

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S
F A C U L T E D E M E D E C I N E

ANNEE 1990

THESE N° 53

CONSIDERATIONS SUR LA THERAPEUTIQUE MEDICALE DE LA
MALADIE DE BASEDOW PAR ANTI-THYROIDIENS DE SYNTHESE.
A PROPOS DE 68 OBSERVATIONS.

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 26 Juin 1990

PAR

Eric HERVE DE BEAULIEU

né le 9 Avril 1961 à EXCIDEUIL (Dordogne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur LAUBIE..... - Président
Madame le Professeur ARCHAMBEAUD..... - Juge
Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT..... - Juge
Monsieur le Professeur VANDROUX..... - Juge

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E M E D E C I N E

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophthalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale car- diologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie

LIOZON Frédéric	Clinique médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrolo- gie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES
ADMINISTRATIFS

CELS René

A Monsieur le Professeur LAUBIE

- Professeur des universités d'endocrinologie et
maladies métaboliques
- Médecin des Hôpitaux
- Chef de service

Vous nous avez fait le grand honneur de diriger ce travail qui, sans vous, n'aurait pu être mené à bien.

Veillez y trouver l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

Aux membres du Jury

Madame le Professeur ARCHAMBEAUD

- Professeur des universités de médecine interne
- Médecin des Hôpitaux

avec notre profond respect

Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT

- Professeur des universités de néphrologie
- Médecin des Hôpitaux
- Chef de service

avec notre profond respect

Monsieur le Professeur VANDROUX

- Professeur des universités de biophysique
- Biologiste des Hôpitaux
- Chef de service

avec notre profond respect

A mes parents

A ma femme

PLAN

PLAN

- I INTRODUCTION

- II LES ANTI-THYROIDIENS DE SYNTHÈSE
 - A - INTRODUCTION ET PRÉSENTATION DES ANTI-THYROIDIENS DE SYNTHÈSE (ATS)
 - B - PHARMACOCINÉTIQUE
 - C - MÉCANISME D'ACTION
 - D - EFFETS SECONDAIRES DES ATS
 - E - INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- III LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BASEDOW
 - A - INTRODUCTION
 - B - LE TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE
 - C - THÉRAPEUTIQUE COMPLÉMENTAIRE DE CONTRÔLE DÉFINITIF DE LA MALADIE
 - D - LE TRAITEMENT DE LA FORME GRAVE : LA CRISE THYROTOXICOSIQUE
 - E - STRATÉGIE ET SCHEMA THÉRAPEUTIQUES

- IV ÉTUDE ANALYTIQUE
 - A - LE CHOIX DES DOSSIERS
 - B - RESULTATS ET COMMENTAIRES

- V ASPECTS PROSPECTIFS DU TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BASEDOW
 - A - AMÉLIORATION DU PRONOSTIC DE LA MALADIE DE BASEDOW EN FONCTION DE LA POSOLOGIE DES ATS
 - B - INTÉRÊT DU DOSAGE DES ANTICORPS THYRO-STIMULANTS

- C - INTERET DU SYSTEME HLA
- D - INTERET DE LA MESURE DE LA CAPTATION THYROIDIENNE PRECOCE
- E - VALEUR PRONOSTIQUE DE L'AGE, DU SEXE, DE L'EXOPHTALMIE, ET DES ANTECEDENTS FAMILIAUX
- F - VALEUR PRONOSTIQUE DU GOITRE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC D'HYPERTHYROIDIE
- G - INTERET DU TAUX D'HORMONES THYROIDIENNES CIRCULANTES

VI CONCLUSION

VII BIBLIOGRAPHIE

VIII LEXIQUE

IX TABLE DES MATIERES

I INTRODUCTION

I INTRODUCTION

La première description de l'hyperthyroïdie est due à Parry en 1825, description rapidement suivie de celle de Graves en 1835 et de Von Basedow en 1840. Ces deux derniers ont donné leur nom à la maladie, le premier dans la littérature anglo-américaine, le second dans le reste de l'Europe.

Il a fallu attendre le début des années 40 pour que les anti-thyroïdien de synthèse (ATS) soient découverts de façon fortuite. Depuis cette époque ils sont largement utilisés avec aussi d'autres thérapeutiques : chirurgie et irathérapie.

