

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR**

**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**Université Constantine I**

**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**

**Département de Biochimie**

**Thème :**

---

# **Etude rétrospective des Hyperthyroïdies, Maladie de Basedow**

---

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Biochimie**

**Spécialité : Biochimie Moléculaire et Santé**

Présentés et soutenus par : **BENMAHAMMED FERIAL**

**HADDAD KAHINA**

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury : KLIBET      MAA UNIVERSITE CONSTANTINE 1**

**Rapporteur : KABOUCH SAMY      MAA UNIVERSITE CONSTANTINE 1**

**Examineurs : LINDA CHAKMAK      MEDECIN ORL**

*Années Universitaires 2016-2017*

---

## **Remerciement**

Nous remercions tous ceux qui ont concouru à cette œuvre. Nous adressons nos remerciements en particulier à notre directeur de mémoire, le professeur KAABOUCHE Samy, pour son encadrement, sa confiance et son soutien et sans lesquels ce projet n'aurait pas pu être mené à terme.

Nous tenons à remercier le Docteur CHAKMAK Linda de nous avoir assistés tout au long du stage pratique effectué au niveau du CHU de Constantine

Nos remerciements sont également adressés au président du jury Mme KLIBAT

Sans oublier l'ensemble le corps enseignant qui a contribué à l'aboutissement de notre parcours universitaire nous citons tout particulièrement : le professeur BENSEGUENI, le professeur KLIBAT, le professeur HABIBATNI, le professeur NESSIB, DAAS.

A tous nous disons MERCI

---

## *Dédicaces Fériales :*

---

Je dédie ce travail à mes parents : maman chérie, papa adoré je vous aime et je vous remercie pour votre soutien inconditionnel

A mes frères et sœurs : Fouad, Noufel, Adlene ,Belinda ,Ramy et tout particulièrement à celle qui m'a toujours guidé, soutenu et encouragé jusqu'au bout ma sœur Sarah ainsi que son mari Salim

Sans oublier les formidables : Sofia, Bilel et mes adorables Karima et Meriam

A mes neveux et nièces :Tala,Ouail,Yanis,Missou,Skander,Youcef,Ayoub,Mimine,Mayouche,Elise et ma princesse Ines et sans oublier la futur petite ange de la famille mademoiselle « no9ta ».

A mes précieux amis : Narimene,Merouane,Bana, soulef ,Nesrine, Jiji,Aimen, Anis , Chimene ,Mohamed,Dalila,Maya, Issam,Ibtissem et Zinou.

Au vieux Amis : Zouzou,Yasmine,Meroua,Ines

Pour finir mon binôme et ma meilleure amie avec qui j'ai partagé ce travail, dans la joie et tout en passant des moments inoubliables HADDAD KAHINA

Enfin, à la Mémoire de Malhadja

---

## *Dédicaces Kahina :*

---

Je dédie ce travail :

A mes parents, aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent de me combler. Que dieu leur procure bonne santé et longue vie et les garde pour moi.

A ma sœur Hiba et mon frère Nabil et ma belle sœur Djihad.

A mes deux grand-mère Mama Mina et Mamassi.

A ma tante Salima et tonton Achour.

A mes chers cousine : Amina, Mouna, Rym, amina et lalou.

A mes adorables amies : Soulef, Nesrine, Manel, Yasmine, Amel, Malak, Randa, zoubida, hiba, avec les quelles j'ai partagé mes moments de joie et de bonheur.

A mon binôme et meilleure amie Benmahammed Ferial qui ma supporté durant ces trois derniers mois.

A toute la promotion Biochimie moléculaire et santé 2016-2017.

A toute ma famille et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

---

## Liste des abréviations :

**Ac** : anticorps

**AIT** : Apical Iodide Transporter

**ARTSH** : anticorps antirécepteur de la thyrotropine

**ATPase** : d'adénosine-triphosphate

**ATPO** : anticorps antithyroperoxydase

**ATS** : antithyroïdiens de synthèse

**DIT** : DI-iodo-tyrosine

**GAG** : glycosaminoglycanes

**GH** : Hormone de croissance

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : peroxyde d'hydrogène

**HCG** : hormone chorionique gonadotrophique

**HLA** : Human Leukocyte Antigen

**I**: l'iode.

**IGF**: Insulin-like Growth Factor

**IL** : interleukine

**INF** : interféron

**K<sup>+</sup>** : Potassium

**LDL**: Low Density Lipoprotein

**MCT**: Monocarboxylate Transporter

**MIT**: mono-iodo-tyrosine

---

**Na<sup>+</sup>**: sodium

**NFS** : numération formule sanguine

**NIS** : symporteur Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>

**rT3** : reverse Tri-iodothyronin

**T1** : hormone thyroïdienne mono-iodo-tyrosine

**T3** : 3, 5, 3' tri-iodo-tyronine

**T4** : tetra-iodo-tyronine

**TBG**: Thyroxin Binding Globulin

**Tg** : thyroglobulin

**TH**: hormones thyroïdiennes

**TNF**: Tumor Necrosis Factor

**TPO**: thyropéroxydase

**TRH**: thyrotropin releasing hormone

**TSH**: thyroid-stimulating-hormone

---

## Liste des matières :

<b>Remerciement</b> .....	<b>2</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>5</b>
<b>Liste des matières</b> .....	<b>7</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>11</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>13</b>
<b>Introduction:</b> .....	<b>14</b>
<b>I . Partie bibliographique</b>	
<b>Chapitre 1 : Anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde</b>	
<b>1-Anatomie</b> .....	<b>15</b>
1.1 Situation .....	15
1.2- Morphologie .....	15
1.3 Poids et dimensions de la glande thyroïde .....	16
<b>2.Vascularisation et innervation</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1 Vascularisation artérielle</b> .....	<b>16</b>
2.2 Vascularisation veineuse .....	18
2.3 : Lymphatiques .....	18
2.4 Les nerfs du corps thyroïde .....	19
<b>3. La glande parathyroïde</b> .....	<b>20</b>

---

<b>4. Histologie de la glande thyroïde .....</b>	<b>20</b>
4-1- Les cellules folliculaires .....	20
4-2- La colloïde .....	21
4-3-les cellules C .....	21
<b>5.Biosynthèse des hormones thyroïdienne .....</b>	<b>22</b>
<b>5.1 Structure des hormones thyroïdiennes .....</b>	<b>22</b>
5.1.1 Follicule thyroïdien .....	23
<b>6. Hormonosynthèse .....</b>	<b>23</b>
6.1 Métabolisme de l'iode .....	23
6.2 Rôle de l'iode .....	24
6.3 Thyroglobuline .....	24
6.4 Synthèse et libération des hormones thyroïdienne .....	25
6.4.1 Synthèse des hormones thyroïdiennes .....	25
6.4.2 Libération des hormones thyroïdiennes.....	26
6.4.3 Contrôle de synthèse des hormones thyroïdiennes.....	27
<b>7. Ttransport des hormones thyroïdiennes .....</b>	<b>27</b>
<b>8. Effet des hormones thyroïdiennes .....</b>	<b>28</b>
8.1 Effet dans le développement embryonnaire et fœtal .....	28
8.2 Effet métabolique des hormones thyroïdiennes .....	28
8.2.1 Métabolisme de base et thermogénèse .....	28
8.2.2 Métabolisme des lipides .....	28
8.2.3 Métabolisme des glucides .....	29
8.2.4 métabolisme des protéines .....	29
8.3 Effets spécifiques au niveau des différents tissus .....	29
8-3-1- Os et squelette .....	29
8-3-2-Muscles et cœur .....	29
8-3-3- Système nerveux .....	30
8-3-4- La reproduction .....	30
<b>9. Catabolisme et élimination des hormones thyroïdiennes .....</b>	<b>30</b>

---



## Chapitre 2 : l'hyperthyroïdie

<b>1.Maladie de Basedow</b> .....	<b>31</b>
1.1 Épidémiologie .....	31
1.2 Physiopathologie .....	31
1.3 Formes cliniques .....	32
1.3.1 Manifestations extra thyroïdiennes .....	33
1.3.1.1 Orbitopathie basedowienne.....	33
1.3.1.2 Dermopathie basedowienne .....	35
1.3.2 Manifestations rares .....	36
1.3.2.1 Acropachie basedowienne .....	36
1.3.2.2 Hypertrophie thymique .....	37
1.3.2.3 Lésions valvulaires cardiaques .....	37
1.3.3 Pathologies associées .....	37
1.4 Confirmation paraclinique .....	38
1.5 Évolution .....	38
1.6 Traitement .....	38
1.6.1 Thérapeutiques symptomatiques .....	38
1.6.2 Thérapeutiques spécifiques .....	39
1.6.2.1 Traitement médical : antithyroïdiens de synthèse .....	39
1.6.2.2. Traitement chirurgical .....	40
1.6.2.3 Traitement par radio-iode (iode 131) .....	40
1.6.3 Indications .....	40
1.6.3.1 Antithyroïdiens de synthèse .....	41
1.6.3.2 Irathérapie .....	42
1.6.4 Chirurgie .....	42
1.6.4.1 Indications de la thyroïdectomie .....	42
1.6.4.2 Orbitopathie .....	43
1.6.4.3 Dermopathie et acropachie .....	44

---

<b>2. Autres hyperthyroïdies .....</b>	<b>44</b>
2.1 Nodule toxique .....	45
2.2 Goitres multi nodulaires secondairement toxiques .....	45
2.3 Hyperthyroïdies d'origine iatrogène .....	45
2.3.1 Surcharge iodée .....	45
2.3.2 Lithium, interféron .....	45
2.4 Thyroïdite subaiguë de de Quervain .....	45
2.5 Thyroïdites silencieuses ou indolores .....	46
2.6 Thyrotoxicose factice .....	46
2.7.1 Hyperthyroïdie gestationnelle transitoire .....	47
2.7.2 Hypersensibilité à l'HCG du récepteur de la TSH ( maladie de Rodien) .....	47
2.8 Hyperthyroïdies par production excessive de TSH .....	47
2.9 Autres causes .....	47

## **II .Partie pratique**

<b>1-Les résultats .....</b>	<b>48</b>
<b>2-Discussion .....</b>	<b>57</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>Résumé .....</b>	<b>60</b>
<b>Summary .....</b>	<b>62</b>
<b>ملخص .....</b>	<b>63</b>
<b>Bibliographies .....</b>	<b>64</b>



## Liste des figures :

<b>Figure 1 :</b> Situation de la glande thyroïde .....	15
<b>Figure 2 :</b> Morphologie de la glande thyroïde.....	16
<b>Figure 3 :</b> Les artères de la thyroïde.....	17
<b>Figure 4 :</b> Les veines de la thyroïde .....	18
<b>Figure 5 :</b> Les nerfs du corps thyroïde .....	19
<b>Figure 6 :</b> La glande parathyroïde .....	20
<b>Figure 7 :</b> Histologie de la glande thyroïde .....	21
<b>Figure 8 :</b> Structure des hormones thyroïdiennes.....	22
<b>Figure 9 :</b> Représentation schématique des étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	26
<b>Figure 10 :</b> Contrôle de la synthèse des hormones thyroïdiennes .....	27
<b>Figure 11 :</b> Présentation clinique de la maladie de Basedow .....	33
<b>Figure 12 :</b> Orbitopathie Basedowienne œdémateuse avec hyperhémie conjonctivale, chémosis, oedème palpébral supérieur, inférieur et de la caroncule .....	35
<b>Figure 13 :</b> Dermopathie Basedowienne: myxœdème pré-tibial .....	35
<b>Figure 14 :</b> Acropathie Basedowienne avec épaissement des doigts et hippocratisme .....	36

---

<b>Figure 15</b> : Radiographie des mains: appositions périostées floues, asymétrique dentelées des premières et deuxième phalanges (flèches blanches) .....	36
<b>Figure 16</b> : Scintigraphie osseuse: hyperactivité des métacarpes au temps précoce et hyperfixation des doigts et du carpe a 2 heures .....	37
<b>Figure 17</b> : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.....	48
<b>Figure 18</b> : Répartition des patients selon les antécédents médicaux.....	48
<b>Figure 19</b> : Répartition des patients selon les signes cardio-vasculaire .....	49
<b>Figure 20</b> : Répartition des patients selon les signes neuromusculaire .....	49
<b>Figure 21</b> : Répartition des patients selon les troubles psychique. ....	50
<b>Figure 22</b> : Répartition des patients selon les signes généraux .....	50
<b>Figure 23</b> : Répartition des patients selon la présence des signes digestifs .....	51
<b>Figure 24</b> : Répartition des patients selon la présence d'un goitre .....	51
<b>Figure 25</b> : Répartition des patients selon la présence l'orbitopathie .....	55
<b>Figure 26</b> : Variation du taux de TSH chez les deux sexes.....	55
<b>Figure 27</b> : Variation du taux d'FT4 chez les deux sexes.....	56
<b>Figure 28</b> : Corrélation entre les taux des TSH et FT4 .....	56
<b>Figure 29</b> : Répartition des patients selon l'étiologie hyperthyroïdienne.....	57

---

## Liste des tableaux :

<b>Tableau 1</b> : les antithyroïdiens de synthèse.....	41
---	----



Durant ces années les études scientifiques ont amplement expliqués le rôle des hormones thyroïdiennes sur la production de chaleur, la croissance, les activités tissulaires et métaboliques, le fonctionnement des organes, etc.

Une telle diffusion de l'activité hormonale s'exprime avec richesse dans les hyper- et hypofonctionnements thyroïdiens que l'on observe en pathologie humaine.

L'acquisition considérable de ces 30 dernières années a été de quantifier ces dysfonctions grâce aux dosages fiables, largement accessibles des hormones thyroïdiennes et de l'hormone thyroïdienne stimulante antéhypophysaire (TSH). Qui plus est, ces mesures ont conduit à reconnaître les dysthyroïdies à un stade précoce, quasiment infra clinique de leur évolution. Accessible à l'examen cervical, la morphologie thyroïdienne a elle-même mieux été évaluée par l'exploration échographique

Des particularités de l'écho structure thyroïdienne sont détectables, alors même que rien n'oriente vers une maladie de la thyroïde. Suppléant aux classiques procédés d'évaluations scintigraphiques, l'analyse cytologique des produits de ponction à l'aiguille fine apporte de meilleures informations diagnostiques sur la nature des nodules thyroïdiens. Les facteurs auto-immuns, génétiques impliqués dans les principales causes de dysfonctions thyroïdiennes sont aussi maintenant largement évalués. (1)

Ainsi on a fini par reconnaître qu'environ 10 % de la population adulte est porteuse d'une hypertrophie thyroïdienne, 4 % des adultes ont un nodule thyroïdien palpable. Un à 2 % de la population présente une hyper- ou une hypothyroïdie avérée. Mais des nodules occultes sont présents chez 50 à 60 % de la population adulte ; plus de 16 % des femmes au-delà de la soixantaine ont une élévation de la TSH. (2)

L'objet de ce précis est la reconnaissance, l'évaluation des maladies thyroïdiennes.

Dont ont est confrontés au quotidien. Afin de pouvoir contribuer à une gestion saine de situations fréquentes, ordinairement mais non nécessairement de bon pronostic.

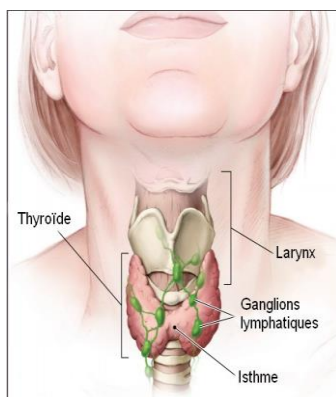
Ces populations, chez qui fortuitement sont découvertes des formations nodulaires, des particularités de la TSH, souffrent-elles authentiquement d'une maladie de la thyroïde ? Doivent-elles bénéficier d'évaluations et selon quelle stratégie ? Pour qui se justifie authentiquement un complément de prise en charge thérapeutique ?

# 1-Anatomie

## 1.1 Situation

La thyroïde est une glande endocrine impaire et médiane située à la face antérieure du cou, elle repose sur la trachée juste au dessous du larynx, ses deux lobes latéraux sont reliés par une masse de tissu, l'isthme.

