

Association rare de diabète type 1, de maladie de Basedow et d'urticaire chronique chez l'enfant

Rare association of type 1 diabetes, Graves' disease and chronic urticaria in children

Khlayfia.Z, Ouerda.H, Esseghaier.S, Bouaicha.ED, Dridi.Y, Fetni.I, Selmi.I, Azzabi.O, Halioui.S, Siala.N, Maherzi.A

Service de Pédiatrie, CHU Mongi Slim La Marsa, Tunisie

RÉSUMÉ

Introduction : Le diabète de type 1 de l'enfant peut être associé avec une ou plusieurs maladie(s) auto-immune(s). Les maladies auto-immunes les plus fréquemment associées au diabète de type 1 sont la thyroïdite et la maladie cœliaque. Leur dépistage systématique est justifié au cours du suivi des enfants et des adolescents ayant un diabète de type 1 du fait de la fréquence élevée des formes infra-cliniques.

Observation : Fille âgée de 14 ans, aux antécédents d'urticaire chronique mal suivi, sans antécédents d'auto-immunité dans la famille à part un syndrome sec chez la tante, a été admise dans notre service pour perte de connaissance et irritabilité inhabituelle. L'interrogatoire a révélé la notion d'amaigrissement non chiffré et de syndrome polyuro-polydipsique. L'examen à l'admission a trouvé une glycémie au doigt « high » avec glycosurie et acétonurie à 3 croix, un bon état d'hydratation, un goitre thyroïdien homogène et une exophtalmie. Le diagnostic de cétose diabétique inaugurale était retenu devant une glycémie à 32mmol/l avec acétonurie sans acidose. La patiente a été alors mise sous 1UI/Kg d'analogues d'insuline avec stabilisation rapide de son cycle glycémique. L'HbA1C était à 11,5%. Seuls les Anticorps anti GAD étaient positifs. Une urticaire généralisée et répondant mal aux antihistaminiques a été objectivée pendant l'hospitalisation. Par ailleurs le bilan thyroïdien a révélé une hyperthyroïdie (FT4=41,1 pmol/l, TSH=0.009 µU/ml). Devant ce terrain d'auto-immunité, nous avons suspecté une thyroïdite auto-immune et nous avons recherché les anticorps antithyroïdiens et anti-récepteurs de la TSH qui était négatifs au bilan initial. Néanmoins, l'échographie cervicale et la scintigraphie qui a objectivée un goitre de fixation assez homogène et intense, étaient compatibles avec le diagnostic de maladie de Basedow. La patiente a été alors mise sous Thiamazole (Thyrosol®) et Propranolol (Avlocardyl®). Mais la stabilisation de l'hyperthyroïdie était difficile avec des rebonds à la réduction des doses d'attaque de Thyrosol®.

Conclusion : La fréquence élevée des maladies auto-immunes au cours du diabète de type 1, pouvant parfois entrer dans le cadre de polyendocrinopathies, incite à les dépister dès la découverte de la maladie. Ceci permet une prise en charge précoce et adaptée évitant ainsi les complications.

ABSTRACT

Introduction : Child's type 1 Diabetes mellitus(DT1) may be associated with one or more autoimmune disease (s). The most common autoimmune diseases associated with type 1 diabetes are thyroiditis and celiac disease. Their routine screening is justified during the follow-up of children and adolescents with type 1 DT1 because of the high frequency of subclinical forms.

Observation : A 14-year-old girl with a history of chronic urticaria, with no history of autoimmunity in the family other than a dry syndrome at aunt, was admitted to our department for unconsciousness and unusual irritability. The interrogation revealed the notion of unquenchable weight loss and polyuropolydipsogenic syndrome. The admission examination found glycemia high with 3-cross glycosuria and acetonuria, a good hydration state, a consistent thyroid goiter and exophthalmia. The diagnosis of inaugural diabetic ketosis was retained in the presence of 32mmol / l blood glucose with acetonuria without acidosis. The patient was then put under 1 IU / kg of insulin analogues with rapid stabilization of her glycemic cycle. HbA1C was 11.5%. Only anti GAD Antibodies were positive. Generalized urticaria, which responds poorly to antihistamines, was objectified during hospitalization. In addition, the thyroid assessment revealed hyperthyroidism (FT4 = 41.1 pmol / l, TSH = 0.009 µU / ml). we sus-

pected autoimmune thyroiditis and we looked for antithyroid and anti-TSH receptor antibodies that were negative in the initial assessment. However, the cervical ultrasound and the scintigraphy which objectified a goitre of homogeneous and intense fixation, were compatible with the diagnosis of Graves' disease. The patient was then put on Thiamazole (Thyrosol®) and Propranolol (Avlocardyl®). But the stabilization of hyperthyroidism was difficult with rebounds at reducing the doses of Thyrosol®.