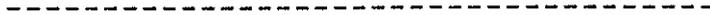
Avec le recul, les effets secondaires des ATS sont devenus moins fréquents et moins graves, mais à l'issue du traitement, de nombreux malades présentent des rechutes à plus ou moins long terme.

Nous rappellerons tout d'abord les caractéristiques principales des anti-thyroïdiens de synthèse ainsi que les diverses thérapeutiques de l'hyperthyroïdie Basedowienne.

Dans un deuxième temps nous exposerons les résultats de notre étude rétrospective ainsi que les commentaires qui en découlent après comparaison avec la littérature.

Nous pourrons ainsi envisager alors quelques aspects prospectifs de la thérapeutique de la maladie de Basedow.

II LES ANTI-THYROIDIENS DE SYNTHESE



II LES ANTI-THYROIDIENS DE SYNTHÈSE :

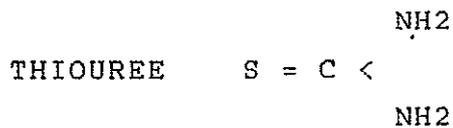
A - INTRODUCTION ET PRÉSENTATION DES ANTI-THYROIDIENS DE SYNTHÈSE (ATS):

Les ATS tirent leur origine en 1941 de la découverte fortuite par deux groupes de chercheurs de l'action goitrigène de deux composés:

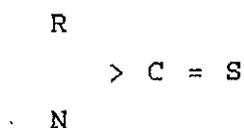
-la sulfaguanidine dont Mac Kenzie étudiait les effets antibiotiques sur la flore intestinale de rats.

-et le phénylthiocarbamide utilisé par Richter et Clisby dans des expériences de préférence de saveur chez les rats (18).

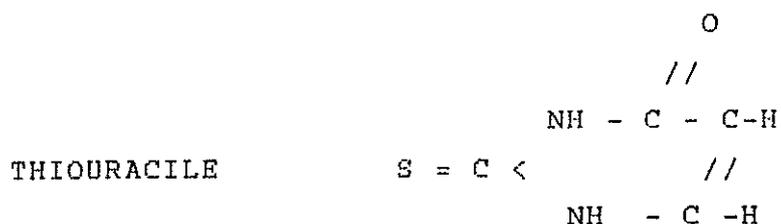
En 1943, Mac Kenzie et Astwood montraient que l'action goitrigène de ces composés était due à un principe actif commun, la thiourée, qui inhibe la synthèse des hormones thyroïdiennes:



Par la suite, Astwood testa l'activité antithyroïdienne de plus de 200 composés contenant le groupe thiocarbamide:



Le thiouracile (TU) fut le premier ATS à être largement utilisé à partir de 1943. En raison de son taux élevé d'effets secondaires (surtout hématologiques), il fut abandonné dès 1948.



Des modifications structurales successives du thiouracile, sont nées des substances plus puissantes et moins toxiques:

- Méthyl et propyl thiouracile : MTU et PTU.
- Méthimazole : MM. Tapazole
 Favistan
 Mercazole
- Carbimazole : CBZ Néo-mercazole (40)

Actuellement, on dispose en France de :

```

=====
( Nom      : DCI      : classification: Présen- : Labo- )
( commercial :      : chimique      : tation  : ratoire )
(-----:-----:-----:-----:-----)
(          :          :          :          :          )
( Basedene® : Benzylthio- : Dérivé thioura- : Comprimés : Théra- )
(          : uracile   : cile          : 25 mg     : plix   )
(          :          :          :          :          )
(          :          :          :          :          )
( Propylthio- : Propylthio- : "          : Comprimés : Pharmacie )
( uracile    : uracile    :          : 50 mg     : centrale )
( (PTU)      :          :          :          : des     )
(          :          :          :          : hopitaux )
(          :          :          :          :          )
( Néomercazo- : Carbimazole : Mercapto-    : Comprimés : Nicholas )
( le        :          : imidazole   : 5 mg     :          )
=====

```

B - PHARMACOCINETIQUE :

Les ATS sont rapidement métabolisés chez l'homme (50). On commence à les détecter dans le sang 20 à 30 minutes après une prise orale, mais ils ne sont plus dosables au bout de 8 heures. Leur demi-vie est donc courte : entre 2 et 6 heures. Elle est néanmoins un peu plus longue pour le carbimazole que pour le PTU.