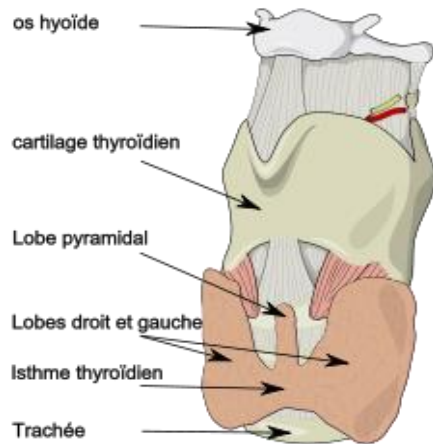
La thyroïde est la plus grande des glandes purement endocrines et son irrigation (fournie par les artères thyroïdiennes supérieure et inférieure) est extrêmement abondante, ce qui complique énormément les interventions chirurgicales qui la touchent (4)



**Figure 1.** Situation anatomique de la glande thyroïde (5)

## 1.2- Morphologie

La glande thyroïde se situe dans le fascia pré-trachéal et se compose de deux lobes symétriques en forme de poire, unis sur la ligne médiane par un isthme qui recouvre la trachée en regard des 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> anneaux, on peut retrouver un lobe pyramidal qui peut se prolonger jusqu'au niveau du cartilage thyroïde, généralement latéralisé à gauche (6)



**Figure 2.** Morphologie de la glande thyroïde (7)

### **1.3 Poids et dimensions de la glande thyroïde**

Le poids de la thyroïde est d'environ 20 à 30 g, ces dimensions sont d'environ 5 à 6 cm pour la hauteur 2cm pour la largeur pour chaque lobe et 1.5 à 2 cm pour l'épaisseur, sa couleur est brun rougeâtre et sa consistance molle, La forme habituelle de la glande thyroïde est celle d'un H ou d'un papillon. (8)



## 2. Vascularisation et innervation

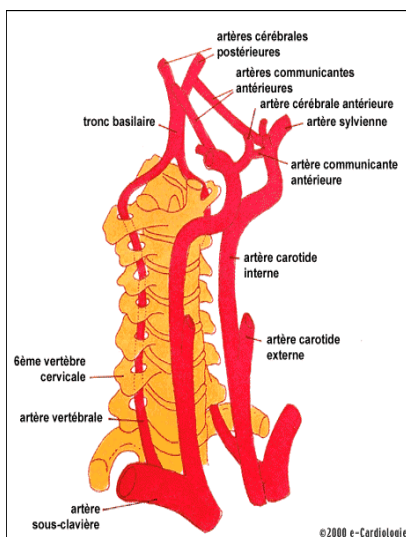
### 2.1 Vascularisation artérielle

Elle est assurée par les artères thyroïdiennes supérieures, moyennes et inférieures. L'artère thyroïdienne supérieure est la plus volumineuse, il s'agit de la première collatérale de la carotide externe. Elle chemine vers le bas pour rejoindre le pôle supérieur du lobe thyroïdien au contact duquel elle se trifurque en branches interne, postérieure et supérieure. La branche interne s'anastomose avec son homologue controlatéral tandis que la branche postérieure s'anastomose avec une branche de l'artère thyroïdienne inférieure ipsilatérale.

L'artère thyroïdienne inférieure est une collatérale du tronc bicervicoscapulaire né de l'artère sous-clavière. Elle croise la face postérieure de la carotide primitive puis se divise elle aussi en trois branches au contact du pôle inférieur du lobe latéral :

1. la branche sous-isthmique réalise une anastomose avec son homologue controlatérale ;
2. la branche postérieure rejoint la branche postérieure de l'artère thyroïdienne supérieure ;
3. la dernière branche pénètre le lobe latéral.

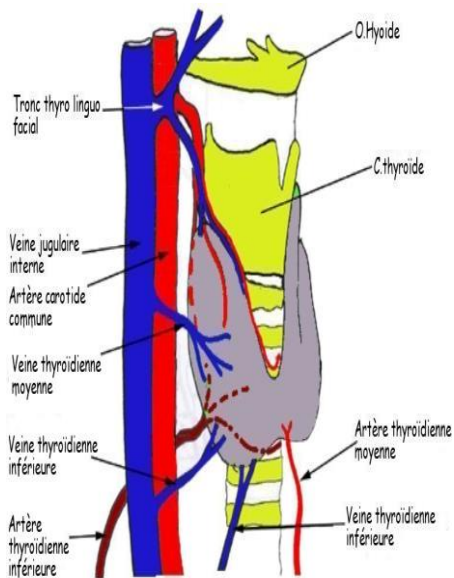
L'artère thyroïdienne moyenne est inconstante. (9)



**Figure 3.** Les artères de la thyroïde. (10)

## 2.2 Vascularisation veineuse

Le drainage veineux thyroïdien est essentiellement assuré par la veine jugulaire interne qui reçoit le tronc thyro-linguo- facial dans lequel se déverse la veine thyroïdienne supérieure. Celle-ci suit globalement le même cheminement que l'artère thyroïdienne supérieure. Latéralement au lobe naît la veine thyroïdienne moyenne se jetant elle aussi dans la veine jugulaire interne. Les veines thyroïdiennes inférieures drainent la partie inférieure des lobes et de l'isthme et gagnent le tronc veineux brachio-céphalique. (11)



**Figure 4.** Les veines de la thyroïde. (12)

## 2.3 : Lymphatiques

Le drainage lymphatique est important à connaître notamment pour la prise en charge chirurgicale des cancers thyroïdiens. En effet, 70 % des cancers papillaires, très lymphophiles, s'accompagnent d'une atteinte ganglionnaire. Les vaisseaux lymphatiques sont satellites des veines thyroïdiennes. Deux groupes ganglionnaires principaux sont ainsi individualisés :

1. le compartiment central comprenant les ganglions sus et sous isthmiques, récurrentiels et médiastinaux supérieurs
2. le compartiment latéral avec les chaînes jugulaires internes et spinales.

L'atteinte des ganglions sus-claviculaires est rare et tardive. L'existence d'une possibilité de drainage lymphatique croisé est à connaître. (13)

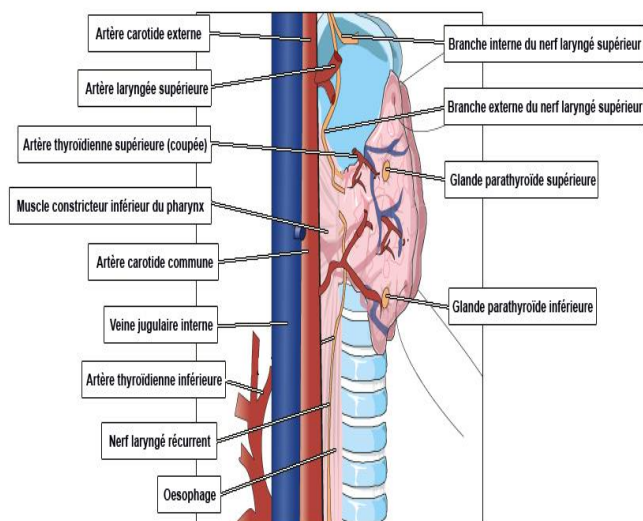
## 2.4 Les nerfs du corps thyroïde

Le corps thyroïde est en contact intime avec le nerf laryngé récurrent, moteur pour les cordes vocales et la bouche de Kilian. À gauche, ce nerf issu du nerf vague a un trajet cervical et thoracique puisqu'il passe sous la crosse aortique et remonte vers le larynx en s'appliquant sur la face antérolatérale gauche de l'œsophage. À droite, son trajet reste uniquement cervical, il contourne par le dessous l'artère sous-clavière avant de remonter dans l'angle trachéo-œsophagien. Ces nerfs doivent donc être disséqués minutieusement lors de la chirurgie thyroïdienne, leur lésion pouvant être responsable de l'apparition d'une dysphonie par paralysie des cordes vocales.

Le nerf laryngé supérieur naît lui aussi du nerf vague et se divise en deux branches :

L'une, interne assurant la sensibilité du larynx,

L'autre, externe, motrice pour le muscle crico thyroïdien et sensitive pour la portion sous glottique du larynx. (14)

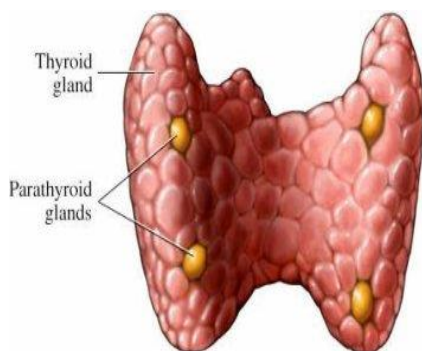


**Figure 5. Les nerfs du corps thyroïde (15)**

### 3. La glande parathyroïde

Ces glandes ont un rôle dans la régulation du métabolisme phosphocalcique. Elles sont généralement en contact étroit avec la face postérieure des lobes thyroïdiens et recouvertes d'une enveloppe graisseuse. De forme ovoïde et d'environ 8 mm de grand axe, on en dénombre habituellement quatre mais des glandes surnuméraires sont mises en évidence dans 10 % des cas. Les parathyroïdes supérieures dérivent de la quatrième poche branchiale et se situent au contact et en arrière du pôle supérieur de la thyroïde. Les parathyroïdes inférieures sont plus souvent concernées par les ectopies, elles dérivent de la troisième poche branchiale et sont retrouvées aussi bien en arrière de la thyroïde qu'à proximité du thymus.

Ces variations en nombre et position rendent leur préservation délicate lors de l'acte chirurgical. (16)



**Figure 6.** La glande parathyroïde. (17)

### 4. Histologie de la glande thyroïde

#### 4-1- Les cellules folliculaires

Ces cellules forment un épithélium simple, pose sur une lame de tissu conjonctive. Leur pole apical présente des microvillosités pénétrant dans le colloïde. Le pôle basal est lui en contact avec le réseau sanguin. Cette différence entre les deux pôles permet de définir les thyrocytes comme des cellules polarisées. Cette polarité est visible également au niveau des

organites intracellulaires : le noyau est localisé dans la partie basale de la cellule, entouré du réticulum endoplasmique, avec un appareil de Golgi et des microvillosités du pôle apical. (18)

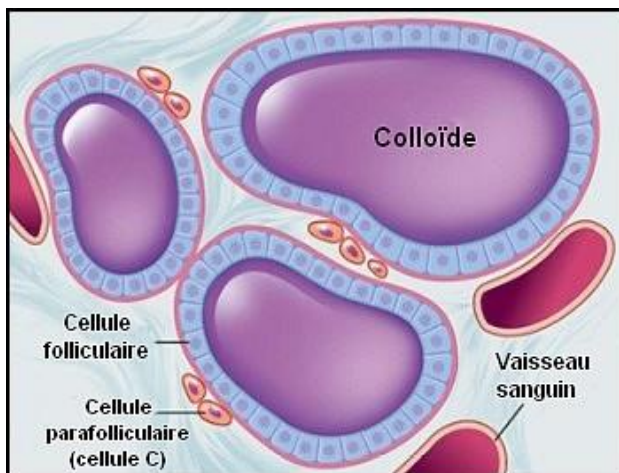
#### 4-2- La colloïde

La colloïde est une masse pâteuse jaune plus ou moins abondante selon l'activité de la glande, encore au-dessus orientée vers les

contenue dans la lumière folliculaire. Elle constitue une réserve d'hormones thyroïdiennes. (19)

#### 4-3-les cellules C

Les cellules C sont plus volumineuses que les cellules folliculaires, elles se localisent au sein de l'épithélium vésiculaire ou entre les vésicules thyroïdiennes. Ses cellules synthétisent et excrètent la calcitonine qui est une hormone hypocalcémique. (20)



**Figure 07.** Histologie de la glande thyroïde. (21)

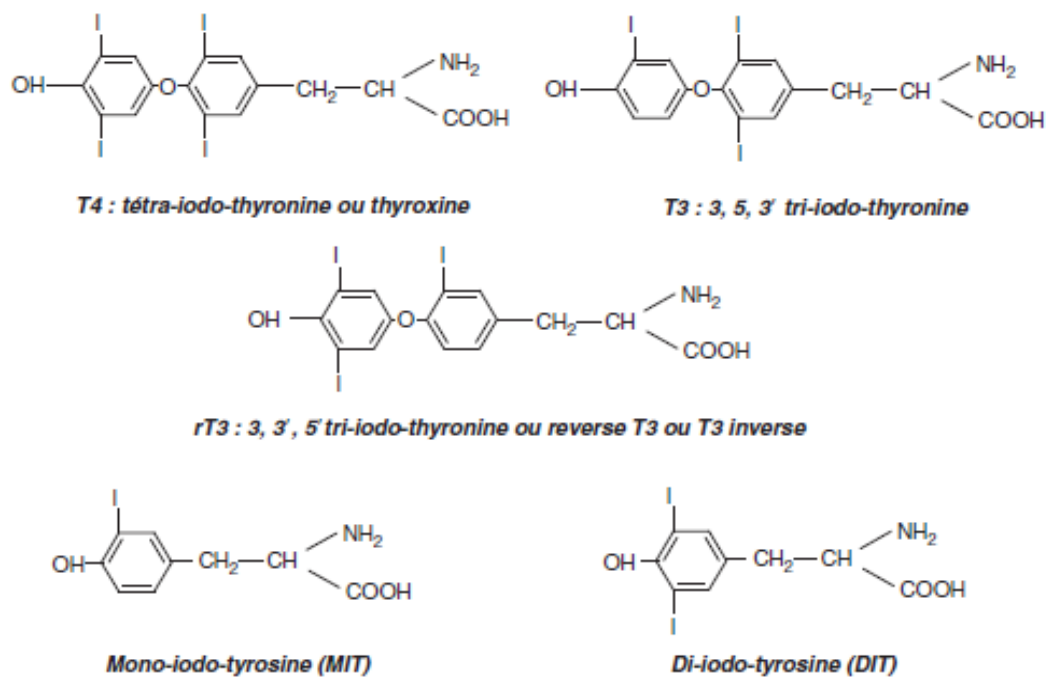
## 5. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

### 5.1 Structure des hormones thyroïdiennes

Les cellules folliculaires assurent la production des hormones thyroïdiennes sous forme de tri-iodothyronine (T3) et tétra-iodothyronine (T4 ou thyroxine).

Elles possèdent une structure organique commune : la thyronine, dérivant de l'acide aminé tyrosine et comprenant deux cycles phénols réunis par un pont diphenyl-éther.

Les hormones thyroïdiennes ne diffèrent que par le nombre et la position des atomes d'iode qu'elles portent. (22)



**Figure 8.** Structure des hormones thyroïdiennes. (22)

### 5.1.1 Follicule thyroïdien

Le follicule thyroïdien est l'unité fonctionnelle de production des hormones thyroïdiennes. Il est constitué d'une assise de cellules folliculaires déterminant une formation sphérique contenant la colloïde. Le pôle apical des thyrocytes est en contact avec le colloïde tandis que le pôle basolatéral est en rapport avec les capillaires.

## 6. Hormonosynthèse

### 6.1 Métabolisme de l'iode

L'iode est le constituant essentiel à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Une thyroïde normale en contient environ 10g, principalement sous forme organique puisque moins de 1% se trouve sous forme de iodure I<sup>-</sup>. L'apport iode principal est l'alimentation (crustacés et poissons surtout, ou sel de table). La quantité recommandée d'iode absorbée par jour dépend de l'âge ou de situations particulières comme la grossesse. Chez l'adulte, l'apport journalier optimal devrait être de 150 µg.

Lors d'une grossesse, les besoins augmentent à 200 µg/j. L'enfant, devrait absorber entre 70 et 150 µg d'iode par jour. Il existe également une production endogène d'iode, par des iodation périphériques et intra thyroïdienne des hormones thyroïdiennes. (24)

L'iode circule dans le plasma sous forme d'iodure, il est majoritairement éliminé par voie urinaire (60%). Le reste est capté au niveau du pôle basal des thyrocytes, ou par d'autres tissus à un moindre degré (glandes salivaires, muqueuse gastrique placenta, glandes mammaires, etc.) Il a été démontré l'existence d'un transporteur d'iodure, transporteur ne fonctionnant qu'en présence d'ions sodium Na<sup>+</sup>. Il est appelé symporteur Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>. Il s'agit d'une protéine membranaire permettant le transport des ions iodures contre leur gradient grâce au flux des ions Na<sup>+</sup> dans le sens de leur gradient électrochimique. (25)

Deux cations de sodium Na<sup>+</sup> sont nécessaires pour l'entrée d'un ion iodure I<sup>-</sup>. Les Na<sup>+</sup> retournent ensuite dans le milieu extracellulaire grâce à une pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, et les I<sup>-</sup> sont soit transférés dans la lumière folliculaire, soit diffusent à l'extérieur de la cellule. Le transporteur NIS est réutilisé. Cette captation est située du côté basal en contact avec les capillaires

---

sanguins. Mais, pour fonctionner, le NIS doit être stimulé, stimulation qui se fait par une hormone antéhypophysaire, la thyroid-stimulating-hormone ou *TSH*.

