez l'enfant incluent la rechute après une cure appropriée et prolongée par des ATS, l'absence d'observance du traitement médical de la part du patient ou des parents ainsi que la présence d'une toxicité aux ATS. Comme souvent dans le cadre des maladies rares, il y a peu de recommandations basées sur des preuves pour la prise en charge de cette pathologie chez les enfants, contrairement aux adultes où la maladie est plus fréquente. Par conséquent, la stratégie de la prise en charge en pédiatrie varie considérablement entre et à l'intérieur d'un même pays et dépend beaucoup des traditions thérapeutiques locales et des ressources médicales, de l'âge et des préférences du patient, de la taille du goitre et de la sévérité de la maladie.

Traitement médical par les ATS

En pédiatrie, le traitement par les ATS est recommandé comme le traitement de première intention. Les ATS 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 la thyroxine (T4) en tri-iodothyronine (T3). Tous les thionamides sont associées à des réactions indésirables mineures (éruption cutanée, urticaire, arthralgies, troubles gastro-intestinaux) dans environ 5 - 25% des cas. Le principal effet indésirable grave des ATS est l'agranulocytose avec une fréquence observée entre

0,2 et 0,5% des cas pour tous les médicaments de cette classe. D'autres effets indésirables sévères mais rares comme l'hépatite immunoallergique et la vascularite, sont plus fréquemment observés avec le PTU qu'avec le carbimazole ou le methimazole (10). Ainsi, le PTU est contre indiqué chez l'enfant. La fréquence des effets indésirables dose-dépendants et celle des effets indésirables graves sont très faibles chez les patients recevant du carbimazole ou methimazole à une dose inférieure à 10 mg par jour. La posologie initiale est de 0,5 à 0,8 mg/kg/jour et au maximum de 30 mg/jour, avec des posologies efficaces en une seule prise par jour. Après 2 à 4 semaines, quand la sécrétion des hormones thyroïdiennes est bloquée et leurs taux circulants normalisés, les doses des ATS sont progressivement diminuées de 30 à 50%. Il n'existe aucun bénéfice à maintenir une dose élevée d'ATS associée à une thérapie de substitution par L-thyroxine. Au contraire, des études récentes ont montré que le maintien de doses élevées d'ATS augmente la survenue des effets indésirables liés au traitement (dose-dépendants). La prescription de médicaments bêta-bloquants (à l'exception des patients asthmatiques ou ayant une insuffisance cardiaque) pendant les 2 premières semaines du traitement permet de réduire la symptomatologie clinique initiale. Ce traitement peut être administré per os deux fois par jour à la dose de 2mg/kg/jour et doit être arrêté quand le patient est à nouveau en euthyroïdie.

La rémission de la maladie de Basedow est liée à la restauration de l'euthyroïdie plutôt qu'à l'action immunosuppressive des ATS. L'hyperthyroïdie peut renforcer les mécanismes auto-immuns qui entraînent une augmentation de la production d'auto-anticorps anti-rTSH et par conséquent une aggravation de l'hyperthyroïdie. Une fois que ce cercle vicieux est arrêté par le traitement ATS entraînant la restauration de l'état d'euthyroïdie, la rémission de la maladie peut être obtenue progressivement (11). Habituellement, la durée requise du traitement par les ATS pour obtenir la rémission de la maladie est plus longue chez l'enfant que chez l'adulte et est actuellement estimée au moins à 2-6 ans, après le maintien d'un équilibre stable de la fonction thyroïdienne. L'adhérence au traitement est alors un enjeu important dans la prise en charge et devrait être améliorée par des stratégies appropriées d'éducation thérapeutique. Néanmoins, le traitement n'a pas d'action directe sur les lymphocytes B ni sur les auto-anticorps et pour cette raison l'inhibition des auto-anticorps par le traitement ATS est souvent aléatoire. Les lymphocytes B ont un rôle important dans la présentation des antigènes et sont précurseurs des cellules produisant les auto-anticorps. La déplétion en lymphocytes B induite par le rituximab, un anticorps monoclonal, pourrait alors diminuer ou bloquer de manière efficace la production des auto-anticorps anti-rTSH. Des essais cliniques restent nécessaires dans ce domaine.

Traitement par iode radioactif

Le traitement par iode radioactif est efficace chez les enfants qui présentent une hyperthyroïdie due à la maladie de Basedow. 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 μ Ci/g, équivalents à environ 250 Gy) doivent être préférées aux doses plus faibles d'I131. Le traitement radioactif comporte un risque modéré d'aggravation des signes oculaires de la maladie, particulièrement chez les patients fumeurs. Ce traitement est actuellement largement utilisé. Il n'y a actuellement aucune preuve d'un retentissement sur la fonction de reproduction des patients ayant été traités pendant la période pédiatrique, ni d'une augmentation de la fréquence de malformations congénitales au

sein de la descendance. 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 (de moins de 5 ans) en raison de la suspicion potentielle d'augmenter le risque de néoplasie. Dans tous les cas, le risque d'hypothyroïdie définitive après traitement est élevé et nécessite une hormonothérapie de substitution à vie par L-thyroxine et une surveillance appropriée.