Les dérivés du thiouracile exercent leur action anti-thyroïdienne sans subir de transformations chimiques importantes. En revanche, le carbimazole doit être bioactivé par déméthylation préalable en méthimazole. Cette hydrolyse se produit très rapidement après l'absorption digestive, dans le sang et possiblement aussi dans le foie et le tissu intestinal. Les thionamides diffusent vite dans les tissus, mais elles ont la particularité de se concentrer dans la thyroïde, lieu même de leur action.

L'accumulation intra glandulaire des ATS explique la persistance de leur action plusieurs semaines après l'arrêt d'un traitement au long cours.

Le délai d'efficacité des ATS est différé : environ deux à trois semaines.

Les ATS traversent le placenta (ils peuvent donc bloquer l'hormono-synthèse thyroïdienne foetale) et passent dans le lait. Ils sont finalement catabolisés dans le foie et la thyroïde, puis éliminés par les reins.

Caractéristiques pharmacocinétiques principales du propylthiouracile (PTU) et du méthimazole (MMI), d'après Kampmann (26) et Cooper (14) :

```

=====
(                               : PTU      : MMI      )
(-----:-----:-----)
(Biodisponibilité après administration:      :      )
( orale (%).                    : 85      : 81      )
(                               :      :      )
(Délai d'obtention de la concentration:      :      )
( plasmatique maximale (heures) : 1       : 0,5 - 3 )
(                               :      :      )
(Volume de distribution (litres)   : 28      : 42      )
(                               :      :      )
(Liaison aux protéines sériques (%) : 80      : 0       )
(                               :      :      )
(Demi-vie (min)                   : 40 - 120: 3 - 5   )
(                               :      :      )
(Passage trans-placentaire        : faible  : élevé 3 )
(                               :      : fois + )
(Concentration sérique foetale     :0,27-0,35: 0,72-1,09)
(Concentration sérique maternelle  :      :      )
(                               :      :      )
(Excrétion dans le lait           : faible  : élevée )
(                               :      :      )
(Métabolisme de la drogue si:     :      :      )
( insuffisance hépatique           : diminué : diminué )
( insuffisance rénale              : diminué : diminué )
=====

```

C - MECANISME D'ACTION :

On distinguera l'effet anti-thyroïdien et l'effet immunosuppresseur (50).

1 - L'effet anti-thyroïdien :

Les thionamides ont pour rôle essentiel de s'opposer à l'action de la peroxidase thyroïdienne (17). Cette enzyme catalyse les étapes de l'hormonosynthèse impliquées dans l'organification de l'iode.

Le mode d'action des thionamides sur la peroxydase est imparfaitement connu, mais il semble faire appel à deux mécanismes principaux :

- à faible concentration, elles entrent en compétition avec la tyrosine vis-à-vis de la peroxidase.
- à forte concentration, elles s'opposent à l'oxydation et à l'activation de l'iode, en inhibant la formation du complexe peroxydase-iode.

Les thionamides n'empêchent pas la libération des iodothyronines déjà formées et stockées dans la colloïde. Les ATS ne suppriment pas la captation des iodures par la thyroïde.

Par ailleurs, certains ATS interfèrent avec le processus de désiodation :

- Le carbimazole inhibe la desiodase intrathyroïdienne
- Le PTU modifie la désiodation extrathyroïdienne de la T4. Au niveau du foie et du rein, il diminue l'activation de T4 en T3 et augmente simultanément la formation de T3 inverse inactive.

2 - L'effet immunosuppresseur :

Les ATS auraient également un rôle étiopathogénique en normalisant les désordres immunitaires responsables de l'hyperthyroïdie (29).

Les mécanismes cellulaires à l'origine du dérèglement immunologique ne sont pas parfaitement connus : il pourrait s'agir d'un déficit fonctionnel des lymphocytes T suppresseurs.

L'action immunosuppressive du carbimazole et du propylthiouracile est suggérée par la constatation, chez les Basedowiens traités, d'une baisse du taux des auto-anticorps circulants. Il existe également une réduction de l'infiltrat lymphoïde de la thyroïde après plusieurs mois de traitement.