La captation active de l'iode par la thyroïde met en jeu une pompe à iode couple à une ATPase. L'iodure ainsi concentré dans les thyrocytes diffuse vers la lumière des follicules, il est immédiatement oxydé sur la surface de l'épithélium par une peroxydase. Cette forme oxydée s'incorpore aux résidus tyrosine de la TG pour donner la MIT et la DIT. La peroxydase accomplit également le couplage des iodotyrosines en triiodothyronine et tétraiodothyronine ou thyroxine. Les hormones thyroïdiennes ainsi synthétisées restent à l'interface épithélium – colloïde, fixées à la TG stockée dans colloïde.

## **6.2 Rôle de l'iode**

L'iode est capable de contrôler la sécrétion thyroïdienne indépendamment de l'action de la TSH, par plusieurs mécanismes : diminution de la sensibilité à l'action de la TSH, inhibition du captage de l'iodure, de la transcription du gène de la thyroperoxydase, de la génération d' $H_2O_2$  et de l'endocytose de la thyroglobuline.

À l'inverse, en situation de carence la sensibilité à l'effet trophique de la TSH est accrue, expliquant l'apparition de goitres. **(26)**

## **6.3 Thyroglobuline**

La thyroglobuline est une grosse glycoprotéine dimérique iodée de masse relative 670 kDa. Sa forme circulante est presque toujours la molécule dimérique produite par la thyroïde.

Cette glycoprotéine est synthétisée par les cellules thyroïdiennes et sécrétée dans la lumière folliculaire où elle représente le constituant majeur du colloïde. Elle est le précurseur des hormones thyroïdiennes (T3, T4), site à la fois de l'iodation des résidus tyrosyls, du couplage des iodotyrosines en iodothyronines et après couplage dans la colloïde et recaptage par les cellules thyroïdiennes, de la libération par protéolyse des hormones thyroïdiennes T3 et T4. La synthèse et la protéolyse de la thyroglobuline sont sous l'influence de la thyrostimuline (TSH). **(27)**



## 6.4 Synthèse et libération des hormones thyroïdienne

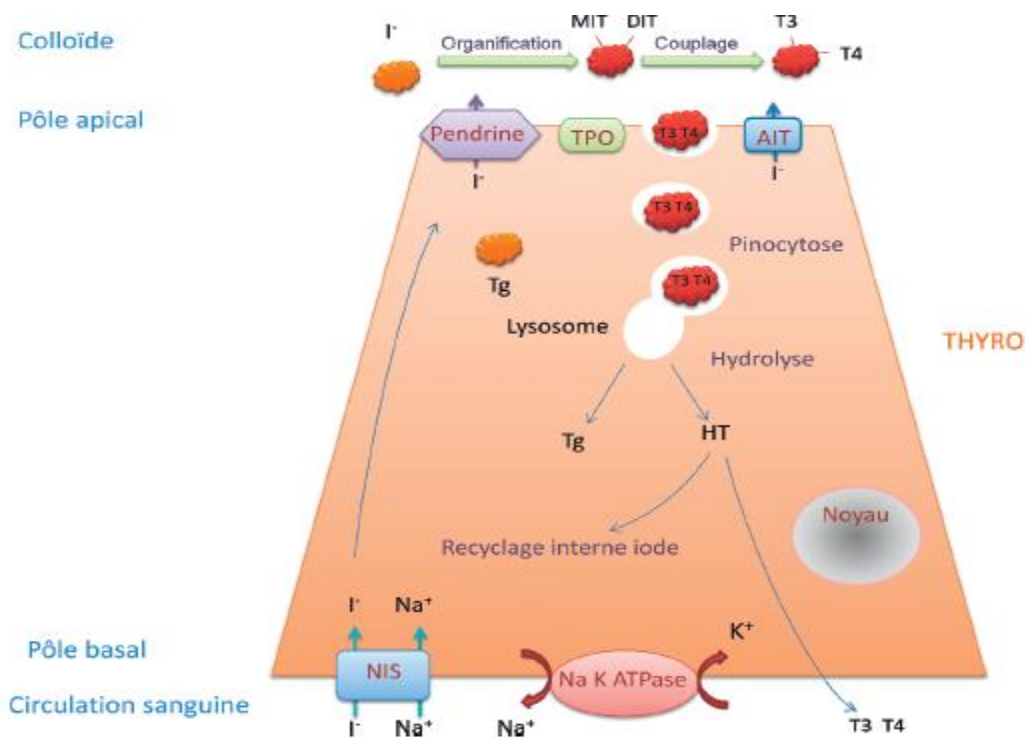
### 6.4.1 Synthèse des hormones thyroïdiennes

La cellule folliculaire capte les ions iodure par l'intermédiaire du NIS sous l'effet d'un gradient sodique généré par la  $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ . Ces ions sont ensuite transportés du milieu intracellulaire vers le colloïde par la pendrine et l'AIT notamment. Les ions iodure sont oxydés en iode libre, incorporés à la thyroglobuline grâce à la TPO et au système générateur d' $\text{H}_2\text{O}_2$ .

L'iodation de résidus tyrosine et le couplage des MIT et DIT permettent la formation des HT. Celles-ci sont stockées dans la thyroglobuline qui est internalisée par pinocytose. La fusion d'une vésicule et d'un lysosome permet la libération des HT par clivage protéolytique de la thyroglobuline. Les HT peuvent ensuite être déversées dans la circulation générale tandis que la désiodation des MIT et DIT permet le recyclage interne de l'iode.

AIT : Apical Iodide Transporter, MIT : mono- iodotyrosine, DIT : di- iodotyrosine

HT : hormones thyroïdiennes.



**Figure 9.** Représentation schématique des étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes. (27)

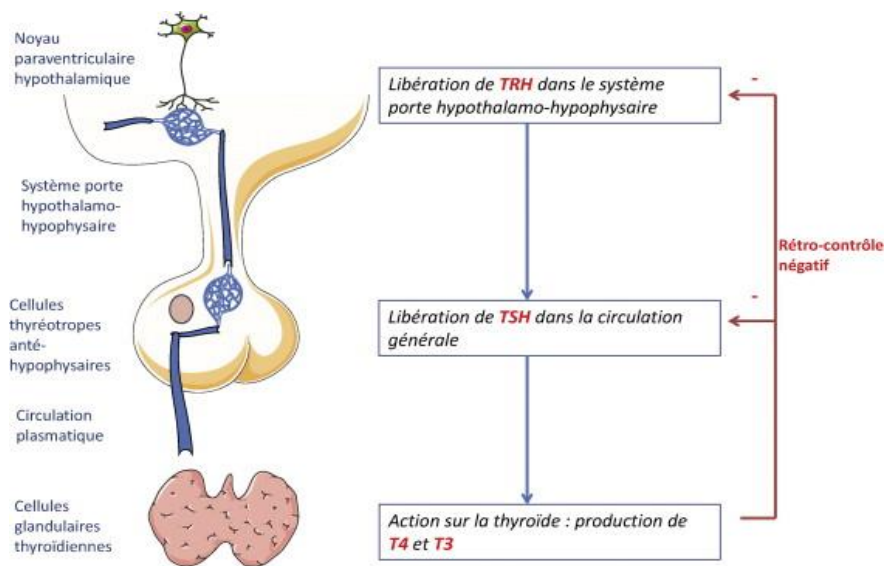
#### 6.4.2 Libération des hormones thyroïdiennes

La thyroglobuline iodée est stockée dans le lumen du follicule (colloïde) et doit être re-captée par endocytose, par les cellules folliculaires, ensuite ces vésicules d'endocytose fusionnent avec les lysosomes présents dans les cellules folliculaires permettant la protéolyse de la thyroglobuline sous l'effet de peptidases et la libération de T4 et T3 (avec un ratio sécrété de T4/ T3 de l'ordre de 10/1). L'endocytose du colloïde vers les cellules folliculaires est stimulée par la TSH. (la protéolyse de la Tg libère aussi des molécules de MIT et DIT, la désiodation de ces tyrosines permet de récupérer l'iode qui est alors disponible pour la synthèse hormonale. Normalement, la concentration de la Tg dans le sang est faible, elle est de l'ordre de (5-35 ng/ml). (28)

### 6.4.3 contrôle de la synthèse des hormones thyroïdiennes

L'activité de la glande thyroïde est contrôlée par l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus secrète la thyroéolibérine (TRH) qui agit sur l'adénohypophyse en stimulant la sécrétion de thyrotropine (TSH). La TSH agit directement sur la thyroïde et stimule la sécrétion de T3 et T4.

Les hormones thyroïdiennes exercent un rétrocontrôle négatif sur les sécrétions de TRH et de TSH. (29)



**Figure 10.** Contrôle de la synthèse des hormones thyroïdiennes (29)

## 7. Transport des hormones thyroïdiennes

Dans le compartiment plasmatique, la fraction d'hormones libres circulante est infime, représentant 0,02 % de la T4 et 0,3 % de la T3. Les hormones restantes sont liées aux protéines plasmatiques. Les trois principales sont la *Thyroxin Binding Globulin* (TBG), la transthyrétine et l'albumine qui assurent la stabilité des taux d'hormones libres plasmatiques par effet tampon.

La TBG présente une forte affinité pour la T4, mais une faible capacité de liaison. La transthyrétine et l'albumine ont une affinité moindre mais une capacité de liaison bien

meilleure. Lors du déficit congénital en TBG, la T4 totale est basse alors que le taux d'hormones libres est conservé grâce à l'action compensatrice de la transthyréine et de l'albumine. La grossesse, les oestrogènes, certains opiacés élèvent les niveaux de TBG. En conséquence, le taux de T4 totale est alors augmenté mais les fractions libres restent normales. À l'inverse, les androgènes et les glucocorticoïdes réduisent la TBG. (30)

## **8. Effet des hormones thyroïdiennes**

### **8.1 Effet dans le développement embryonnaire et fœtal**

Chez l'homme les conséquences d'un déficit embryonnaire ou fœtal en hormones thyroïdiennes se remarquent essentiellement au niveau du squelette et du système nerveux. Au niveau de l'os, elles apparaissent plus nécessaires à l'ossification qu'à la croissance, dans le système nerveux, les hormones thyroïdiennes jouent un rôle fondamental dans la différenciation et la migration neuronales, ainsi que la différenciation gliale et la synaptogenèse. (29)

### **8.2 Effet métabolique des hormones thyroïdiennes**

#### **8.2.1 Métabolisme de base et thermogénèse**

Les hormones thyroïdiennes augmentent la consommation d'oxygène. En effet, celles-ci accélèrent la synthèse de nombreuses protéines enzymatiques et notamment d'enzymes mitochondriales, ceci explique également l'augmentation de la calorigénèse. (32)

#### **8.2.2 Métabolisme des lipides**

La lipogenèse et la lipolyse sont sous la dépendance du fonctionnement de la thyroïde. On constate qu'une augmentation de la T3 et T4 diminue les concentrations sanguines de LDL et de cholestérol. La synthèse hépatique du cholestérol est stimulée, mais la dégradation de celui-ci l'est plus encore. (33)

### **8.2.3 Métabolisme des glucides**

Les hormones thyroïdiennes modifient la plupart des aspects du métabolisme glucidique aussi bien par un effet direct qu'indirect et à travers la potentialisation d'autres hormones, en particulier les catécholamine. Les hormones thyroïdiennes augmentent la vitesse d'absorption intestinale de glucose, elles agissent sur l'insuline en diminuant son taux de sécrétion et en augmentant sa dégradation. (34)

### **8.2.4 métabolisme des protéines**

Les hormones thyroïdiennes sont anabolisantes à concentration physiologique, elles ont une action directe mais également indirecte, en stimulant l'action anabolisante protéique d'autres hormones, en particulier les glucocorticoïdes et les hormones de croissances (35).

## **8.3 Effets spécifiques au niveau des différents tissus**

### **8-3-1- Os et squelette**

Les hormones thyroïdiennes agissent à la fois sur la synthèse et la destruction osseuse, la destruction étant quand même un peu plus active que la synthèse. Par conséquent, une ostéoporose peut apparaître dans les hyperthyroïdies, réversible au retour à l'euthyroidie. (36)

### **8-3-2-Muscles et cœur**

Ces hormones ont une action sur les protéines musculaires, en particulier la myosine. Au niveau cardiaque, la T3 et la T4 ont un effet chrono-trope (augmentent la fréquence cardiaque), inotrope (augmentent la force de contraction), et dermatrope (facilite la vitesse de conduction). Les muscles lisses sont également concernés, comme ceux impliqués dans la motilité intestinale, une augmentation du métabolisme thyroïdien les stimule, accélérant le transit jusqu'à provoquer une diarrhée. (37)

### **8-3-3- Système nerveux**

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans le développement et la maturation du système nerveux. Une carence à la naissance ou pendant les premières années de vie peut conduire à un retard mental plus ou moins important. Chez l'adulte, un manque d'hormones va ralentir l'intellect, le sujet devient léthargique. Au contraire un sujet qui reçoit un excès d'hormones thyroïdiennes est hyper-irritable et réagit excessivement à son environnement. (38)

### **8-3-4- La reproduction**

La thyroïde intervient dans le déroulement de la puberté, une hypothyroïdie peut être responsable d'un retard. Chez l'adulte, un dysfonctionnement thyroïdien perturbe la fertilité et la sexualité. (39)

## **9. Catabolisme et élimination des hormones thyroïdiennes**

Le catabolisme des hormones thyroïdiennes se déroule principalement dans le foie. Il se déroule en deux phases: la première dénature l'hormone et la prépare pour la deuxième phase, à savoir sa conjugaison avec des groupements glucuronate ou sulfate. Cette conjugaison, en augmentant l'hydrosolubilité des hormones thyroïdiennes, facilite leur élimination biliaire ou urinaire. Après l'élimination biliaire les hormones thyroïdiennes conjuguées se retrouvent dans l'intestin pour être éliminées par voie fécale. Dans le tube digestif, une hydrolyse les libère des groupements glucuronate ou sulfate, 10 à 30 % des hormones éliminées peuvent ainsi être réabsorbés chez l'homme (40).

L'hyperthyroïdie primaire peut être définie comme un excès d'hormones thyroïdiennes (T3 T4) liée à une production trop importante. À une libération excessive ou d'origine exogène le plus fréquent il y a diminution de la TSH par feedback négatif de la T4. L'hyperthyroïdie secondaire d'origine hypophysaire est exceptionnelle ; l'hyperthyroïdie infra clinique est définie par une diminution de la TSH et des valeurs normales de T3 et T4 parfois à la limite supérieure de la norme

L'hyperthyroïdie peut également revêtir une présentation atypique chez l'enfant, associant une accélération de la croissance contrastant avec une faible prise de poids (avec déminéralisation osseuse, avance de maturation osseuse). Ceci s'accompagne souvent de troubles scolaires et neuropsychologiques importants (insomnie, agressivité, trouble de l'attention, agitation, etc.). La nervosité, les tremblements, la thermophobie, les troubles digestifs sont moins volontiers présents. L'incidence de l'hyperthyroïdie n'est pas clairement connue chez l'enfant mais semble plus rare que chez l'adulte, le pic de fréquence est maximal à la puberté. Elle concerne également préférentiellement les filles. Il existe dans la majorité des cas un antécédent familial de hydropathie. **(41)**

## **1.Maladie de Basedow**

Décrite en 1846, la maladie de Basedow constitue la cause la plus fréquente et la plus expressive des hyperfonctionnements thyroïdiens. Elle associe typiquement un goitre, une exophtalmie et des signes de thyrotoxicose.

### **1.1 Épidémiologie**

Elle prédomine chez la femme, souvent dans un contexte familial de maladie thyroïdienne. Bien qu'elle puisse être observée à tout âge, le pic d'incidence se situe entre 40 et 60 ans. **(42)**

Sa prévalence se situe autour de 2 % de la population féminine. Elle touche moins fréquemment l'homme (prévalence de 0,5 %), l'enfant et le sujet âgé.

Elle représente 50 à 80 % des causes d'hyperthyroïdie. **[43,44]**

### **1.2 Physiopathologie**

Elle est liée à l'apparition d'immunoglobulines thyroestimulines produites par les lymphocytes intra thyroïdiens. Elle survient sur un terrain génétique particulier, avec une liaison à l'HLA A1B8 et DR3 chez les Caucasiens. **(44)**

Les ARTSH sont des immunoglobulines G qui stimulent la croissance (responsables d'hyperplasie et d'hypertrophie des thyrocytes) et le fonctionnement de la thyroïde.

### 1.3 Formes cliniques

Elle survient volontiers au décours d'un choc émotionnel (deuil, séparation, déménagement, etc.) ou d'un épisode de la vie génitale (puberté, grossesse, ménopause).