Traitement chirurgical

La thyroïdectomie totale (ou presque totale) est préférée à la thyroïdectomie partielle (ou subtotal) 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. Lorsque le traitement chirurgical est pratiqué par un chirurgien pédiatrique expérimenté, la survenue des complications liées à une lésion des glandes parathyroïdes (hypoparathyroïdie) et /ou des nerfs récurrents et/ou du larynx (paralysie) et /ou à la cicatrice (chéloïdes) est plus rare. En cas de reprise de l'hyperthyroïdie après chirurgie, un traitement par l'iode radioactif doit être envisagé car le risque de complications est plus élevé après un deuxième acte chirurgical. La chirurgie est plus souvent recommandée chez les patients avec un goitre très volumineux ou une ophtalmopathie sévère.

DEVENIR A LONG TERME

Taux de rémission

Environ 30% des enfants traités médicalement pendant 2 ans par les ATS sont en rémission, contrairement aux adultes où le traitement médical permet d'obtenir des taux de rémission prolongée chez 40% à 60% des patients. Par conséquent, la fréquence des rechutes est globalement plus élevée chez les enfants que chez les adultes (12-14). Ces rechutes sont précoces, puisque approximativement 75% des enfants rechutent dans les 6 mois qui suivent la fin du traitement ATS, alors que seulement 10% rechutent après 18 mois.

Facteurs prédictifs de rechute

L'identification précoce des facteurs prédictifs de rechute de l'hyperthyroïdie devrait faciliter considérablement la prise en charge des patients, en permettant de proposer un traitement médical prolongé ou un traitement radical plus précocement au cours de la prise en charge. La majorité des études publiées dans ce domaine ont été limitées en raison de leur caractère souvent rétrospectif et du petit nombre de patients étudiés (12-17). Néanmoins, comme chez l'adulte, elles ont permis de montrer que l'âge, la taille du goitre, la sévérité initiale de la maladie, le délai nécessaire à la survenue de l'euthyroïdie, les concentrations des auto-anticorps anti-rTSH 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. Certaines études chez l'adulte ont aussi permis d'évoquer le rôle de certains facteurs génétiques, comme l'association entre certains polymorphismes de gènes qui inter-

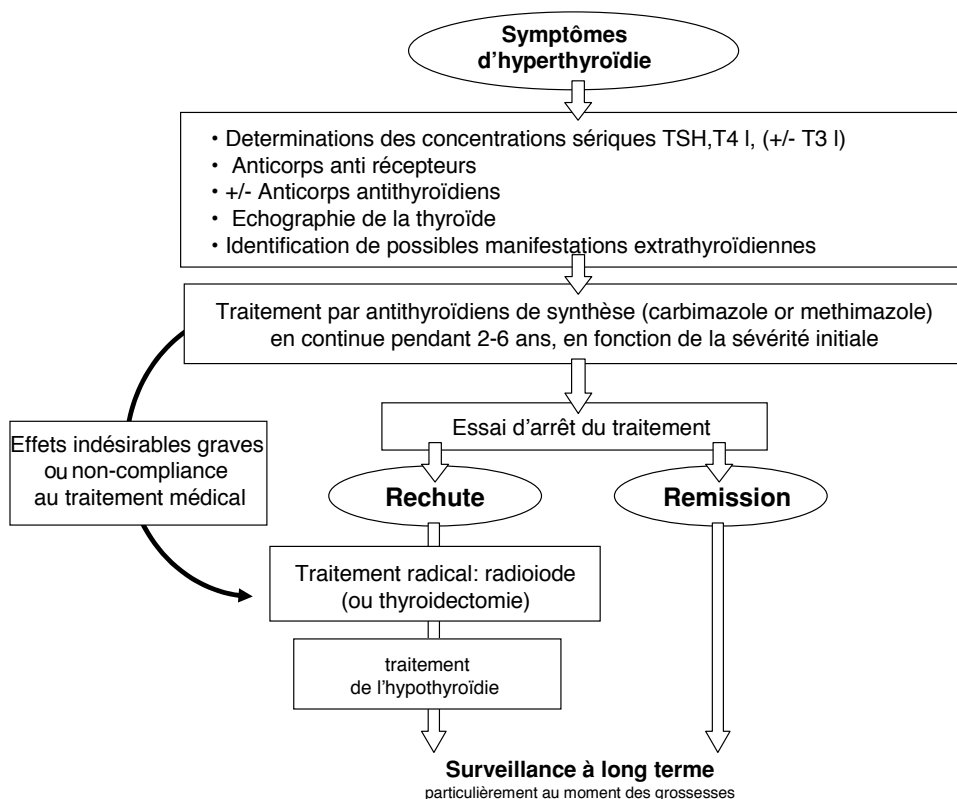
viennent dans la régulation de l'activation de cellules T, CTLA-4, PTPN22 et la persistance des anticorps anti-rTSH et/ou la survenue de rechute (18). Néanmoins, aucune de ces études n'a abouti à des modifications des pratiques cliniques.