D - EFFETS SECONDAIRES DES ATS :

Les incidents secondaires engendrés par les thionamides s'observent dans 5 à 10 % des cas (9,14,34,48,57). Ils sont presque tous de nature allergique, et le plus souvent ne disparaissent pas si on change de produit, compte-tenu de la parenté chimique des molécules utilisées (50).

Les femmes sont plus touchées que les hommes, probablement parce que l'hyperthyroïdie est plus fréquente dans ce sexe.

Ces effets toxiques peuvent survenir à n'importe quel âge de la vie, à toute posologie, lors de la première exposition au produit ou lors d'un $n^{\text{ième}}$ traitement, à tout moment du traitement, de quelques jours (45) à plusieurs

années (11,22,56) suivant le début du traitement (58); mais c'est durant les deux premiers mois que la majorité des effets secondaires apparaît (9,52).

Il n'a pas été montré de corrélation nette entre la dose utilisée et la fréquence de survenue des effets secondaires (43,52).

1 - Réactions hématologiques :

a) Leucopénie transitoire et bénigne :

Définie par un chiffre de leucocytes inférieur à 4 000 / mm³, avec neutropénie relative.

Elle passe souvent inaperçue et n'annonce pas l'agranulocytose (14).

Elle ne s'accompagne pas d'infection et ne nécessite pas l'interruption du traitement (18).

b) Agranulocytose et neutropénie sévère :

C'est le risque majeur. Elles sont définies par un nombre de polynucléaires neutrophiles inférieur respectivement à 250 / mm³, et 1 500 / mm³.

Le pourcentage moyen de survenue est de 0,5 % (18). A noter qu'aucun décès n'a été rapporté avec le méthimazole ou le propylthiouracile depuis 1956 (16). Une fois le traitement arrêté, les neutrophiles réapparaissent progressivement dans le sang périphérique, dans un délai de quelques jours à trois semaines.

L'éventualité d'une réaction croisée doit, devant la survenue d'une agranulocytose, faire éviter la substitution d'un ATS par un autre. Bien que la littérature ne rapporte que trois cas de récurrence d'agranulocytose après remplacement d'un thionamide par un autre (5,12).

Le mécanisme n'est pas parfaitement connu, un phénomène auto-immun semble prédominant (16,55).

La prévention de l'agranulocytose est difficile (18). Il conviendra de surveiller régulièrement la NFS en début de traitement. Le patient devra arrêter le traitement en cas de symptômes évocateurs (fièvre, angine...). On évitera également la prescription de médicaments toxiques pour la lignée blanche (chloramphénicol, noramidopyrine, sulfamides, hydantoïnes...).

c) Aplasie médullaire :

Dix cas décrits entre 1954 et 1988.

Le mécanisme auto-immun est probable. L'arrêt de l'ATS semble être le seul traitement efficace (18,39).

d) On a également décrit quelques cas de :

- Anémie sans pancytopenie
- Thrombopénie sans pancytopenie
- Coagulation intravasculaire disséminée
- Splénomégalie
- Hypoprothrombinémies

2 - Réactions cutanées :

Ce sont les plus fréquentes.

Urticaire le plus souvent, rash, prurit, oedème des membres inférieurs, et dermatoses non spécifiques.

Fréquemment, le rash est associé à de la fièvre, des arthralgies, une leucopénie en l'absence de toute infection (9,33,46,52,58).

Le remplacement de l'ATS peut être bénéfique, mais il existe des réactions croisées dans 50 % des cas. Ces réactions disparaissent souvent spontanément ou avec des anti-histaminiques, malgré la poursuite du même traitement (14,18).

On a décrit également un cas d'érythème noueux (27) après prise de PTU, et un cas de syndrome de Lyell après traitement par carbimazole (33).

3 - Les incidents digestifs :

Ils sont généralement mineurs (épigastralgies, nausées, vomissements), mais peuvent accompagner une hépatite choléstatique ou cytolytique (18,50).

Biologiquement, on signale surtout une élévation de la bilirubine, des transaminases, des phosphatases alcalines, de la LDH, et parfois une diminution du TP. Les ATS sont donc contre-indiqués chez l'insuffisant hépatique.

L'arrêt de l'ATS suffit à enrayer l'évolution de l'hépatite.

4 - Problèmes périnataux :

- Aucun effet tératogène du PTU n'a été rapporté (14). Par contre, onze cas d'association entre l'utilisation maternelle de méthimazole et la survenue de défauts congénitaux du scalp ont été décrits (38).