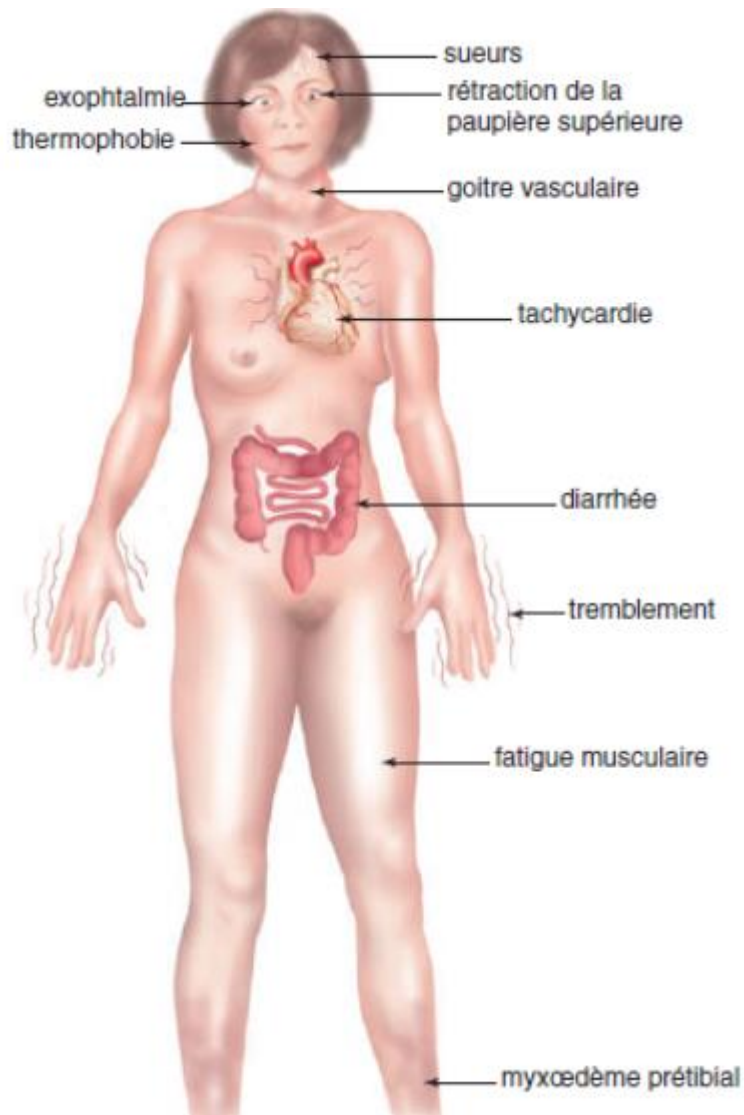
La maladie de Basedow se caractérise par l'association d'un goitre, de signes de thyrotoxicose auxquels s'associe souvent une atteinte oculaire, parfois d'autres manifestations extrathyroïdiennes : dermopathie, acropachie, etc.

Le goitre est d'apparition récente, typiquement diffus, ferme, indolore, vasculaire (siège d'un thrill et d'un souffle systolique), symétrique ou prédominant légèrement sur un lobe et isolé sans signes compressifs, sans adénopathies.

Les signes de thyrotoxicose constituent l'expression de l'inflation hormonale. Dans les formes typiques, on observe un amaigrissement rapide contrastant avec une conservation de l'appétit ou une polyphagie, une asthénie musculaire avec amyotrophie notamment des ceintures et faiblesse musculaire (signes du tabouret). On note également une thermophobie avec hypersudation (la « main basedowienne » est chaude et moite), une élévation thermique discrète, une polydipsie. L'éréthisme cardiovasculaire se manifeste par une tachycardie permanente, des palpitations, une discrète augmentation de la pression artérielle systolique. S'y associent une diarrhée ou la disparition d'une constipation ancienne. On constate un tremblement, fin, rapide, régulier au niveau des extrémités, auquel s'associe fréquemment une nervosité, une agitation, une instabilité de l'humeur (fig. 11).

Dans les formes frustes, la symptomatologie thyrotoxique est dissociée, réduite à quelques signes diversement associés : tachycardie, petit tremblement, thermophobie, sudations, diarrhée, amaigrissement discret, etc.





**Figure 11.** Présentation clinique de la maladie de Basedow. (45)

### **1.3.1 Manifestations extra thyroïdiennes**

#### **1.3.1.1 Orbitopathie basedowienne**

L'orbitopathie est cliniquement apparente dans 30 à 50 % des cas, mais existe réellement chez environ 80 % des malades (46)

Elle peut apparaître concomitamment à l'hyperthyroïdie dans 45 % des cas, la précéder dans 15 % des cas, ou survenir secondairement chez 40 % des patients. Lorsqu'elle reste longtemps isolée

(sans goitre, ni dysthyroïdie durant plus d'un an) elle est parfois désignée sous le nom de syndrome de Means. **(47)**

Sur le plan physiopathologique, les phénomènes en cause ne sont pas complètement élucidés. Des infiltrats inflammatoires ont été mis en évidence au niveau des tissus orbitaires, suggérant une stimulation antigénique à ce niveau.

Les fibroblastes orbitaires des Basedowiens, dont certains se différencient en adipocytes, expriment le récepteur de la TSH en culture *ex vivo*. **(48)**

De plus, de certaines cytokines pro-inflammatoires sont produites dans la cavité orbitaire (interféron gamma [IFN-g], interleukine-1, TNF-a). Bien qu'il s'agisse d'un mécanisme inflammatoire à médiation cellulaire, les anticorps (Ac) dirigés contre le récepteur de la TSH mais aussi des Ac dirigés contre le récepteur de l'IGF-1 joueraient également un rôle, en participant à l'entretien de l'orbitopathie basedowienne **(46)**

Plusieurs facteurs favorisants ont pu être identifiés. L'orbitopathie est plus fréquente et plus sévère chez l'homme **(49)** et le sujet âgé. **(50)**

Elle survient plus volontiers chez les Caucasiens que chez les Asiatiques. **(51)**

Le tabagisme est un facteur majeur, favorisant la survenue de l'atteinte oculaire, contribuant à sa sévérité; **(52)** son arrêt améliore la réponse au traitement.

L'éventuel accroissement des taux de TSH lié au traitement de l'hyperthyroïdie, les titres très élevés d'ARTSH, ainsi que le traitement par iode radioactif. **(53)**

Favorisent également l'apparition ou l'aggravation d'une ophtalmopathie.

Les aspects cliniques sont divers. Les signes fonctionnels à type d'irritation conjonctivale (picotements, larmoiements, photophobie), parfois de douleurs orbitaires en phase évolutive, sont fréquents. Comme L'orbitopathie

L'évaluation de l'orbitopathie se fait à plusieurs niveaux :

1. par exploration fonctionnelle visuelle
2. au niveau morphologique : scanner orbitaire ou imagerie par résonance magnétique orbitaire (permettant d'explorer précisément l'hypertrophie musculaire, graisseuse et de mesurer l'exophtalmie par détermination de l'index oculo-orbitaire), parfois scintigraphie orbitaire à l'octréoscan (pour évaluer la composante inflammatoire et l'évolutivité de l'orbitopathie. **(54)**



**Figure 12.** Orbitopathie basedowienne œdémateuse avec hyperhémie conjonctivale, chémosis, œdème palpébral supérieur, inférieur et de la caroncule. (55)

### ***1.3.1.2 Dermopathie basedowienne***

Elle est le plus souvent associée à une orbitopathie modérée à sévère et survient dans environ 4 % des maladies de Basedow. Des dépôts de glycosaminoglycanes (GAG) associés à un infiltrat inflammatoire sont présents dans le derme, visibles en biopsie, permettant dans les cas difficiles de confirmer le diagnostic. L'antigène responsable pourrait être, comme dans l'orbitopathie, le récepteur de la TSH. Sa forme la plus fréquente est le myxoedème pré tibial, réalisant des placards, fermes, indolores, de coloration beige, infiltrant le derme (aspect de peau d'orange) à la face antérieure des jambes (fig. 12), touchant parfois les bras et le tronc. (56)

Elle peut parfois prendre une forme éléphantiasique ou nodulaire. Elle peut être précédée de simples œdèmes inflammatoires des membres inférieurs. Le tabagisme, les passages en hypothyroïdie et des titres d'ARTSH élevés sont des facteurs favorisants bien établis. (57)



**Figure 13.** Dermopathie basedowienne : myxoedème pré tibial. (58)

### 1.3.2 Manifestations rares

#### 1.3.2.1 Acropachie basedowienne

Elle touche moins de 1 % des maladies de Basedow et accompagne souvent les formes graves de dermopathie. Les doigts sont déformés en « baguette de tambour », constituant un hippocratisme digital (fig. 13).

Un épaissement cutané digital peut être observé, et l'atteinte peut être douloureuse. Des appositions périostées, des métacarpes et/ou des métatarses, des premières et deuxième phalanges des doigts et/ou des orteils, sont visibles en radiographie (fig. 14).

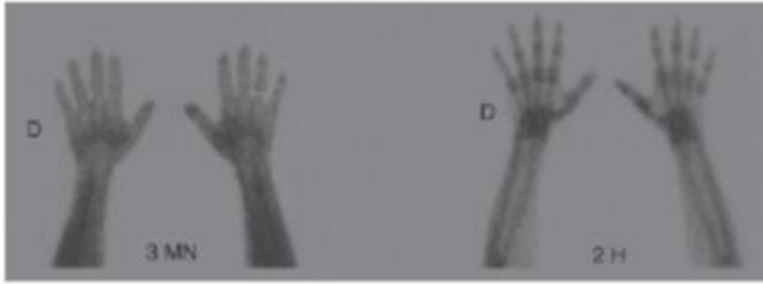
Une hyperfixation en scintigraphie osseuse précède les lésions radiographiques (fig. 15). (59)



**Figure 14.** Acropachie Basedowienne avec épaissement des doigt et hippocratisme. (59)



**Figure 15.** Radiographie des mains : appositions périostées floues, asymétrique dentelées des premières et deuxième phalanges (flèches blanches). (60)



**Figure 16.** Scintigraphie osseuse : hyperactivité des métacarpes au temps précoce, Et hyperfixation des doigts et du carpe a 2 heures. (58)

### ***1.3.2.2 Hypertrophie thymique***

Elle résulte aussi de l'expression inhabituelle du récepteur de la TSH au sein même du thymus. Elle est le plus souvent isolée, sans évidence de myasthénie ou de thymome.

### ***1.3.2.3 Lésions valvulaires cardiaques***

Un épaissement valvulaire lié à des dépôts de GAG a été décrit, pouvant conduire à un prolapsus, notamment de la valve mitrale. (61)

### **1.3.3 Pathologies associées**

Une association à des désordres hématologiques sévère.

Les anomalies d'origine auto-immune (purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, anémie de Biermer) sont à distinguer de la simple anémie ferriprive par diminution de l'absorption du fer.

D'autres maladies auto-immunes sont parfois associées à la maladie de Basedow, et notamment des endocrinopathies, tels l'insuffisance surrénalienne, le diabète de type 1, déterminant ainsi une polyendocrinopathie auto-immune de type 2. Un vitiligo, une polyarthrite rhumatoïde peuvent être également présents.

## **1.4 Confirmation paraclinique**

L'hyperthyroïdie est suspectée devant une diminution ou un effondrement de la TSH, elle est confirmée par l'élévation de la T4 et de la T3 libres avec élévation du rapport T3/T4.

Les titres d'ARTSH sont accrus dans 97 % des maladies de Basedow.

En échographie, le parenchyme thyroïdien est globalement hypoéchogène, hétérogène.

Des nodules peuvent être présents dont les caractéristiques échographiques voire cytologiques seront précisées. Le Doppler est utile pour la mise en évidence de l'hypervascularisation globale du parenchyme et le calcul des vitesses dans l'artère thyroïdienne inférieure. Ultérieurement ces données auront une valeur prédictive, puisque la présence d'une hypervascularisation témoigne de la persistance d'un processus thyroïdien alors que sa disparition est en faveur de sa guérison.

## **1.5 Évolution**

La maladie de Basedow évolue habituellement par poussées, parfois spontanément résolutive notamment dans ses formes frustes (10 à 20 % des cas). Elle est difficile à prévoir après traitement par antithyroïdiens de synthèse. Le taux de rechute après un traitement médical bien conduit avoisine les 40 %. **(62)**

Certains facteurs pronostiques peuvent être dégagés : goitre volumineux, tabagisme, importance initiale de l'hyperhormonémie notamment de la T3 libre et des titres d'ARTSH, persistance d'une hypervascularisation en Doppler et groupe HLA DR3 sont des facteurs favorisant la récurrence. **(63)**

## **1.6 Traitement**

### **1.6.1 Thérapeutiques symptomatiques**

Un traitement symptomatique peut être débuté dans l'attente des résultats de l'enquête étiologique ou de l'effet des antithyroïdiens de synthèse (ATS) : bêtabloquants ordinairement non cardiosélectifs, de type propranolol (*Avlocardyl*) afin de lutter contre les effets

Périphériques des hormones thyroïdiennes en excès, ou calcium- bloquants si les bêtabloquants sont contre indiqués.

Le repos sera également conseillé. Une contraception efficace est recommandée chez la femme jeune.

## **1.6.2 Thérapeutiques spécifiques**

### **1.6.2.1 Traitement médical : antithyroïdiens de synthèse**

Les ATS disponibles (tableau1) sont le carbimazole (*Néo-mercazole*) et son métabolite actif le thiamazole (*Thyrozol*), le benzylthio-uracile (*Basdène*) et le propylthio-uracile (*Proracyl*). Ils inhibent la synthèse hormonale,

Notamment par blocage de la thyroperoxydase. De plus, les dérivés du thio-uracile inhibent la conversion périphérique de T4 en T3. Ils n'empêchent pas la pénétration intrathyroïdienne de l'iode, ni la libération des hormones déjà synthétisées, il faut aussi tenir compte de la longue demi-vie de la thyroxine (4 à 6 jours). Par conséquent l'action des ATS n'est manifeste que progressivement et la normalisation de l'hyperhormonémie n'est obtenue qu'après plusieurs semaines.

Le traitement comporte une phase d'attaque puis une phase d'entretien et sera ordinairement prolongé pendant une durée totale d'au moins 18 mois. La dose d'attaque (10 à 40 mg de thiamazole, 20 à 60 mg de carbimazole selon l'intensité de l'hyperthyroïdie) sera maintenue pendant 4 à 6 semaines, jusqu'à réduction de l'hyperhormonémie thyroïdienne. La phase d'entretien peut être envisagée de deux manières : soit diminuer de manière progressive la posologie de l'ATS adaptée à l'état hormonal, soit maintenir la dose d'attaque en y associant la prescription de lévothyroxine (*Lévothyrox*), d'emblée à Posologie substitutive (1,6–1,7 mg/kg/jour). Cette dernière attitude limite les passages en hypothyroïdie, qui peuvent aggraver une ophtalmopathie préexistante.

Les dosages de T4 libre et de T3 libre seront contrôlés vers la 3e ou 4e semaine et jusqu'à la fin de la phase d'attaque. La normalisation de la TSH est retardée. Une fois l'euthyroïdie obtenue, la normalité de la TSH pourra être vérifiée tous les 3 ou 4 mois.

Pendant les 2 premiers mois de traitement, il est recommandé de surveiller la numération globulaire et la formule sanguine (NFS) tous les 10 jours, car l'apparition d'une neutropénie (< 1 200/mm<sup>3</sup>) conduit à réduire, voire à interrompre le traitement. Toute fièvre ou infection inexpiquée devra entraîner l'interruption immédiate du traitement et la vérification de la NFS. En cas d'agranulocytose, le traitement par antithyroïdien de synthèse

devra être abandonné et l'infection traitée. Une leuco-neutropénie préexistante, souvent associée à la maladie de Basedow, ne contre-indique pas la mise en route prudente du traitement.

### ***1.6.2.2. Traitement chirurgical***

Il s'agit d'une thérapeutique radicale, capable d'assurer la guérison. Il s'agira d'une thyroïdectomie totale plutôt que subtotale. Elle doit être précédée d'une préparation médicale par ATS pour obtenir l'euthyroïdie.

La thyroïdectomie totale est suivie d'une hypothyroïdie définitive, nécessitant une substitution à vie par lévothyroxine, mais prévient tout risque de récurrence et obtient ordinairement la disparition des titres d'ARTSH circulants. Une altération peropératoire des glandes parathyroïdes ou des nerfs récurrents est possible, mais les hypoparathyroïdies et paralysies récurrentielles définitives sont rares (< 1 %), lorsque l'intervention est confiée à un chirurgien spécialisé.

### ***1.6.2.3 Traitement par radio-iode (iode 131)***

Il s'agit également d'un traitement radical, non agressif. L'administration d'iode 131 par voie buccale a lieu en service de médecine nucléaire, selon un protocole de radioprotection précis. Elle est souvent précédée d'une étude dosimétrique. La grossesse et l'ophtalmopathie basedowienne évolutive en sont les principales contre-indications. Une contraception efficace sera nécessaire.