Après une première cure de 2 ans par les ATS, l'étude prospective Française a montré que le risque de rechute de la maladie est plus élevé chez les patients d'origine ethnique non-caucasienne, de jeune âge et aussi chez ceux avec une symptomatologie sévère au moment du diagnostic, comme en témoignent les taux élevés des concentrations sériques des auto-anticorps anti-rTSH et de la T4I (6). Ainsi, après une première cure d'ATS de 2 ans, les patients non-caucasiens avaient un risque 2,5 fois plus important de rechuter par rapport aux patients caucasiens. Une augmentation de 10 points des concentrations sériques de T4I et de 10 points des multiples de la limite supérieure des normes pour les taux des anticorps anti-rTSH au moment du diagnostic, étaient liées à une augmentation du risque de rechute de 18% et de 21%, respectivement. Par ailleurs, la survenue d'une rechute était moins probable chez les enfants plus âgés, avec une diminution du risque de 26% par tranche d'âge additionnel de 5 ans. Le risque de rechute était aussi réduit par une durée prolongée du traitement médical, soit une réduction de 43% tous les 12 mois supplémentaires de traitement par les ATS. Ces résultats ont permis de souligner l'impact positif d'un traitement initial prolongé par ATS qui permet d'augmenter la probabilité de survenue d'une rémission de la maladie, pouvant survenir après une régression du processus auto-immun favorisée par l'euthyroïdie prolongée.

L'intérêt d'un traitement prolongé par les ATS a été démontré sur la même cohorte de cette population pédiatrique (19). Elle a permis de montrer que près de 50% des patients sont en rémission de la maladie après 6 à 8 ans de traitement par les ATS. Les formes initialement plus modérées de la maladie ainsi que l'association à d'autres affections auto-immunes étaient associées à une augmentation du taux de rémission. Ces résultats montrent l'intérêt d'un traitement prolongé par les ATS chez l'enfant et l'adolescent, en l'absence d'effets secondaires indésirables. Les facteurs prédictifs de rémission de la maladie de Basedow chez l'enfant sont indiqués tableau 1, et l'algorithme de prise en charge est présenté figure 2.

Tableau 1. – **Facteurs prédictifs de rémission de la maladie de Basedow chez l'enfant.**

Défavorable	Favorable
Sévérité biochimique	Présence d'une autre pathologie associée auto-immune
Jeune âge	Adolescents
Goitre important	Durée prolongée du traitement (> 2 ans)
Sujets non caucasiens	
Adhérence insuffisante au traitement	

Figure 2. – **Algorithme de prise en charge de la maladie de Basedow chez l'enfant.**

QUALITE DE VIE ET SURVEILLANCE A LONG TERME

Chez l'adulte, des conséquences défavorables de la maladie ont été décrites sur les mesures de la qualité de vie, avec des répercussions sur la santé mentale et la vitalité (20). Ces problèmes ne semblent pas être en relation avec le statut des hormones thyroïdiennes des patients pendant la période de suivi, ni avec la nature du traitement (médical ou radical). Ces aspects n'ont pas été encore évalués lorsque la maladie survient chez l'enfant, mais il paraît nécessaire de mettre en place un suivi prolongé de ces patients pas seulement pour la surveillance de la fonction thyroïdienne mais également pour dépister et prendre en charge les éventuelles conséquences psychologiques ou émotionnelles.

La surveillance à long terme reste aussi nécessaire particulièrement chez la femme en raison du risque d'hyperthyroïdie fœtale et néonatale induit par la persistance de la maladie avec des titres élevés d'anticorps anti-rTSH stimulants, et dont la prise en charge est essentielle pour améliorer le déroulement de la grossesse, l'état de santé du fœtus et du nouveau né ainsi que son pronostic développemental.