- Les ATS traversent le placenta et peuvent bloquer l'hormonosynthèse foetale et induire la formation de goitre avec ou sans hypothyroïdie. Les hypothyroïdies imputables aux ATS sont exceptionnelles.

- Pendant longtemps, les ATS, du fait du passage dans le lait, furent contre-indiqués chez la femme allaitant. Depuis 1980, des études ont permis de revoir cette attitude (15). On admet maintenant que les ATS sont dépourvus d'incidents graves pour l'enfant, à condition d'éviter l'hypothyroïdie maternelle (8).

TABLEAU RESUMANT LES REACTIONS SECONDAIRES AUX ATS :
(14,18,26,44,48,53,57,58)

. Rash	:	. Agranulocytose
. Urticaire	:	. Anémie
. Syndrome de Lyell	:	. Thrombopénie
. Erythème noueux	:	. Aplasie médullaire
. Céphalées	:	. Hypoprothrombinémie
. Rhinite, conjonctivite	:	. CIVD
. Manifestations gastro-intestinales	:	. Hépatite toxique
. Fièvre	:	. Pneumonie interstitielle diffuse
. Arthralgies, myalgies	:	. Polyarthrite rhumatoïde
. Oedème périarticulaire	:	. Syndrome lupique
. Névrite ; hypoacousie	:	. Périartérite noueuse
. Psychose toxique	:	. Vascularite allergique
. Lymphadénopathies	:	. Syndrome néphrotique
. Hypertrophie des glandes salivaires	:	. Anticorps circulants anti-insuline
. Perte du goût et / ou de l'odorat	:	. et anti-glucagon . Hypocalcémie
. Dépigmentation des cheveux	:	
. Splénomégalie	:	
. Leucopénie avec neutropénie	:	

E - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

Potentialisation de l'action des ATS en cas d'association avec les sulfamides hypoglycémifiants, les hydantoïnes, l'iode et les iodures.

III LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BASEDOW :

III LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BASEDOW :

A - INTRODUCTION :

La finalité du traitement est de rétablir la normalité de la fonction thyroïdienne (4). Pour cela, il existe deux stratégies thérapeutiques différentes : on peut choisir d'emblée un traitement par ATS au long cours sans adjonction de traitement radical, ou décider de principe une thérapeutique complémentaire par chirurgie ou iode radioactif après obtention de l'euthyroïdie.

Cette deuxième éventualité se réalisera aussi dans un certain nombre de cas où ce n'était pas prévu au début, mais où l'évolution l'imposera.

B - LE TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE :

1 - Le traitement à visée anti-thyroïdienne, c'est à dire les ATS :

On peut utiliser le PTU, le Néo-mercazole, ou le Basedene[®]. Ce choix dépend surtout de l'habitude du prescripteur.

Les doses de départ :	Basedene [®]	-> 150 à 200 mg par jour
	Carbimazole	-> 30 à 60 mg par jour
	PTU	-> 300 à 600 mg par jour

en trois ou quatre prises quotidiennes (41,43,49).

Le délai d'efficacité est de quinze jours environ. La posologie est progressivement décroissante à partir du troisième mois si l'évolution est favorable. La dose d'entretien est de 10 à 20 mg par jour pour le carbimazole (4,7,50).

La surveillance est clinique (rythme cardiaque, volume thyroïdien et signes d'hypercatabolisme), mais aussi biologique (T4 libre, TSH hypersensible et NFS).

En différé du début de la prescription d'ATS, mais parallèlement à elle, on peut mettre en place une substitution hormonale thyroïdienne afin de corriger l'hypothyroïdie, ou de la prévenir dès le quatrième mois.

2 - Traitement non exclusivement à visée antithyroïdienne :

a) Les β bloqueurs (41,42,47) :

Le propranolol fut le premier utilisé, et il reste encore très prescrit. La dose habituelle est de 20 mg trois fois par jour.

La posologie évoluera en fonction de la fréquence cardiaque et de la symptomatologie hyperthyroïdienne. On pourra interrompre la prescription vers le quatrième mois.