Chez la femme en âge de procréer, pendant et durant les 6 mois suivant le traitement.

Une hypothyroïdie à court ou moyen terme peut survenir, nécessitant une supplémentation par lévothyroxine.

Les hypothyroïdies précoces sont parfois transitoires, alors que les hypothyroïdies survenant plus d'un an après l'administration d'iode 131 s'avèrent généralement définitives.

Elles sont plus fréquentes en cas de maladie de Basedow.

Dans certains cas, en revanche, l'hyperthyroïdie persiste, nécessitant de réaliser une deuxième dose de radio-iode.

## **1.6.3 Indications**

Ainsi, trois alternatives thérapeutiques existent dans cette pathologie : ATS, radiothérapie métabolique et chirurgie. Leur efficacité est similaire comme premier traitement, mais le taux de



récidive varie d'une thérapie à l'autre : 40 % après ATS, 21 % après irathérapie, 5 % après chirurgie lors des schémas thérapeutiques traditionnels. (64)

### 1.6.3.1 Antithyroïdiens de synthèse

Ils sont souvent proposés en première intention, (65). Usuellement recommandés pour une durée initiale de 18 mois à 2 ans. On peut proposer une dose d'attaque de 20 ou 30 mg de thiamozale (*thyrozol*) 40 mg jour de carbimazole (*Néo-mercazole*), 300 mg/jour de propylthiouracile (*Proracyl*) ou de benzylthio- uracile (*Basdène*).

Les symptômes s'amendent progressivement et disparaissent après environ 3 à 4 semaines de traitement. Après 4 à 6 semaines, soit on abaisse la posologie de l'ATS, soit on y adjoint la L-thyroxine à posologie substitutive (schéma « block and replace »).

Après 18 mois à 2 ans, l'arrêt du traitement est habituellement tenté, si l'on a obtenu suffisamment d'arguments en faveur de la rémission : disparition des ARTSH, de l'hyper vascularisation au Doppler. Le tabagisme, le goitre volumineux,

L'atteinte oculaire, la sonorité initiale des signes constituent des éléments de moins bon pronostic. En cas de rechute dans les mois ou les années suivant l'interruption du traitement, on pourra préférer un traitement radical (131I ou chirurgie), ou discuter le traitement au long cours par ATS souvent à faible posologie.

**Tableau 1.** Les antithyroïdiens de synthèse. (65)

<b>Médications antithyroïdiennes.</b>			
<i>Dénomination commune</i>	<i>Nom de commercialisation</i>	<i>Présentation</i>	<i>Posologie habituelle</i>
Thiamazole	<i>Thyrozol</i>	Cp. à 5, 10 et 20 mg	2,5-40 mg/j
Carbimazole	<i>Néo-mercazole</i>	Cp. à 5 et 20 mg	2,5-60 mg/j
Benzylthio-uracile	<i>Basdène</i>	Cp. à 25 mg	25-600 mg/j
Propylthio-uracile	<i>Proracyl</i>	Cp. à 50 mg	25-600 mg/j
Effets indésirables :			
- leucopénies, agranulocytose (0,2-0,5 %)			
- érythèmes, urticaire			
- arthralgies, épigastralgies, hépatites, etc.			
Précautions d'emploi :			
- surveillance de l'hémogramme en début de traitement ou lors de sa reprise (exemple : tous les 10 jours durant 2 mois)			
- hémogramme en urgence en cas de fièvre ou d'angine.			

### **1.6.3.2 Irathérapie**

Elle peut être utilisée d'emblée (comme souvent aux États-Unis) ou en seconde intention, en raison d'une rechute, d'une intolérance aux ATS.

Ordinairement adaptée au taux de fixation et au volume de la glande. Certains visent à obtenir l'euthyroïdie (dose absorbée de 50 à 150 Gy), d'autres l'hypothyroïdie définitive (jusqu'à 250 Gy). [63, 65]

L'association ATS et <sup>131</sup>I reste débattue, car les ATS réduisent l'efficacité de l'iode radioactif. Toutefois, en cas de thyrotoxicose importante, il est indispensable de la réduire par les ATS avant irathérapie, du fait du risque d'exacerbation. Certains recommandent leur interruption 3 à 7 jours avant l'<sup>131</sup>I. (65)

On s'assurera bien entendu de l'absence de grossesse avant administration du traitement.

L'allaitement devra être suspendu, et on évitera toute grossesse dans les 6 mois après radio-iode. Les risques de cancer thyroïdien radio-induit sont apparus inexistants chez l'adulte, un peu moins définitivement évalués chez l'enfant et l'adolescent ; on préférera dans ces situations une dose ablative assurant la destruction de tout tissu thyroïdien. (63)

Le risque d'aggravation de l'orbitopathie conduit à éviter l'<sup>131</sup>I s'il existe une atteinte oculaire sévère et évolutive. En cas d'ophtalmopathie modérée, l'<sup>131</sup>I pourra être prescrite sous couvert d'une corticothérapie orale concomitante de 3 mois. (66)

## **1.6.4 Chirurgie**

### **1.6.4.1 Indications de la thyroïdectomie**

La thyroïdectomie est l'intervention chirurgicale la plus pratiquée par un chirurgien spécialisé en chirurgie endocrinienne. Elle représente 80 à 85 % de son activité. C'est un exercice de dissection anatomique, précis et méticuleux, qui ne doit pas être galvaudé sous le prétexte de l'incidence des goitres Elle ne doit pas devenir pour le nodule thyroïdien ce que l'hystérectomie était au fibrome de l'utérus.

Les indications de la thyroïdectomie sont actuellement bien définies et précisées dans les recommandations consensuelles de prise en charge des nodules thyroïdiens

Une exérèse thyroïdienne est formellement indiquée afin d'assurer le traitement radical d'un cancer thyroïdien, d'un goitre compressif, plongeant ou toxique. Elle est discutée à visée

préventive lorsqu'un goitre ne présente pas les conditions précitées mais s'avère évolutif, de surveillance difficile ou en cas d'antécédents de cancers multiples ou d'échec du traitement médical

Elle est enfin justifiée à visée diagnostique en cas de goitre évolutif ou après échec de deux ponctions à visée cytologique. En revanche, elle ne l'est pas pour convenance personnelle et probablement pas pour raison esthétique où la cicatrice doit être mise en balance. (67)

La thyroïdectomie quasi totale est particulièrement utile dans certaines situations : goitres volumineux et disgracieux, nodules suspects, désir de grossesse, compliance imparfaite au traitement par ATS, hyperthyroïdie récidivante si l'on souhaite éviter l'iode radioactif. Il est recommandé d'opérer le patient dont l'hyperthyroïdie est réduite, contrôlée par de faibles doses d'ATS. Pour la majorité des équipes, ceux-ci sont interrompus 1 à 2 semaines avant la chirurgie, remplacés par la solution de Lugol fort (I2 2 g, IK 4 g, H2O qsp 40 g, quarante à soixante gouttes par jour) ou la prise de gélules d'iodure de potassium, afin de

Préserver l'inhibition de la production et la libération d'hormones thyroïdiennes et surtout réduire la vascularisation de la glande. (68). Prise en charge des manifestations extra- thyroïdiennes

Dans ces situations, l'arrêt du tabac est impératif. On conseillera plutôt la prescription d'ATS à fortes doses associés à la lévothyroxine, pour mettre à profit leur éventuel pouvoir immunosuppresseur spécifique et pour éviter les passages en hypothyroïdie. (59)

#### ***1.6.4.2 Orbitopathie***

Elle évolue en plusieurs phases : phase inflammatoire de constitution de l'orbitopathie (de 6 à 24 mois), puis stabilisation, régression souvent partielle et enfin phase séquellaire souvent définitive. (69)

Le choix thérapeutique est en fonction de la phase évolutive de la maladie. Des traitements locaux sont disponibles, permettant de protéger la cornée : larmes artificielles, collyres lubrifiants, pommades vitaminées ou antibiotiques, occlusion palpébrale la nuit en cas de lagophthalmie. Il faut favoriser le port de lunettes solaires, etc.

Au plan général, la corticothérapie orale (à la dose d'attaque habituellement de 1 mg/kg/jour, prolongée durant 3 ou éventuellement 6 mois) est efficace dans 60 % des cas.

La voie veineuse sous forme de bolus hebdomadaires (méthylprednisolone 500 mg voire 1 g) est maintenant préférée car elle est mieux tolérée.

La radiothérapie orbitaire à visée anti-inflammatoire et destructrice des lymphocytes intra-orbitaires est également efficace dans environ 60 % des cas, contre-indiquée en cas de

diabète sucré ou de myopie sévère. (70)

Une intervention de décompression orbitaire (élargissement des parois de l'orbite), confiée à des chirurgiens hautement spécialisés, peut être réalisée en urgence en phase évolutive dangereuse, lorsque le pronostic visuel est en jeu.

#### ***1.6.4.3 Dermopathie et acropachie***

Des traitements locaux peuvent être utilisés : contention, pansement occlusifs aux dermocorticoïdes, contention.

L'exérèse chirurgicale des formes nodulaires n'est pas conseillée, car la récurrence est fréquente. Dans les formes sévères, la corticothérapie orale ou mieux en bolus intraveineux, peut être prescrite. En cas d'échec, les immunosuppresseurs, les immunoglobulines polyvalentes ou la plasmaphérese ont été utilisés. [58, 59]

## **2. Autres hyperthyroïdies**

### **2.1 Nodule toxique**

Il s'agit d'une tumeur bénigne, ordinairement monoclonale, pouvant être liée à des mutations activatrices somatiques du récepteur de la TSH ou de la sous-unité  $\alpha$  de la protéine G. (71)

Le nodule réalise une hypertrophie, mobile lors de la déglutition, bien que parfois non perçue cliniquement. Il s'associe à des signes thyrotoxiques typiques, parfois frustes ou trompeurs

En principe il n'y a pas de signe oculaire, encore qu'une brillance du regard, mais il n'y a aucune participation oedémateuse.

### **2.2 Goitres multi nodulaires secondairement toxiques**

Des mutations activatrices somatiques du récepteur de la TSH ont là encore été décrites ; elles sont distinctes d'un nodule à l'autre au sein d'un même goitre. (71)

Cette situation constitue la principale cause d'hyperthyroïdie des sujets âgés, survenant sur un goitre préexistant dont un ou plusieurs nodules s'autonomisent.

Le goitre est diffus, souvent irrégulier et bosselé, déformé par la présence de formations nodulaires, parfois associé à des signes compressifs.

### **2.3 Hyperthyroïdies d'origine iatrogène**

#### **2.3.1 Surcharge iodée**

Elle peut être causée par des prises médicamenteuses iodées (antitussifs, antidiarrhéiques, amiodarone), des agents de contraste iodés, des antiseptiques iodés ou des préparations alimentaires riches en iode. Elles peuvent être transitoires, parfois prolongées et sévères.

#### **2.3.2 Lithium, interféron**

Ils déterminent des hyperthyroïdies dont le mécanisme, immunologique ou toxique est à préciser.

## **2.4 Thyroïdite subaiguë de de Quervain**

Réactionnelle à une infection virale (*Coxsackie*, paramyxovirus, etc.), elle survient brutalement, quelques semaines après un épisode infectieux d'allure virale.

Le syndrome de thyrotoxicose s'associe à de vives douleurs cervicales antérieures, à une dysphagie et aux signes généraux (fièvre, asthénie). Le goitre est ferme et douloureux à la palpation. Sur le plan biologique, il existe initialement un syndrome inflammatoire majeur.

L'échographie révèle une glande thyroïde hypertrophiée.

## **2.5 Thyroïdites silencieuses ou indolores**

Ces thyroïdites lymphocytaires subaiguës, de mécanisme auto-immun, peuvent survenir spontanément ou à l'occasion de facteurs déclenchant, notamment dans le post-partum.

Une association aux groupes HLA DR3 et DR5 est décrite. On relève dans ces situations la présence d'ATPO.

*La thyroïdite silencieuse* est responsable d'une situation de thyrotoxicose spontanément résolutive à fixation basse. Elle passe souvent inaperçue, car la symptomatologie est peu bruyante : phase initiale de thyrotoxicose d'intensité modérée avec petit goitre ferme et indolore, suivie d'une phase d'hypothyroïdie plus ou moins symptomatique et transitoire. L'évolution se fait en règle générale vers le retour à l'euthyroïdie, mais des hypothyroïdies définitives ou des récurrences sont possibles..

## **2.6 Thyrotoxicose factice**

Liée à la prise clandestine d'hormones thyroïdiennes, elle réalise un syndrome thyrotoxicose pur, sans goitre ni symptomatologie oculaire.

La thyroglobuline circulante est basse, ce qui distingue cette situation des hyperthyroïdies et dispense de la réalisation de la scintigraphie.

## **2.7 Hyperthyroïdies liées à l'hormone chorionique placentaire**

### **2.7.1 Hyperthyroïdie gestationnelle transitoire**

Forme sévère de la thyrotoxicose gestationnelle transitoire, elle survient entre la 6<sup>e</sup> et la 9<sup>e</sup> semaine de gestation. Elle se traduit par des vomissements incoercibles, responsables de troubles hydro-électrolytiques avec déshydratation et perte de poids.

Les concentrations de T3 et T4 libres sont accrues, la TSH est indétectable. On n'observe pas d'accroissement des titres d'Ac antithyroïdiens, notamment des ARTSH. Parfois coïncident des altérations franches du bilan hépatique.

Elle s'améliore spontanément avec la baisse du taux d'HCG, vers les 16<sup>e</sup> à 20<sup>e</sup> semaines gestationnelles

### **2.7.2 Hypersensibilité à l'HCG du récepteur de la TSH ( maladie de Rodien)**

Elle est à l'origine d'une hyperthyroïdie gestationnelle familiale avec vomissements et qui persistent tout au long de la grossesse. (71)

## **2.8 Hyperthyroïdies par production excessive de TSH**

Dans ces situations très rares, le taux de TSH est accru ou paradoxalement normal, coïncidant avec une élévation des titres de T3 et T4 libres. Elles se caractérisent par un goitre diffus en l'absence de signes oculaires et d'ARTSH.

## **2.9 Autres causes**

Une mutation du gène MCT8 peut conduire à reconnaître, chez un garçon souffrant de retard mental sévère, une anomalie du transport des hormones thyroïdiennes, responsable d'hyperthyroïdie à T3. (72)

## **1-matériels et méthodes**

La présence d'anticorps sériques dirigés contre le récepteur de la TSH est à l'origine de l'hyperthyroïdie de la maladie de Basedow.

Le dosage de ces anticorps est indiqué dans cette maladie pour confirmer le diagnostic devant des signes cliniques peu évocateurs. La difficulté des dosages des anticorps anti-TSHR est liée à la technique

**ECLIA** = (Electro-Chemi-Luminescence-Immuno-Assay)

### **1-1- Patients**

Notre étude a été réalisée au niveau du laboratoire du CHU de Constantine, elle inclut 25 patients (21 femmes ET 4 hommes) présentant une pathologie thyroïdienne. Une prise de sang a pour but d'effectuer le dosage des anticorps anti-TSHR afin de confirmer le diagnostic

### **1-2- Matériel et Méthodes**

#### **1-2-1- Dosages des anticorps anti-TSH par ELICA A-**

##### **A-Principe technique**

La technique d'analyse évaluée pour le dosage des anticorps anti-TSHR est une technique ECLIA, l'analyseur utilisé est cobas e411® de la société Roche Diagnostics. Il s'agit d'un test de compétition vis-à-vis du récepteur de la TSH (récepteur porcin solubilisé) entre les auto-anticorps anti-TSHR du patient contenus dans le sérum et les auto-anticorps monoclonaux thyroestimulants humains (M22) marqués au ruthénium.