Conclusion : The high frequency of autoimmune diseases during DT1, which can sometimes be part of polyendocrinopathies, encourages us to detect them as soon as the disease is discovered. This allows early and adapted management avoiding complications.

Mots clés : Diabète de type 1 ; Maladie de Basedow ; Enfant ; Urticaire ; Maladies auto-immunes.

Keywords : Diabetes mellites, type 1 ; Graves disease ; Child ; Urticaria ; Autoimmune diseases.

INTRODUCTION :

Le diabète de type 1 de l'enfant peut être associé avec une ou plusieurs maladie(s) auto-immune(s). Les maladies auto-immunes les plus fréquemment associées au diabète de type 1 sont la thyroïdite et la maladie coeliaque. Leur dépistage systématique est justifié au cours du suivi des enfants et des adolescents ayant un diabète de type 1 du fait de la fréquence élevée des formes infra-cliniques.

OBJECTIF :

Etudier les paramètres cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs d'un cas de DT1 associé à une de maladie de Basedow et un urticaire chronique chez une adolescente suivie au service de pédiatrie du CHU Mongi Slim La Marsa, Tunisie.

OBSERVATION :

Fille âgée de 14 ans, aux antécédents d'urticaire chronique mal suivi d'étiologie non déterminée, sans antécédents d'auto-immunité dans la famille à part un syndrome sec chez la tante, a été admise dans notre service pour perte de connaissance et irritabilité inhabituelle. L'interrogatoire a révélé en dehors de l'irritabilité et de la perte de connaissance, la notion d'amaigrissement non chiffré, une polyphagie et un syndrome polyuro-polydipsique évoluant depuis un mois. La perte de connaissance n'est survenue qu'une seule fois dans un contexte de contrariété. L'examen à l'admission a trouvé une adolescente apyrétique qui pesait 40 kg (-1,8 DS) et qui avait une taille de 1,63cm (+1DS), sa glycémie au doigt était « high » avec à la bandelette réactive urinaire : une glycosurie à 4 croix et une acétonurie à 3 croix. La patiente avait un bon état d'hydratation, un goitre thyroïdien homogène non douloureux non compressif (Figure 1), une exophtalmie, une Tension Artérielle normale à 120/70 mmHg, une tachycardie avec une fréquence car-

diacque à 108 battements par minutes, une fréquence respiratoire à 20 cycles par minutes et un examen neurologique sans anomalie. Par ailleurs, le reste de l'examen était sans anomalie.

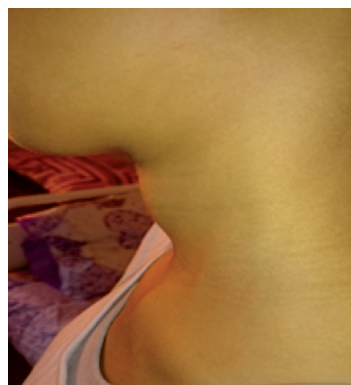


Figure 1 : Goitre découvert à l'examen clinique

A la biologie nous avons trouvé : Une urée sanguine à 5,3 mmol/l, une créatinémie à 35 mmol/l, une glycémie à 32mmol/l, un Gaz de sang artériel : ph=7,41 ; HCO₃⁻=19,5 mm ; PCO₂=30,2 mmHg ; PaO₂=143,8 mmHg, ASAT=26UI/L, ALAT=22UI/L NFS : GB=7170 éléments/mm³ ; Hémoglobine=12,6 g/dl ; plaquettes=246000 éléments/mm³. Le diagnostic de cétose diabétique inaugurale était retenu devant la glycémie à 32mmol/l avec acétonurie sans acidose. La patiente a été alors mise sous 1UI/Kg d'analogues d'insuline avec stabilisation rapide de son cycle glycémique. Les autos anticorps du diabète ont été demandés. Seuls les Anticorps anti GAD étaient positifs. L'HbA1C était à 11,5%. Par ailleurs devant l'irritabilité, le goitre, l'exophtalmie et la tachycardie, un bilan thyroïdien a été demandé révélant une hyperthyroïdie (FT4=41,1 pmol/l, TSH=0.009 µU/ml). Devant ce terrain d'auto-immunité, nous avons suspecté une thyroïdite auto-immune et nous avons recherché les anticorps antithyroïdiens et anti-récepteurs de la TSH qui était négatifs. Néanmoins, l'échographie cervicale qui a montré un goitre hétérogène hyper vascularisé (Figure 2)