RAPPEL des contre-indications des β bloqueurs :

- . Asthme
- . Insuffisance cardiaque congestive non contrôlée
- . Blocs auriculo-ventriculaires de haut degré non appareillés
- . Bradycardie importante
- . Maladie de Raynaud

b) Les neuro-sédatifs et / ou anxiolytiques :

- . Dérivés du phénobarbital
- . Benzodiazépines
- . Atarax

La prescription se fait à la demande, au libre choix du praticien.

c) En complément du traitement pharmacologique,

il est préférable de mettre le patient en semi-repos, avec arrêt des occupations professionnelles, et diminution des activités socio-familiales durant la phase aiguë.

3 - Commentaires à propos du traitement pharmacologique (4,21) :

- C'est le traitement médical par excellence qui peut être poursuivi ainsi de 12 à 24 mois. Il est utile aussi à la préparation de la thyroïde en vue d'un traitement radical définitif.

Employé seul au long cours, il paraît particulièrement indiqué :

- . en cas d'absence de goitre, ou si celui-ci est de faible volume.
- . si la thyrotoxicose n'est pas d'évolution grave et rapide.
- . si les anticorps anti-TSH récepteurs sont fortement augmentés.
- . si le patient est jeune.

- L'avantage essentiel de ce choix thérapeutique est qu'il n'entraîne pas de destruction de parenchyme thyroïdien. Il n'y a donc pas de risque d'hypothyroïdie définitive. Cet effet s'explique très probablement par une action anti-immunitaire.

- Inconvénients :

Il s'agit d'un traitement de longue durée qui nécessite une régularité de prise des médicaments. Si l'on pense ne pas pouvoir obtenir une telle discipline du patient, il est préférable de s'orienter vers un autre choix thérapeutique.

Ce traitement ne permet pas de contrôler parfaitement toutes les hyperthyroïdies. Il existe un pourcentage non négligeable de reprise évolutive ou de rechute de la maladie.

Les ATS ne sont pas dépourvus d'effets secondaires, en particulier hématologiques.

C - THERAPEUTIQUE COMPLEMENTAIRE DE CONTROLE DEFINITIF DE LA MALADIE (4,21,41,49) :

Elle n'interviendra qu'après l'obtention de l'euthyroïdie. Ce sera soit la chirurgie, soit l'administration d'iode radioactif.

1 - Chirurgie :

L'intervention recommandée est une thyroïdectomie subtotale de réduction. Le plus souvent, la chirurgie permet d'obtenir une guérison rapide et de bonne qualité.

Les complications sont :

- . Hémorragie
- . Paralyse du récurrent
- . Hypoparathyroïdie
- . Hypothyroïdie majeure qui peut s'extérioriser dans la première année.

La récurrence de l'hyperthyroïdie survient dans deux à huit pour cent des cas.

Les indications sont préférentiellement :

- . Volume thyroïdien important
- . Manifestations compressives
- . Traitement pharmacologique mal suivi.

2 - L'iode radioactif :

On utilise l'isotope ¹³¹I à la dose de 5 à 12 mCi.

Plusieurs cures d'irathérapie sont possibles chez le même patient.

Les ATS seront maintenus quelques semaines après l'administration d'iode radioactif, en raison de la difficulté de surveillance.

Le risque est l'hypothyroïdie (10 % à la fin de la première année) ; elle peut survenir de façon rapide, ou quelques années après. Il est donc important d'établir une surveillance de longue durée.

L'irathérapie est contre-indiquée chez l'enfant, la femme enceinte et le sujet en âge de procréer.

Les indications sont préférentiellement : refus de la chirurgie ou d'un traitement médical de longue durée, patient âgé.

D - LE TRAITEMENT DE LA FORME GRAVE : LA CRISE THYROTOXICOSIQUE (4) :

On peut utiliser l'iodothérapie, le carbonate de lithium et les échanges plasmatiques.

1 - L'iodothérapie :

Les iodures bloquent rapidement la libération d'hormones thyroïdiennes. La prescription d'ATS doit être simultanée. Ce traitement n'est que provisoire.

2 - Le carbonate de lithium :

La posologie est à adapter en fonction de la lithémie qui doit être surveillée très régulièrement, de même que le ionogramme plasmatique.

3 - Les échanges plasmatiques :

Le plasma passe sur des résines échangeuses où il abandonne les hormones thyroïdiennes, mais ceci a laissé la place aux méthodes modernes d'épuration plasmatique : plasmaphérèse.