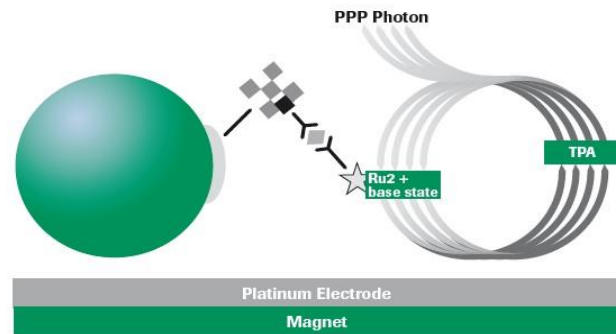
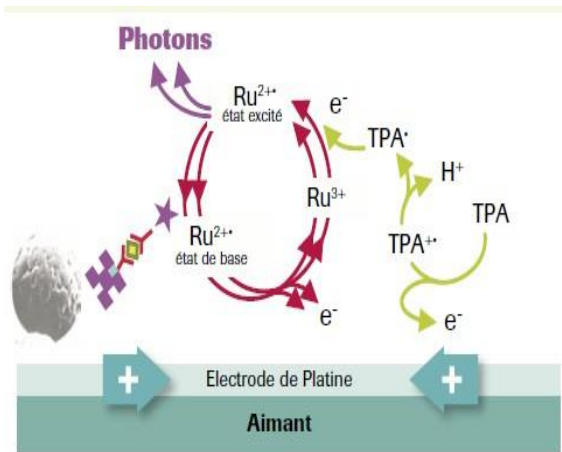
##### **B- Réactifs et matériels fournis**

- Tube Volume de 3.5 mL Blanc (héparine, EDTA)
  - conservateur d'échantillon
  - appareille de centrifugation
-



-réactif (une solution tampon de prétraitement (PT1+PT2) + de récepteur TSH porcine solubilisé + M22 (autoanticorps monoclonal thyrostimulant) + un anticorps monoclonal de souris anti-récepteur TSH )

- Appareille : Cobas - Roche e 411 (ECLIA)



### **C- Mode opératoire :**

C'est une méthode par compétition, avec une durée totale du cycle analytique: 27 minutes. Cette technique de dosage se déroule en 3 phases d'incubation :

#### **1ère incubation:**

50 µL d'un échantillon de sérum sont incubés avec une solution tampon de prétraitement (PT1) et un tampon réactif de prétraitement (PT2) consistant en un immunocomplexe préformé de récepteur TSH porcine solubilisé (pTSHR), et un anticorps monoclonal de souris anti-récepteur TSH porcine biotinyllé. Les TRAb présents dans l'échantillon de patient entrent en compétition avec le complexe récepteur de TSH.

#### **2ème incubation:**

Après addition de la solution tampon, les TRAb poursuivent leur interaction avec le complexe récepteur de TSH.

### **3ème incubation:**

Après addition de microparticules tapissées de streptavidine et d'un autoanticorps monoclonal thyroestimulant humain (M22) marqué au ruthénium, les TRAb sont mis en évidence par leur capacité à inhiber la fixation du M22 marqué.

Le complexe immunitaire est fixé à la phase solide par une liaison biotine-streptavidine.

Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant.

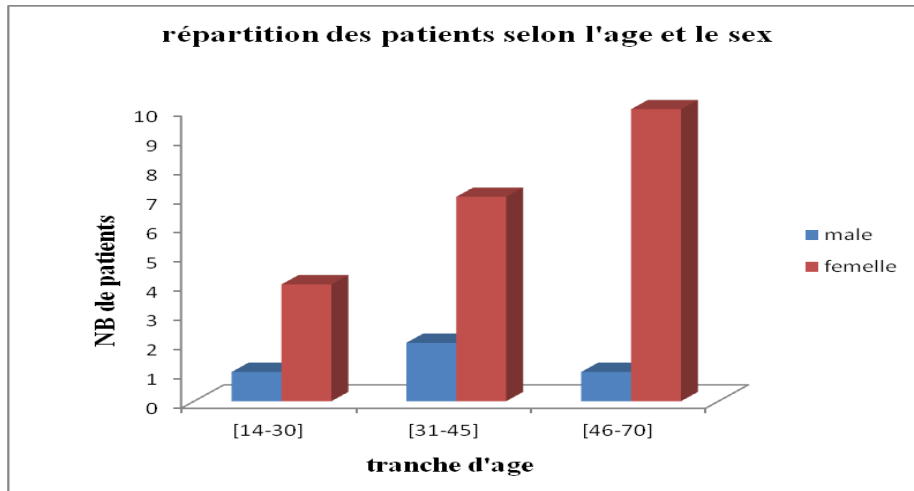
L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell/ProCell M.

Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

Les résultats obtenus sont représentés sous forme d'histogrammes.

## 2-Les résultats

### 1- Etude de la répartition des patients selon l'âge et le sexe

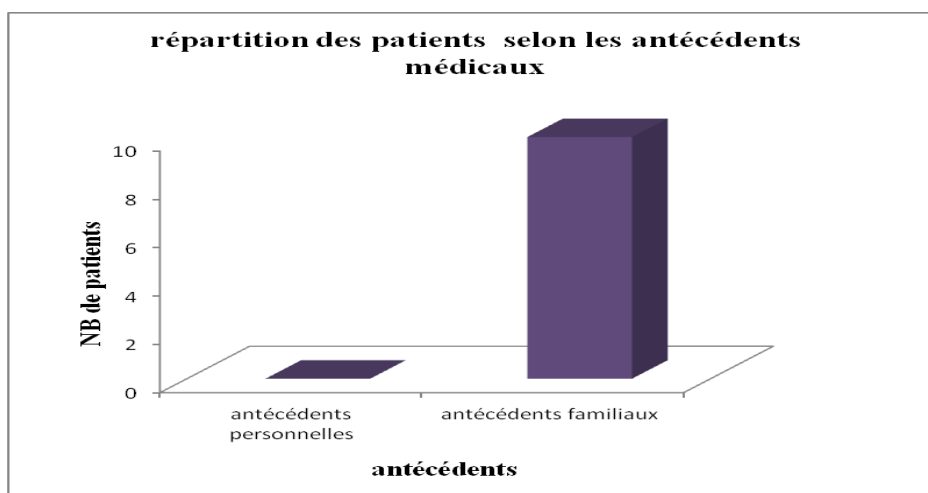


**Figure 17.** Répartition des patients selon l'âge et le sexe.

La population dont on dispose contient 21 femmes et 4 hommes. Ce qui donne un sexe ratio F/H de : 5.25 Ce qui fait 5F = 2H.

Il y'a un lien direct entre la tranche d'âge et le nombre de patients.

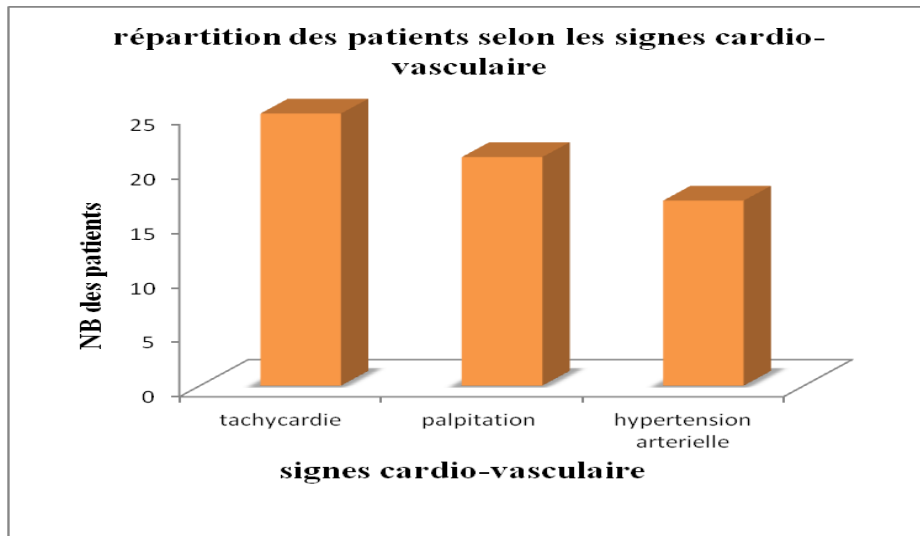
### 2- Etude de la répartition des patients selon les antécédents médicaux



**Figure18.** Répartition des patients selon les antécédents médicaux.

La pathologie des 10 patients sur les 25 cas étudié est due a des antécédents familiaux (héréditaire) en revanche aucun antécédent personnelle n'a été aperçu

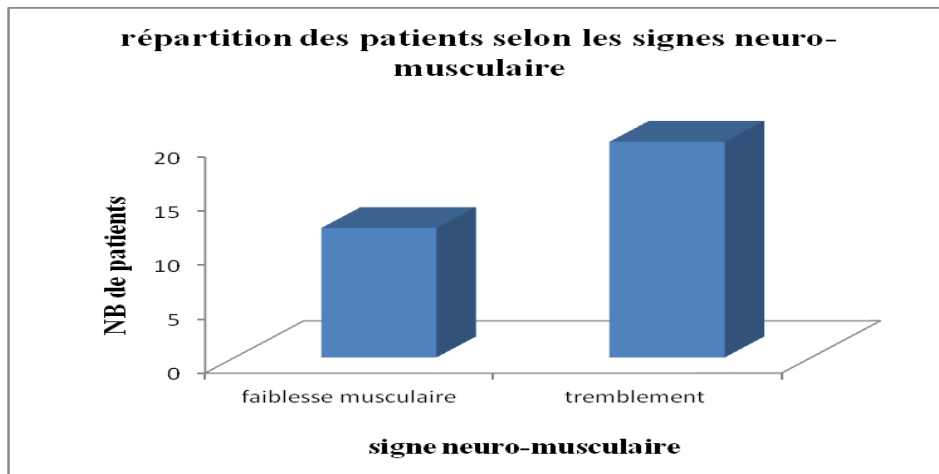
### 3- Etude de la répartition des patients selon les signes cardio-vasculaire



**Figure 19.** Répartition des patients selon les signes cardio-vasculaire.

Les 25 patients étudiés présentent des signes cardiovasculaires de la pathologie. La fréquence de manifestation de chaque signe varie chez nos patients. Il y'a une prédominance des cas présentant une tachycardie.

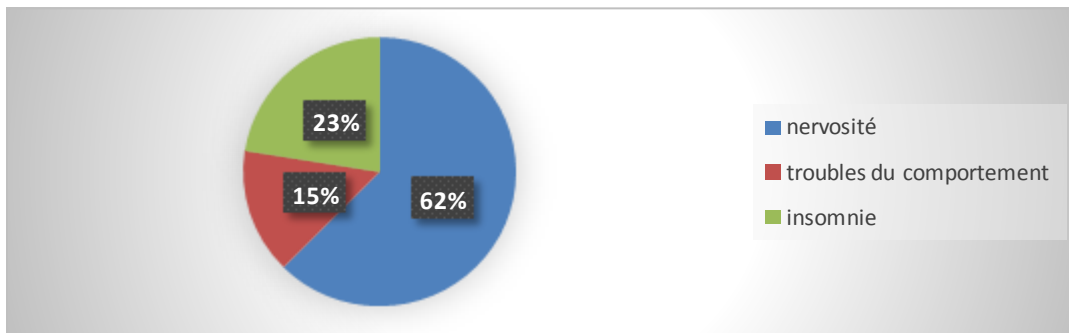
### 4- Etudes de la répartition des patients selon les signes neuromusculaire



**Figure 20.** Répartition des patients selon les signes neuromusculaire.

La fréquence d'apparition des signes neuromusculaire varie. Les cas atteint d'un tremblement sont supérieurs à ceux ayant une faiblesse musculaire.

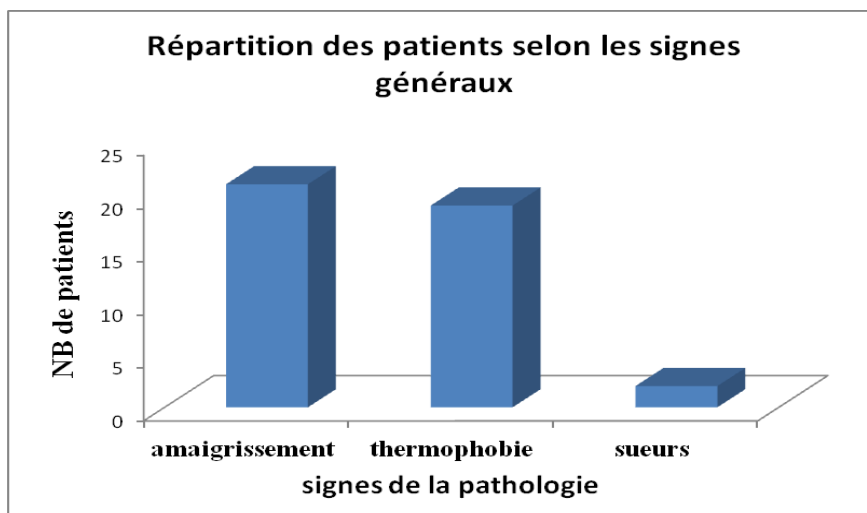
## 5- Etude de la répartition des patients selon les troubles psychique



**Figure 21.** Répartition des patients selon les troubles psychique.

Les troubles psychiques de la pathologie sont représentés majoritairement par des signes de nervosité tandis que la minorité des cas présente des troubles du comportement et une insomnie.

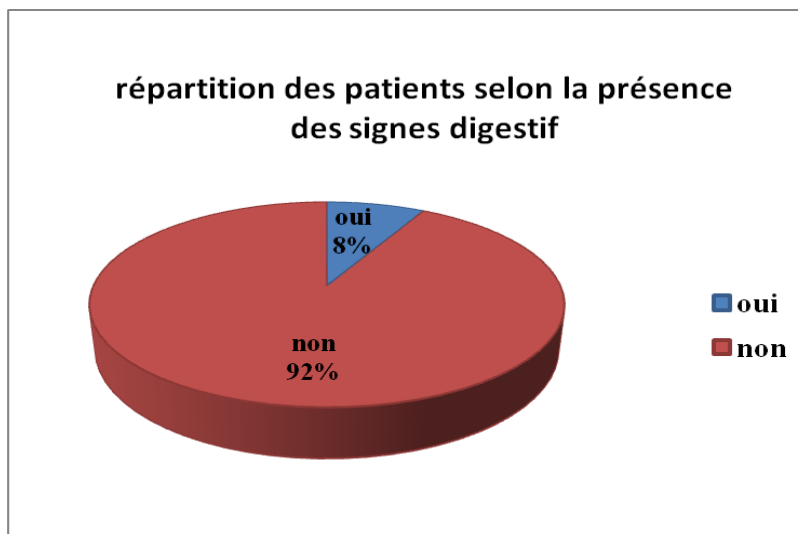
## 6- Etude de la répartition des patients selon les signes généraux



**Figure 22.** Répartition des patients selon les signes généraux.

Les signes généraux de la pathologie sont l'amaigrissement du patient ainsi qu'une thermophobie. Dans Certains cas on peut observer des sueurs.

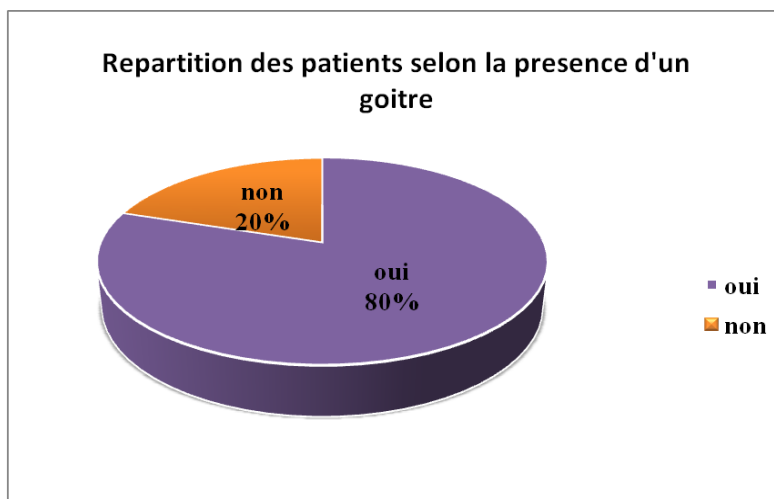
## 7- Etude de la répartition des patients selon la présence des signes digestif



**Figure23.** Répartition des patients selon la présence des signes digestifs.

La majorité des patients ne présentent pas de signes digestifs

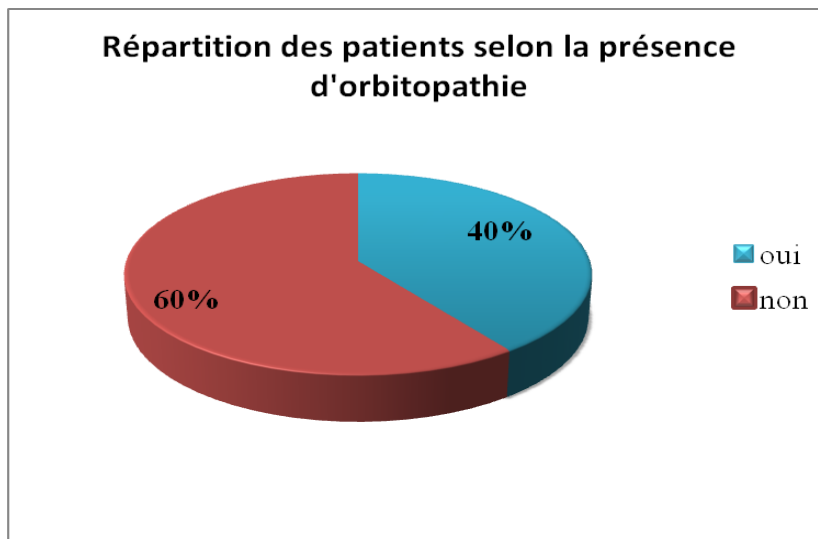
## 8- Etude la répartition des patients selon la présence d'un goitre



**Figure 24.** Répartition des patients selon la présence d'un goitre.

80% de la population étudiée exprime un goitre. Seulement dans 20% des cas aucune présence de goitre n'a été observée.