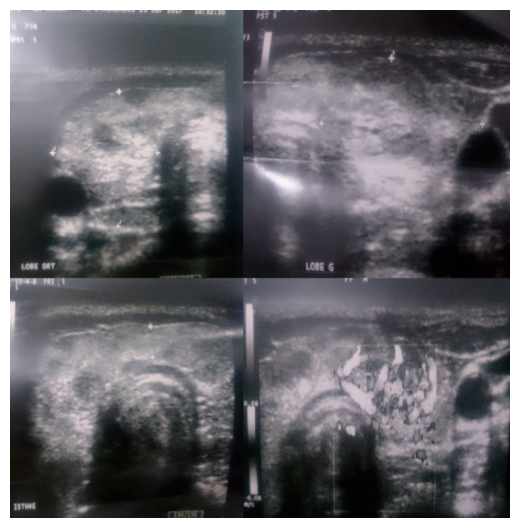


Figure 2 : Goitre hétérogène hyper vascularisé évoquant une maladie de Basedow

et la scintigraphie qui a objectivée un goitre de fixation assez homogène et intense, étaient compatibles avec le diagnostic de maladie de Basedow (figure 3).

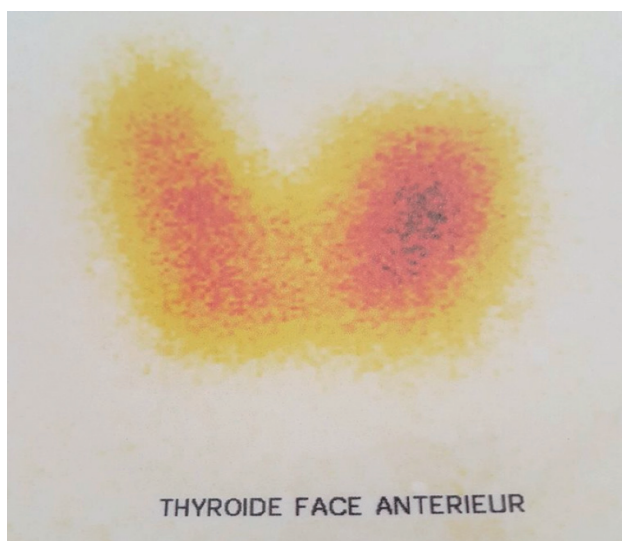


Figure 3 : Goitre de fixation assez homogène et intense évoquant une maladie de Basedow

Par ailleurs, nous avons complété par : Un examen ophtalmologique qui était sans anomalie en dehors de l'exophtalmie, un ECG qui a montré une tachycardie sinusale, une échographie cardiaque qui était normale et une sérologie de la maladie coéliqua qui était négative. La patiente a été alors mise sous dose de charge de Thiamazole : Thyrosol® à la posologie de 20 mg/ jour (0,45mg/Kg/jour) pendant 4 semaine (délai de normalisation du bilan thyroïdien) tout en surveillant les effets indésirables du traitement (surtout hépato toxicité et myélotoxicité) par la pratique hebdomadaire d'une NFS et d'un bilan hépatique complet. Devant la tachycardie, nous avons associé aux antithyroïdiens du Propranolol : Avlocardyl® à la posologie de 40mg×2/ jours (2mg/kg/jour) pendant 2 semaines. Une fois l'euthyroïdie obtenue (FT4=19 pmol/l, TSH=0.52 µU/ml) après un mois de traitement, les dose de Thyrosol® ont été réduite progressivement jusqu'à la dose de 5 mg/Jours. Mais la stabilisation de l'hyperthyroïdie était difficile avec des rebonds à la réduction des doses d'attaque de Thyrozol® nécessitant le maintien d'une dose relativement élevée de Thyrosol® à 10 mg/jour. Un deuxième bilan à la recherche des anticorps antithyroïdiens et anti-récepteurs de la TSH a été redemandé et il est revenu légèrement positif pour les anticorps anti-thyroperoxydase à 10 UI/ml (Valeurs normale<8UI/ml) et pour les anticorps anti-récepteurs de la TSH à 2,05 UI/l (Valeurs normale<1,75UI/l). Cependant, en insistant sur l'observance thérapeutique auprès des parents et de l'adolescente nous avons pu ultérieurement maintenir une euthyroïdie avec des dose de Thyrosol® de 5mg/j sans effets indésirables et avec un bon équilibre du diabète (HbA1C= 7,3%; FT4=14 pmol/l, TSH=0.67 U/ml) avec un recul de 1 an. Par ailleurs, une urticaire généralisée et répondant mal aux antihistaminiques a été objectivée pendant l'hospitalisation et son étiolo-