E - STRATEGIE ET SCHEMA THERAPEUTIQUES :

Les ATS peuvent être utilisés :

- soit seuls : leur action est symptomatique. Ils réduisent la production excessive d'hormones thyroïdiennes et permettent la sédation des manifestations de la thyrotoxicose.

- soit comme adjuvant, ou comme préparation d'un traitement radical.

Il existe donc deux attitudes (4,41,49,54) :

* La première consiste à envisager un traitement par ATS de 18 à 24 mois, avec une période d'attaque pour obtenir le retour à l'euthyroïdie, et une période d'entretien où l'on réduit progressivement la posologie d'ATS. Cette période d'entretien débute vers le quatrième mois, et c'est aussi à cette date que l'on prescrit parfois une substitution hormonale thyroïdienne afin de prévenir ou de corriger une éventuelle hypothyroïdie.

* La seconde consiste à employer les ATS comme préparation d'un traitement radical (chirurgie ou iode radioactif) qui interviendra vers le troisième mois, c'est à dire après l'obtention de l'euthyroïdie. Le but est de réduire le stock d'hormones thyroïdiennes préformé, qui pourrait se libérer et aggraver la thyrotoxicose lors de l'acte chirurgical ou de l'irradiation du corps thyroïde.

En fait, seule la première attitude nous intéresse ici, puisqu'elle va faire l'objet de notre étude rétrospective.

IV ETUDE ANALYTIQUE

IV ETUDE ANALYTIQUE :

A - LE CHOIX DES DOSSIERS :

Il s'agit d'hyperthyroïdies Basedowiennes prises en charge entre 1979 et 1988, le traitement se poursuivant encore actuellement dans certains cas.

Nous avons retenu les dossiers des patients que l'on a dès le début pensé traiter par ATS seuls, ainsi que ceux pour lesquels la stratégie thérapeutique n'était pas clairement définie, mais qui allaient probablement bénéficier de ce seul traitement par ATS.

Sont donc exclus les dossiers des patients qui, dès le début, étaient destinés à un traitement radical pour "verrouillage" définitif de la maladie.

-> 68 dossiers ont répondu aux critères prévisionnels définis ci-dessus.

Le traitement mis en place est celui exposé dans le chapitre précédent. A noter que dans un seul cas, le traitement pharmacologique a dû être précédé d'une thérapeutique par échange plasmatique, en raison de l'évolution particulièrement sévère de l'hyperthyroïdie.

B - RESULTATS ET COMMENTAIRES :

1 - Répartition par sexe et par âge :

a) Résultats :

. Homme / Femme	11 / 57
	16,2 % / 83,8 %
. Age moyen, sexe confondu	46 ans
. Ages extrêmes	13 ans et 77 ans
. Age moyen des hommes	54 ans
. Age moyen des femmes	44 ans

b) Commentaires :

* Nous retrouvons ici la prévalence féminine de l'hyperthyroïdie (51) : pour Tunbridge 19 pour 1 000 femmes et seulement 1,6 pour 1 000 hommes. Dans notre série, 83,8 % des patients sont de sexe féminin. Ce résultat est tout à fait comparable à celui de nos références (6,24).

* L'âge moyen est de 46 ans, cela se retrouve dans la littérature (6).

Il semble que la maladie de Basedow touche plus tardivement les hommes (âge moyen 54 ans) que les femmes (âge moyen 44 ans).

Par contre, l'hyperthyroïdie Basedowienne se rencontre à toute période de l'existence, l'âge des malades allant de 13 à 77 ans.

2 - Antécédents thyroïdiens personnels :

a) Résultats :

Neuf patients (soit 13,2 %) présentaient des antécédents de thyroéopathie.

On dénombrait :

- trois goitres sans précision concernant la clinique, l'aspect morphologique du goitre, ou un éventuel traitement. Ces goitres précédaient d'au moins vingt ans la prise en charge par le service.

- six hyperthyroïdies de Basedow parmi lesquelles quatre avaient été traitées par ATS plusieurs années auparavant (la première poussée datant d'au moins onze ans et d'au plus vingt-sept ans), les deux autres ayant bénéficié d'un traitement par ATS de quelques mois, prématurément interrompu pendant quelques mois avant d'être réintroduit.