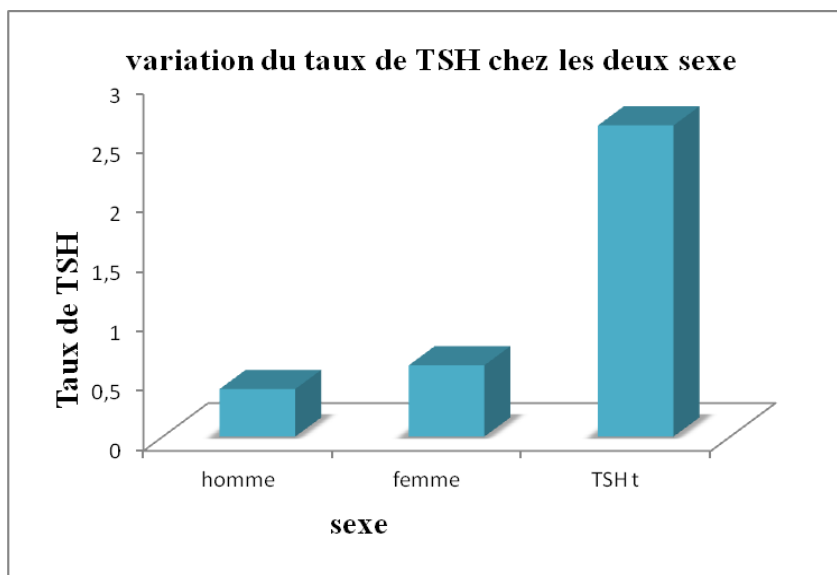
## 9- Etude de la répartition des patients selon la présence d'orbitopathie



**Figure 1.** Répartition des patients selon la présence l'orbitopathie.

L'orbitopathie est exprimée par un taux de 40% seulement

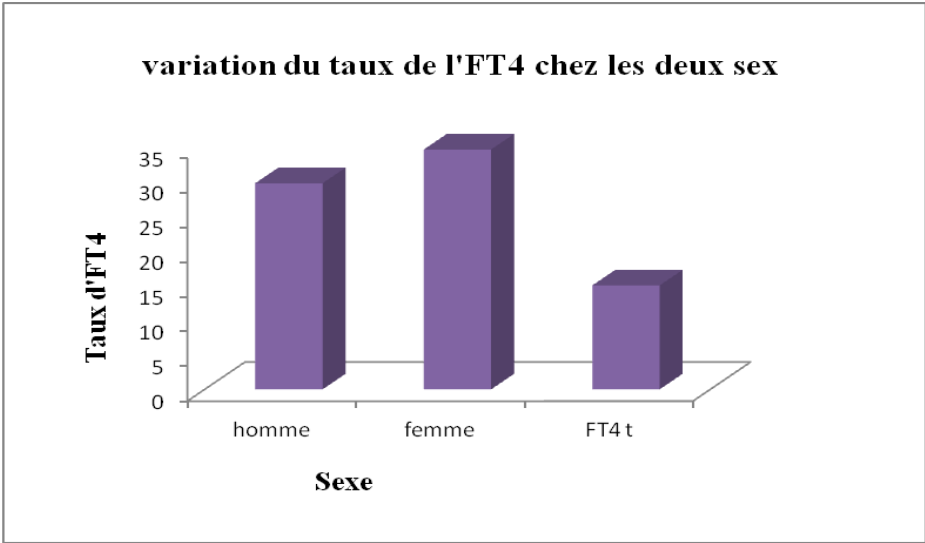
## 10- Etude de la variation du taux de TSH chez les deux sexes



**Figure 26.** Variation du taux de TSH chez les deux sexes.

Les taux des TSH sont très faibles chez les deux sexes en particulier chez l'homme par rapport à la norme sur laquelle ont s'est basée pour effectuer ce dosage.

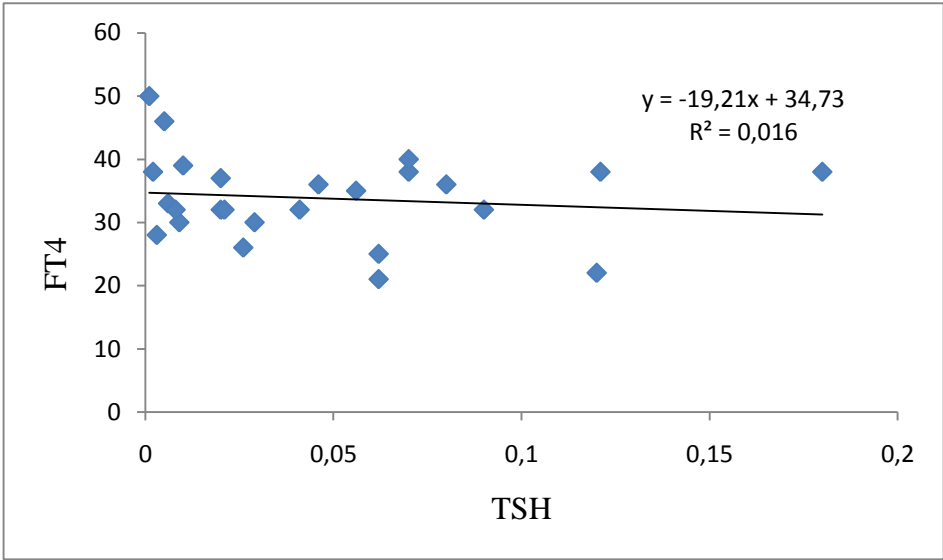
**11- Etude de la variation du taux d'FT4 chez les deux sexes**



**Figure 27.** Variation du taux d'FT4 chez les deux sexes.

Le taux de FT4 libre a augmenté chez les deux sexes en particulier chez le sexe féminin en comparaison avec sa valeur normal.

**12- Etude de la corrélation entre les taux des TSH et FT4**

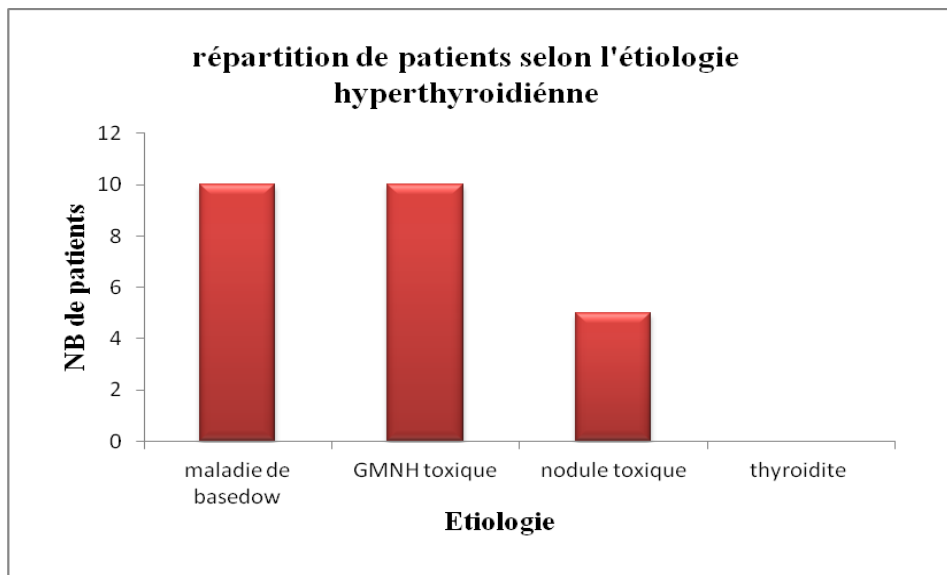


**Figure 2.** Corrélation entre les taux des TSH et FT4.

On observe une corrélation entre les taux de TSH et FT4 libre, la variation de l'un d'entre eux dépend de l'autre.



### 13- Etude de la répartition des patients selon l'étiologie hyperthyroïdiennes



**Figure 3.** Répartition des patients selon l'étiologie hyperthyroïdienne.

Dans les 25 pathologies hyperthyroïdiennes observés, 10 sont atteints de la maladie de basedow, 10 autres de GMNH toxique et les 5 derniers ont des nodules toxiques, aucun cas de thyroïdite n'a été trouvé.

## 2-Discussion

Selon C J Clin Endocrinol Metab ( le 05 mai 2017), la forte prédominance féminine est due à l'action des œstrogènes lors de la puberté. La thyroïde possède des récepteurs pour ces hormones féminines qui diminuent la pénétration de l'iode dans la glande. Notre travail de recherche complète ces propos car le rôle des grossesses est également évoqué, les cellules thyroïdiennes du fœtus entraînant, une fois la grossesse terminée, une réaction auto-immune au niveau de la glande.

Cámara-Arrigunaga F. Acta Ortop Mex, a publié entre novembre-décembre 2016 qu'avec l'âge, les risques de dérèglement de la fonction thyroïdienne augmentent chez les sujets de plus de soixante-cinq ans. Nos résultats trouvés sont similaires car le taux des hormones thyroïdiennes augmentent ainsi que la difficulté à diagnostiquer la maladie car la présentation des maladies thyroïdiennes apparaît très différente de ce qu'elle devrait être.

Wang W. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao (le 2 mai 2017) a confirmé qu'en fonction des cas, le terrain familial peut favoriser les maladies thyroïdiennes sans que ce soit systématiquement la même pathologie qui apparaisse suggérant une composante génétique non négligeable dans l'origine de cette pathologie auto-immune. Nos résultats obtenus après étude pratique sont en accord.

D'après les recherches effectués dans le département de cardiologie en suisse à Bern- université de Bern en suisse- Le métabolisme de base, la production de chaleur, le rythme cardiaque, les transformations des graisses, etc., tout s'accélèrent lorsque les hormones thyroïdiennes sont en trop grandes quantités, l'organisme fonctionne trop vite ce qui explique l'apparition des signes d'hyperthyroïdie :

Parmi eux des signes cardiovasculaires : Les hormones thyroïdiennes agissent directement sur le cœur et le système circulatoire, ceci par une majoration de l'effet inotrope myocardique, du rythme cardiaque et une vasodilatation périphérique entraînant une augmentation du débit cardiaque.

Elles contrôlent également la contraction et le métabolisme de la créatine. La carence en hormones thyroïdiennes s'accompagne d'une augmentation de vol des muscles squelettiques (infiltrés par des substances mucoïdes).

L'hyperthyroïdie s'accompagne d'une hyperexcitabilité musculaire et d'une amyotrophie dans les formes sévères.

L'excès d'hormones thyroïdiennes est délétère, la différenciation étant accélérée au détriment de la prolifération neuronale. Elles participent également au fonctionnement du SNC.

Les signes généraux d'hyperthyroïdies se manifestent par une augmentation de la consommation en O<sub>2</sub> de presque tous les tissus métaboliquement actifs ce qui élève la température centrale, ainsi qu'une augmentation du fonctionnement des métabolismes de l'organisme. Les hormones thyroïdiennes favorisent le transit ces résultats confirment les signes cliniques observés durant l'étude rétrospective effectuée.

En 2001, selon Orgiazzi J. « Manifestations extra thyroïdiennes de la maladie de Basedow ». Le goitre est le principal signe de la maladie de Basedow plus fréquent chez les femmes que chez les hommes et souvent d'origine familiale, l'orbitopathie est également un signe spécifique de la maladie de Basedow mais celle-ci est inconstante cliniquement, elle est due à une atteinte inflammatoire des muscles orbitaires (myosite), des tissus péri-oculaires et de la graisse rétro-orbitaire ces anomalies morphologiques ont également été constatées chez la majorité des cas étudiés.

D'après Toxicol Pharmacol (le 04 mai 2017). La biologie thyroïdienne a révélé que lors d'une TSH basse, il est recommandé de doser, en deuxième intention, la T4L pour confirmer le diagnostic et préciser l'intensité de l'hyperthyroïdie avant l'instauration d'une thérapeutique.

Si la TSH est basse voire indétectable et la T4L élevée : il s'agirait d'une hyperthyroïdie franche. Dans notre étude le même procédé a été suivi afin d'obtenir des résultats similaires. En 1998, selon Kendall-Taylor P, Perros P « Clinical presentation of thyroid associated ophthalmopathy. Thyroid ». L'étiologie de l'hyperthyroïdie est d'origine auto-immune :

La Maladie de Basedow est la plus fréquente des causes d'hyperthyroïdie, elle touche plus souvent les femmes que les hommes.

Les Goitres multi-nodulaires toxiques sont l'évolution naturelle des goitres multi-nodulaires anciens. Ainsi l'hyperthyroïdie peut être déclenchée par un apport massif d'iode ces résultats sont en accord avec les résultats de la recherche étiologique effectuée.

La thyroïde intervient sur l'ensemble du fonctionnement de l'organisme par la synthèse de deux hormones. Il existe de nombreuses pathologies perturbant cette synthèse hormonale, classées en deux types : Celles qui stimulent la production d'hormones, les hyperthyroïdies, et celles qui diminuent la synthèse hormonale, les hypothyroïdies. En effet, les deux grands facteurs de risques sont le sexe féminin et l'âge

La reconnaissance de l'état thyrotoxique est d'abord le fait de l'abaissement de la TSH mais celui-ci n'est pas spécifique de ce diagnostic et ne reconnaît pas l'hyperfonctionnement thyroïdien d'origine central.

La maladie de Basedow est l'aspect le plus fréquent de l'hyperthyroïdie, sa présentation clinique est variable, inconfortable et exposant à des complications. Sa prise en charge n'est pas univoque, notamment en présence de manifestations extra thyroïdiennes. Elle nécessite toujours un avis spécialisé.

## Résumé

La thyroïde est une petite glande située à la base du cou, les hormones qu'elles synthétisent la T3 et la T4, agissent sur l'organisme en stimulant les différents métabolismes.

De nombreuses pathologies modifient cette synthèse hormonale, pouvant ainsi perturber plusieurs fonctions de l'organisme.

Dans les cas d'hyperthyroïdies la glande produit trop d'hormones toutes les fonctions de l'organisme s'accélèrent

La maladie de basedow est une maladie auto immune de la thyroïde. La personne atteinte produit des anticorps anormaux dirigés contre les cellules folliculaires de la thyroïde.

Nous avons étudié le dosage de l'hormone hypophysaire TSH ainsi que l'hormone thyroïdienne T4 libre chez 25 patients présentant une pathologie thyroïdienne au niveau du CHU de Constantine service endocrinologie entre le 1 mars jusqu'à fin mai 2017 dans le but de confirmer le diagnostic et préciser l'intensité de l'hyperthyroïdie avant l'instauration d'une thérapeutique

Les résultats montrent que les taux de TSH sont inférieurs à la norme sur laquelle on s'est référé pour effectuer ce dosage, en deuxième intention, on a effectué le dosage de la T4 libre. Celle-ci présente des taux élevés chez les deux sexes, les patients sont à 40% atteints de la maladie de basedow, 40% d'un goitre multi-nodulaire toxique et enfin 20% ont des nodules toxiques.

Nos résultats indiquent également une large prédominance du sexe féminin dans la maladie de basedow, l'incidence de la maladie varie entre 46-70 ans

Nos résultats confirment que la maladie de basedow est la cause la plus fréquente des pathologies hyperthyroïdiennes, elle affecte plutôt les femmes âgées.

Mots clef : TSH, T3, FT4, maladie de basedow, hyperthyroïdie, nodule toxique.

## Summary

The thyroid is a small gland located at the base of the neck the hormones that they synthesize it, are the T3 and T4, act on the organism by stimulating different metabolisms.

Much pathology modifies this hormonal synthesis, disrupting several functions of the organism.

In cases of hyperthyroidism the gland produces too many hormones all the functions of the organism accelerate.

Graves' disease is an auto immune disease of the thyroid. The affected person produces abnormal antibodies to the follicular cells of the thyroid.

We studied the dosage of the pituitary hormone TSH as well as the free thyroid hormone T4 in 25 patients with thyroid pathology at the CHU of Constantine service endocrinology between 1 March and the end of May 2017 in order to confirm the Diagnosis and the intensity of hyperthyroidism before the introduction of therapeutics.

The results show that TSH levels are lower than the the norm Which is refer to perform this assay; Then in the second intention we have done the assay of the free T4,It has high rates in both sexes, 40% of patients have baseline disease, 40% of a toxic multi-nodular goiter and 20% have toxic nodules.