gie n'a pas pu être déterminée. Cependant l'évolution de cette urticaire a été marquée par l'absence de récursive après stabilisation de l'hyperthyroïdie.

DISCUSSION :

Le diabète sucré de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune, causée par la destruction des cellules \square pancréatiques productrices d'insuline [1]. La nature auto-immune du DT1 a été démontrée grâce à la détection des autoanticorps contre les cellules des îlots pancréatiques suite à leur infiltration par les lymphocytes T, Les cellules B et les macrophages [1]. Les maladies auto-immunes les plus associées au DT1 chez l'enfant sont les dysthyroïdie auto-immunes, la maladie coéliqua et les maladies gastriques auto-immunes [1]. Ces maladies auto-immunes peuvent faire partie d'une poly-endocrinopathie, défini comme un trouble fonctionnel de deux ou plusieurs glandes endocrines [1, 2]. Dans notre cas le diabète de type 1 a été associé à une hyperthyroïdie (probablement une maladie de Basedow). En effet, les hyperthyroïdies représentent environ 15 % des pathologies thyroïdiennes de l'enfant, la maladie de Basedow (Graves' disease) en étant l'étiologie la plus fréquente [2]. Cliniquement, les enfants présentant une hyperthyroïdie peuvent présenter une agitation psychomotrice, des difficultés de concentration avec classiquement un infléchissement scolaire, des bouffées de chaleur avec sudation excessive, une hyperphagie sans prise de poids (voire avec amaigrissement), une vitesse de croissance staturale accélérée, un transit accéléré, des palpitations, ainsi que des anomalies ophtalmologiques (rétraction de la paupière supérieure, élargissement des fentes palpébrales ou yeux globuleux, allant rarement jusqu'à l'exophtalmie décrite chez l'adulte [2,3]. À l'examen clinique, on peut retrouver un goitre généralement diffus, homogène avec un thrill, une hypertension artérielle, une tachycardie sinusale, voire un souffle fonctionnel d'insuffisance mitrale [2, 3]. Notre patiente présentait certains de ces signes tel que l'irritabilité, l'amaigrissement, la tachycardie... Mais du fait que la plus part de ces symptômes soient non spécifiques et commun à l'hyperthyroïdie et au DT1, cela rend parfois le diagnostic difficile surtout dans les cas d'hyperthyroïdie frustré où les signes spécifique de l'hyperthyroïdie (Exophtalmie et goitre) peuvent manquer et où seul le dépistage systématique des dysthyroïdie chez tous diabétique de type 1 permet de les détecter. Pour notre patiente, ce qui a facilité la détection de sa dysthyroïdie est le fait qu'elle présentait une exophtalmie et un goitre évocateurs de maladie de Basedow au moment de la découverte de son DT1. En effet, C'est une maladie rare, qui survient chez 0,02 % des enfants (1/5000), ce qui représente entre 0,1 et 3/100 000 personnes par an. Elle touche principalement les filles, avec un pic d'incidence entre 10 et 15 ans [2]. Elle consiste en un infiltrat lymphocytaire de la thyroïde par des anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH, qui vont l'activer de façon permanente [2,4]. On peut également retrouver d'autres autoanticorps tels que les anti-TPO ou les anti-thy-