CONCLUSION

La prise en charge thérapeutique des enfants avec une maladie de Basedow peut être améliorée par une durée prolongée du traitement médical initial par les ATS, en fonction des caractéristiques des patients au diagnostic. Toutefois, en l'absence de larges études randomisées et contrôlées, la durée optimale du traitement initial reste encore à déterminer. Ce traitement paraît nécessairement plus long chez l'enfant que chez l'adulte, et devrait comprendre une cure initiale d'environ 2 à 6 ans, soit plus prolongée par rapport au traitement de 2 ans qui était classiquement proposé. Dans certains cas, une deuxième cure de traitement médical peut être proposée. En l'absence de rémission de la maladie, le traitement radical par l'iode radioactif est le plus souvent proposé.

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

**Université Paris VII, Service d'Endocrinologie Pédiatrique,
Centre de Référence Maladies Endocriniennes de la
Croissance, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,**

Adresse pour la correspondance : Professeur Juliane Léger, Service d'Endocrinologie Pédiatrique, Hôpital Robert Debré, 48 Bd Serurier, 75019 Paris, France

MANAGEMENT OF GRAVES' DISEASE IN CHILDHOOD

by **Juliane LEGER** (Paris)

ABSTRACT

Graves' disease is an autoimmune disorder resulting from thyrotropin receptor stimulation by autoantibodies. It may occur at any age during childhood, but its frequency increases with age, peaking during adolescence. Symptoms and signs are often recognizable and proportional to the increase in serum free thyroid hormone levels. Antithyroid drug treatment with methimazole (or carbimazole) is recommended for initial treatment, but relapse rates are high, with remission achieved in only 30% of children after a first course of treatment for about two years. More prolonged medical treatment may increase the remission rate to up to 50%. Alternative treatments, such as radioactive iodine or thyroidectomy, are considered in cases of relapse, lack of compliance or antithyroid drug toxicity. Relapse risk decreases with increasing duration of the first course of antithyroid drug treatment. The identification of other predictive factors, such as severe biochemical hyperthyroidism at diagnosis, young age and the absence of other autoimmune conditions, has made it possible to stratify patients according to the risk of relapse, leading to improvements in patient management, by facilitating the identification of patients requiring long-term antithyroid drug treatment or early alternative therapy.

Key-words : hyperthyroidism, Graves' disease, children.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Franklyn J.A., K. Boelaert.** Thyrotoxicosis. *Lancet* 2012, **379** :1155-66.
2. **Brand O.J., S.C. Gough.** Genetics of thyroid autoimmunity and the role of the TSHR. *Mol Cell Endocrinol* 2010, **322** : 135-43.
3. **Williamson S., S.A. Greene.** Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol* 2010, **72** : 358-63.
4. **Gogakos A.I., K. Boboridis, G.E. Krassas.** Pediatric aspects in Graves' orbitopathy. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010, **7** : 234-44.
5. **Birrell G., T. Cheetham.** Juvenile thyrotoxicosis; can we do better? *Arch Dis Child* 2004, **89** : 745-50.
6. **Kaguelidou F., C. Alberti, M. Castanet, et al.** Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93** : 3817-26.
7. **Kaguelidou F., J.C. Carel, J. Leger.** Graves' disease in childhood: advances in management with antithyroid drug therapy. *Horm Res* 2009, **71** : 310-7.
8. **Rivkees S.A., C. Dinauer.** An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92** : 797-800.
9. **Lee J.A., M.M. Grumbach, O.H. Clark.** The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92** : 801-3.
10. **Bahn R.S., H.B. Burch, D.S. Cooper, et al.** Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011, **17** : 456-520.
11. **Laurberg P.** Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? *Eur J Endocrinol* 2006, **155** : 783-6.
12. **Hamburger J.I.** Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1985, **60** : 1019-24.
13. **Zimmerman D., M. Gan-Gaisano.** Hyperthyroidism in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1990, **37** : 1273-95.
14. **Lazar L., O. Kalter-Leibovici, A. Pertzalan, et al.** Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85** : 3678-82.
15. **Lippe B.M., E.M. Landaw, S.A. Kaplan.** Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, **64** : 1241-5.
16. **Glaser N.S., D.M. Styne.** Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, **82** : 1719-26.
17. **Glaser N.S., D.M. Styne.** Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. *Pediatrics* 2008, **121** : e481-8.
18. **Wang P.W., I.Y. Chen, R.T. Liu, et al.** Cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 gene polymorphism and hyperthyroid Graves' disease relapse after antithyroid drug withdrawal: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92** : 2513-8.
19. **Leger J., G. Gelwane, F. Kaguelidou, et al.** Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, **97** : 110-9.
20. **Abraham-Nordling M., G. Wallin, G. Lundell, O. Topping.** Thyroid hormone state and quality of life at long-term follow-up after randomized treatment of Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2007, **156** :173-9.