Our results also indicate a large female predominance in Graves' disease, the incidence of the disease varies between 46-70 years

Our findings confirm that Graves' disease is the most common cause of hyperthyroid disease, who affects much older women.

الغدة الدرقية هي غدة صغيرة متواجدة على مستوى أسفل الرقبة، الهرمونات التي تفرزها هي: الثيروكسين (T4) وثالث يود الثيرونين (T3)، التي تؤثر على الجسم وتحفز عمليات الأيض المختلفة.

تؤثر العديد من الأمراض على هذه الإفرازات الهرمونية، والتي يمكن بدورها أن تعطل العديد من وظائف الجسم.

في حالة فرط نشاط الدرقية تنتج الغدة كمية كبيرة من الهرمونات ما يؤدي الى تسريع جميع وظائف الجسم.

داء جريفز هو أحد أمراض المناعة الذاتية التي تصيب الغدة الدرقية. يقوم جسم الشخص بإنتاج أجسام مضادة غير طبيعية ضد الخلايا الجرابية للغدة الدرقية.

درسنا تركيز الهرمون المنشط للدرقية (TSH) وكذا الهرمون الدرقي الثيروكسي (T4) الحر لدى 25 مريضا يعانون من امراض الغدة الدرقية على مستوى المركز الاستشفائي الجامعي بقسنطينة، مصلحة علم الغدد، بين 01 مارس الى غاية نهاية شهر ماي 2017، بهدف تأكيد التشخيص، وتحديد شدة امراض الغدة الدرقية قبل بداية العلاج.

أظهرت النتيجة ان كمية الهرمون المنشط للدرقية (TSH) اقل من القيمة المعيارية المحددة للشروع في هذا الجرعات، وفي محاولة ثانية طبقنا جرعات من الثيروكسين (T4) الحر، بينت هذه الدراسة كميات مرتفعة لدى الجنسين. يعاني 40% من داء جريفز، ويعاني 40 % من تضخم الغدة الدرقية متعدد-عقيدية سام، بينما يعاني 20% من عقيدات سامة.

تشير نتائجنا السائدة إلى أن داء جريفز، ويتراوح سن المصابين بين 46 و 70 عاما.

تؤكد نتائجنا أن داء جريفز هو السبب الأكثر شيوعا لمرض زيادة نشاط الغدة، ويؤثر بصفة أكبر على النساء المسنات.

## Bibliographies

- 1- Boutron-Ruault MC., et al., Maladies thyroïdienne dans la cohorte SU-VI-MAX.in VS(2009).
- 2- WEMEAU JL, CARDOT BAUTERS C., D' HERBOMEZ-BOIDEN M., PERIMENIS C, CEPHISE VELAYODOUM FL. Hyperthyroïdie. In : EMC, Endocrinologie, Nutrition, Paris: Elsevier Masson ; 2006.
- 3- Leenhardt L,Ménégaux F,Franc B,Hoang C,Salem S,Bernier MO,Dupasquier-Fédiaevsky L, Le Marois E,Rouxel A ,chigot JP .chérié –challine L,Aurengo A. Cancers de la thyroïde .EMC (Elsevier Masson SAS) Endocrinologie –Nutrition ,2005,10-008-A-50.
- 4- Hoftijzer H.Heemstra KA,morreau H.et al.Beneficial effects of sorafenib on tumor progression .but not on radioiodine uptake,in patients with differentiated thyroid carcinoma.Eur J Endocrinol 2009 ;161 :923-31.
- 5- Lehardt L.Borson Chazot F.Cancers thyroïdiens de souche folliculaire: actualités sur la prise en charge en 2011 .Méd Clin Endocrin diabète 2011 ;50 ;12-20.
- 6- Kongo,T.,S.Ezzat et al,Pathogenetic mechanisms in thyroïde follicular-cell neoplasia .Nat Rev,2006.6 :292-306.
- 7- M ,Zhang Y ,Sen K, et al.Long term treatment of Cushing's disease with pasireotide (SOM 230) ;Results from a phase II extensions study.Endocrine abstracts 2010 ;22 :P640.
- 8- Nikiforov YE ,Nikiforova MN.Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer . Nat Rev endocrinol 2011 ;7 :569-80.
- 9- Schlumberger,M.,papillary and follicular thyroïde carcinoma.Annals of Endocrinology ,2007.68 :120-128.
- 10- SINOvel molecular targeted therapies for refractory thyroid cancer .Mod pathol2011 ;24 :S44-52.
- 11- Schlumberger,M.,Papillary and follicular thyroid carcinoma.Annals of Endocrinology ,2007.68 :120-128



- 12- Kongo,T.,S.Ezzat et al,pathogenetic mechanisms in thyroid follicular –cell neoplasia.Nat Rev,2006.6 :292-306.
- 13- Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, et al. phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancers .j Clin oncol 2009 ;27 :1675-84.
- 14- Lam ET Ringel MD ,Kloos RT,et al,phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer.J.Clin Oncol 2010 ;28 ;2323-30.
- 15- Ahmed M,Barbachano Y,Riddell A, et al .Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer : A phase II study in a UK based population .Eur J Endocrinol 2011 ;165 ;315-22.
- 16- Xing .BRAF mutation in thyroid cancer ,Endocr relat cancer .2005 .12(12) :245-62.
- 17- Sanders J, Jeffreys J, Evans M, Premawardhana LDKE, Depraetere H, Richards T, et al. Human monoclonal thyroid stimulating autoantibody. Lancet 2003 ; 362 : 126
- 18- Castro P, Rebocho AP, Soares RJ, et al. PAX8-PPARgamma rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(1):213-20.
- 19- Castro P, Rebocho AP, Soares RJ, et al. PAX8-PPARgamma rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(1):213-20.
- 20- Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(5):2318-26.
- 21- Kebebew E, Clark OH. Medullary thyroid cancer. Curr Treat Options Oncol 2000;1(4):359-67.
- 22- Walter MA, Benz MR, Hildebrandt IJ, Laing RE, Hartung V, Damoiseaux RD, Bockisch A, Phelps ME, Czernin J, Weber WA. Metabolic imaging allows early prediction of response to vandetanib. J Nucl Med 2011. 52(2):231-40.
- 23- Kebebew E, Clark OH. Medullary thyroid cancer. Curr Treat Options Oncol 2000;1(4):359-67.
-

- 24- Roman S, Mehta P, Sosa JA. Medullary thyroid cancer: early detection and novel treatments. *Curr Opin Oncol* 2009;21(1):5-10.
- 25- Cakir M, Grossman AB. Medullary thyroid cancer: molecular biology and novel molecular therapies. *Neuroendocrinology* 2009;90(4):323-48.
- 26- Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Non toxic goiter and thyroid neoplasia. In: Larsen RP, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams' Textbook of Endocrinology*. 10th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2003. p. 457–90.
- 27- Algeciras-Schimmich A, Preissner CM, Theobald JP, Finseth MS, Grebe SK. . Procalcitonin: a marker for the diagnosis 2009.
- 28- Zaydfudim V, Fevrier ID, Griffin MR et al The impact of lymph node involment on survival in patients with paillary and follicular thyroid carcinomas. *Surgery* . (2008) 144: 1070-8.
- 29- FRIESEMA EC, JANSEN J, JACHTENBERG JW, VISSER WE, KESTER MH, VISSER TJ. Effective cellular uptake and efflux of thyroid hormone by human monocarboxylate transporter 10. *Mol Endocrinol*. 2008 ; 22 (6) : 1357-69.
- 30- DEBOER MD, LAFRANCHI S. Differential presentation for children with auto-immune thyroiditis discovered because of symptoms or screening. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008 ; 21 : 753-62.
- 31- Docteur Olivier CHABRE. Cancers de la thyroïde. *Corpus Médical– Faculté de Médecine de Grenoble*. Avril 2003. P5
- 32- Sassolas G, Haldi-Nezzari Z, Remontet L et Thyroid cancer: is the incidence rise aboting. *Eur J Endocrinol* . (2009) 160: 71-9.
- 33- Hay ID, Mutchinson ME, Gonzalez-Losada T et al. Papillary thyroid micro carcinoma: a study of 900 cases observed in a 60 year period. *Surgery* (2008) 144: 980-8
- 34- Guillaume granier. these. etude de l'expression des recepteurs de l'acide retinoique et de retinoide x dans les carcinomes thyroïdiens. etude anatomo-clinique de 59 cas. universite henri poincare, nancy I. le 11 octobre 2002.p34.

35- AACE Thyroid Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Endocrine Practice*, 2002, 8 : 457-469.

36- Normand Blanchard H., *Prise en charge actuelle de l'hyperthyroïdie en France*, thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de Lille 2, 2009.

37- Wémeau JL., *Les maladies de la thyroïde*, Elsevier Masson Paris (2010), 186 pages.

38- B. Conte-Devolx, J.F. Henry, O. Mundler, P. Jaquet, T. Brue, P. Carayon, C. De Micco .  
Goitres et nodules thyroïdiens (241) Janvier 2006 page1.

39- Salvatore, G.,R. Giannini,P. Faviana,A. Caleo,I. Migliaccio,J. A. Fagin,Y. E. Nikiforov,G. Troncone, L. Palombini,F. Basolo andM. Santoro "Analysis of BRAF point mutation and RET/PTC rearrangement refines the fine-needle aspiration diagnosis of papillary thyroid carcinoma." *J Clin Endocrinol Metab* (2004). 89(10): 5175-80.

40- stefaan j.berge ,von lindern j.j .appel t,braumann b.nederhagen b.diagnosis and management of cervical teratomas.*british journal of oral ans maxillofacial surgery* (2004) 42 ,41.

41- WEETMAN AP. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2000 ; 343 : 1236-48.

42- COOPER DS. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2003 ; 362 : 459-68.

43- WÉMEAU JL, CARDOT-BAUTERS C, D'HERBOMEZ-BOIDEIN M, PÉRIMENIS P, CÉPHISE-VELAYOUDOM F. Hyperthyroïdie. In : EMC, Endocrinologie-Nutrition. Paris : Elsevier- Masson ; 2006.

44- BARTANELA L, BALDESCHI L, DICKINSON A, ECKSTEIN A, KENDALL-TAYLOR P, MARCOCCI C, et al. ; Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol*. 2008 ; 158 : 273-85.

45- KHOO TK, BAHN RS. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy : the role of auto-antibodies. *Thyroid*. 2007 ; 17 : 1013-8.

46- MEANS JH. Hyperophthalmopathic Graves' disease. *Ann Internal Med*. 1945 ; 23 : 779-87.

- 47- LUDGATE M, CRISP M, LANE C, COSTAGLIOLA S, VASSART G,  
WEETMAN A. The TSH receptor in thyroid eye disease. *Thyroid*. 1998 ; 8 : 411-3.
- 48- BARTLEY GB, FATOURECHI V, KADRMAS EF, JACOBSEN SJ, ILSTRUP, DM,  
GARRITY JA. The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol*. 1995 ; 120 : 511-7.
- 49- KENDALL-TAYLOR P, PERROS P. Clinical presentation of thyroid associated  
ophthalmopathy. *Thyroid*. 1998 ; 8 : 427-8.
- 50- TELLEZ M, COOPER J, EDMONDS C. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette  
smoking and ethnic origin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992 ; 36 : 494-7.
- 51- SHINE B, FELS P, EDWARDS OM, WEETMAN AP. Association between Graves'  
ophthalmopathy and smoking. *Lancet*. 1990 ; 1 : 1261-3.
- 52- BARTANELA L, MARCOCCI C, BOGAZZI F, MANETTI L, TANDA ML,  
DELL'UNTO E. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves'  
ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1998 ; 338 : 73-8.
- 53- WIERSINGA WM, GERDING MN, PRUMMEL MF, KRENNING EP.  
Octreotide scintigraphy in thyroid and orbital Graves' disease. *Thyroid*. 1998 ; 8 : 433-6.
- 54- OSMAN F, FRANKLYN JA, HOLDER RL, SHEPPARD MC, GAMMAGE MD.  
Cardiovascular manifestations of  
hyperthyroidism before and after antithyroid therapy : a matched-case control study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 ; 49 : 71-81.
- 55- FATOURECHI V, BARTLEY GB, EGHBALI-FATOURECHI GZ,  
POWELL CC, AHMED DD, GARRITY JA. Graves' dermopathy and acropachy are markers  
of severe Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2003 ; 13 : 1141-4.
- 56- FATOURECHI V. Pretibial myxoedema : pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2005 ; 6 : 295-309.
- 57- WÉMEAU JL, CARDOT-BAUTERS C, D'HERBOMEZ-BOIDEIN M,

PÉRIMENIS P, CÉPHISE-VELAYOUDOM F. Hyperthyroïdie. In : EMC, Endocrinologie-Nutrition. Paris : Elsevier- Masson ; 2006.

58- PROUST-LEMOINE E, VANTYGHM MC, BAUTERS C, NOCAUDIE M, WÉMEAU JL. Acropachye et dermopathie basedowiennes sévères : trois observations. Press Med. 2005 ; 34 : 367-70.

59- VAGUE J, ANGELETTI S. La paralysie périodique thyrotoxique, sa place nosographique. Ann Endocrinol. 1982 ; 43 : 23-40.

60- KAHALY G. Graves' disease and the mitral valve prolapsus. J Am Med Ass. 1987 ; 257 : 22.

61- COOPER DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med. 2005 ; 352 : 905-17.

62- WÉMEAU JL, CARNAILLE B, MARCHANDISE X. Traitement des hyperthyroïdies. In : EMC Endocrinologie-Nutrition. Paris : Elsevier-Masson ; 2007. p. 10-003-A-40.

63- TÖRRING O, TALLSTEDT L, WALLIN G, LUNDELL G, LJUNGGREN JG, TAUBE A, et al. Graves' hyperthyroidism : treatment with antithyroid drugs, surgery, or radio-iodine- a prospective randomized study. Thyroid Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 1996 ; 81 : 2986-93.

64- BRENT GA. Graves' disease. N Engl J Med. 2008 ; 358 : 2594-605.

65- PERROS P, KENDALL-TAYLOR P, NEOH C, FREWIN S, DICKINSON J.

A prospective study of the effect of radio-iodine therapy for hyperthyroidism with minimally active Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2005 ; 90 : 5321-3.

66- ALIMOGLU O, AKDAG M, SAHIN M, KORKUT C, OKAN I, KURTULMUS N. Comparison of surgical techniques for treatment of benign toxic multinodular goiter. World J Surg. 2005; 29 : 921-4

67- PANZER C, BEAZLEY R, BRAVERMAN L. Rapid preoperative preparation for severe hyperthyroid Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 2004 ; 89 : 2142-4.

68- RUNDLE FF. Eye signs of Graves' disease. In : Pitt- Rivers TW, editor. The Thyroid. Washington DC : Butterworths and Co ; 1964. p. 171-97.

- 69- ORGIAZZI J. Manifestations extrathyroïdiennes de la maladie de Basedow. In : Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL, editors. La thyroïde, des concepts à la pratique clinique. Paris : Elsevier ; 2001. p. 399-406.
- 70- TONACCHERA M, AGRETTI P, CHIOVATO L, ROSELLINI V, CECCARINI G, PERRI A, et al. Activating thyrotropin receptor mutations are present in nonadenomatous hyperfunctioning nodules of toxic or autonomous multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 ; 85 : 2270-4.
- 71- RODIEN P, BRÉMONT C, SANSON ML, PARMA J, VAN SANDE J, COSTAGLIOLA S, et al. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N Engl J Med.* 1998 ; 339 : 1823-6.
- 72- DUPREZ L, PARMA J, VAN SANDE J, ALLGEIER A, LECLÈRE J, SCHVARTZ C, et al. Germline mutations in the thyrotropin receptor gene cause non–auto-immune autosomal dominant hyperthyroidism. *Nat Genet.* 1994 ; 7 : 396-401.
- 73- Department of Cardiology, Swiss Cardiovascular Center Bern, Bern University Hospital, Bern, Switzerland.
- 74- *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 May 5. doi: 10.1210/jc.2017-00294
- 75- García-Renedo RJ, Carranza-Bencano A, Leal-Gómez R, Cámara-Arrigunaga F. *Acta Ortop Mex.* 2016 Nov-Dec;30(6):284-290. Spanish.
- 76- Wang W, Zheng HN, Wang Q, Han YX, Ye QG, Wen CY. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2017 May 20;37(5):683-686. Chinese.
- 77- *Toxicol Pharmacol.* 2017 May 4;53:133-144. doi: 10.1016/j.etap.2017.05.002.
- 78- Mehran L, Amouzegar A, Rahimabad PK, Tohidi M, Tahmasebinejad Z, Azizi F. *Horm Metab RES.* 2017 Mar;49(3):192-200. dois: 10.1055/s-0042-117279. Pub 2017 Mar 28.