roglobulines de manière aspécifique [2,4]. Les anticorps anti-récepteurs de la TSH sont les anticorps spécifiques de la maladie de Basedow. Ils sont détectés chez la plupart des patients, avec des titres très variables. Dans de très rare cas ces anticorps peuvent être négatifs dans d'authentique maladie de Basedow [4,5]. Le diagnostic différentiel de la maladie de Basedow peut être discuté avec les causes génétiques, la maladie d'Hashimoto, la maladie de De Quervain, les adénomes toxiques...[4]. En l'absence d'anticorps anti-récepteur de la TSH, il faut envisager la possibilité d'une hyperthyroïdie héréditaire [4]. Le traitement de première ligne repose sur les antithyroïdiens : Imidazole, Carbimazole ou Thiamazole, avec une dose initiale de 0,4 à 0,8 mg/kg/jour (0,3 à 0,6 mg/kg/jour pour le Thiamazole) jusqu'à un maximum de 30 mg/jour en fonction de la gravité initiale du tableau [4]. Mais les taux de rechute sont élevés et la rémission atteint seulement 30% après un premier traitement pendant environ deux ans. Cette rémission peut atteindre un taux de 50% en cas de prolongation de la durée de traitement [4,5]. Les traitements alternatifs, tels que l'iode radioactif ou la thyroïdectomie, sont à envisagés en cas de rechutes malgré un traitement bien conduit, de non observance du traitement ou de toxicité des médicaments antithyroïdiens. Ces effets indésirables surtout médullaire (agranulocytose, pan cytopénie) et hépatique (cytolyse et cholestase) nécessitent une surveillance clinique rigoureuse et un monitoring biologique orienté par la clinique [4,5]. Le monitoring biologique systématique (NFS, ASAT, ALAT...) sous traitement antithyroïdiens proposé par certain auteurs reste non consensuel [4,5]. Par ailleurs, notre patiente a présenté une urticaire chronique d'étiologie imprécise et répondant mal aux antihistaminiques qui n'a plus récidivé après traitement de l'hyperthyroïdie. Il existe une association significative entre l'urticaire chronique et la maladie thyroïdienne auto-immune (thyroïdite de Hashimoto, maladie de Graves, goitre multi nodulaire toxique) [6]. Les mécanismes liant les dysthyroïdies auto-immunes et l'urticaire chronique restent mal compris. Les autoanticorps antithyroïdiens pourraient être à l'origine d'une libération d'histamine en se fixant sur les récepteurs des IgE des mastocytes expliquant l'amélioration de l'urticaire sous traitement de la dysthyroïdie auto-immune. Ceci nous incite à dépister les dysthyroïdies auto-immunes en dosant les hormones thyroïdiennes et en recherchant les anticorps antithyroïdiens, en particulier chez les fille, ou chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladie thyroïdienne ou d'autres troubles auto-immuns devant tout urticaire chronique d'étiologies indéterminées chez l'enfant [6].

CONCLUSION :

La fréquence élevée des maladies auto-immunes au cours du DT1, pouvant parfois entrer dans le cadre de polyendocrinopathie, incite à les dépister dès la découverte de la maladie. Ceci permet de les détecter précocement permettant ainsi une prise en charge rapide et adaptée évitant ainsi les complications. Ces

maladies auto-immunes associées au DT1 sont essentiellement représentées par la maladie coeliaque et la dysthyroïdie. Dans ce cadre, la maladie de Basedow, principale étiologie de l'hyperthyroïdie, peut être associée au DT1 et nécessite une prise en charge spécifique et prolongée alourdissent souvent la prise en charge de ces patients.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES :

- [1] Kakleas. K, Soldatou. A, Karachaliou. F, Karavanaki. K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmunity Reviews*. 2015;14:781–97.
- [2] Busiah. K, Giabicani. E. Hypo- et hyperthyroïdie de l'enfant. *EMC. - Traité de Médecine Akos* 2017;12(3):1-9 [Article 8-0580].
- [3] Pimentel. J, Chambers. M, Shahid. M, Chawla. R, Kapadia. C. Comorbidities of Thyroid Disease in Children. *Advances in Pediatrics*. 2016 ;63:211–26.
- [4] Léger J, et al. Graves' disease in children. *Ann Endocrinol (Paris)* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.08.001> [Article in press]
- [5] Léger. J, Kaguelidou. F, Alberti. C, Carel. JC. Graves' disease in children. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;28 :233–43.
- [6] Thomas Habif. Urticaria, angioedema, and pruritus. In : Thomas Habif. *Editors. Clinical Dermatology, 6th Edition*. Philadelphia : Saunders; 2015. p. 178–217.