Au total, nous avons au moment de la prise en charge, trois goitres sans précision, quatre rechutes et deux reprises évolutives de maladie de Basedow.

b) Commentaires :

13,2 % de nos patients présentaient dans leurs antécédents une thyroéopathie (de type et d'âge variés). Ceci ne fait que confirmer une des caractéristiques des hyperthyroïdies, à savoir le risque de rechute.

A noter qu'en ce qui concerne les trois goitres sans précision, lors de la prise en charge la thyroïde était faiblement ou modérément augmentée de volume.

3 - Evolutivité de la maladie :

a) Résultats :

```

=====
( évolutivité : nombre de cas : pourcentage )
(-----:-----:-----)
( : : )
( modérée : 20 : 29,4 % )
( : : )
( nette : 34 : 50 % )
( : : )
( très marquée : 11 : 16,2 % )
( : : )
( sans précision: 3 : 4,4 % )
=====

```

b) Commentaires :

Le plus souvent l'évolutivité de la maladie est nette (50 % des cas), et très marquée dans seulement 16 % des cas.

A noter qu'un seul patient a bénéficié d'un traitement par échange plasmatique avant l'instauration des ATS.

4 - Calcémie dans le bilan biologique initial :

a) Résultats :

=====					
(calcémie	:	nombre de cas	:	pourcentage)
-----				-----	
(normale	:	59	:	86,8 %)
(:		:)
(augmentée	:	5	:	7,3 %)
(:		:)
(inconnue	:	4	:	5,9 %)
=====					

b) Commentaires :

7,3 % de nos patients présentaient une hypercalcémie (toujours de très faible importance) dans le bilan biologique initial.

L'hypercalcémie est une complication classique de la maladie de Basedow.

Dans notre série, il s'agissait d'une simple anomalie biologique sans manifestation clinique.

Les calcémies se sont rapidement normalisées avec l'instauration du traitement antithyroïdien.

5 - Présence d'anticorps anti-TSH récepteurs :

a) Résultats :

Un dosage d'anticorps anti-TSH récepteurs n'a été retrouvé que dans 24 cas. Ils étaient augmentés dans 17 cas (soit 70,8 %), et normaux dans 7 cas (soit 29,2 %).

b) Commentaires :

Ces dosages ne sont effectués dans le service que depuis 1984.

70 % des patients présentaient un taux d'anticorps augmenté, pourcentage élevé bien que le calcul ne soit fait que sur une petite série de 24 cas (soit 36 % des patients).

Dans une étude de 1986, un tel dosage n'était pratiqué que dans 38 % des cas.

Dans la littérature actuelle, les anticorps anti-TSH récepteurs sont augmentés dans 90 % des cas.

L'évolution du taux d'anticorps anti-TSH récepteurs est intéressant à suivre, une augmentation en cours de traitement présage d'une poussée évolutive de la maladie.

6 - Type d'ATS utilisé la première fois :

a) Résultats :

```

=====
(   nom           :   nombre de cas   :   pourcentage   )
( du produit     :                   :                   )
(-----:-----:-----)
( Néo-mercazole :          67           :          98,5 %   )
(               :                   :                   )
( Basedene      :           1           :           1,5 %   )
(               :                   :                   )
( PTU           :           0           :           0 %     )
=====

```

b) Commentaires :

Le Néo-mercazole a été choisi dans 98,5 % des cas. Ce chiffre n'a guère de signification, il ne fait que traduire l'habitude du prescripteur. Néanmoins Glincoer (21) montre qu'en Europe, en 1986, Carbimazole et Methimazole sont utilisés dans 96 % des cas.

7 - Problèmes concernant le suivi des patients :

a) Résultats :

- Patients perdus de vue en cours de traitement, pendant la première cure d'ATS : 18, soit 26,5 % des cas.
- Patients en cours de traitement (première cure d'ATS) : 5, soit 7,4 % des cas.
- Patient décédé en cours de traitement : 1, soit 1,5 % des cas.

b) Commentaires :

Plus d'un quart des patients est perdu de vue, c'est un chiffre élevé mais prévisible compte tenu du caractère rétrospectif de ce travail.

Nous n'avons enregistré qu'un seul décès en cours d'étude. Il était dû à un accident vasculaire cérébral survenu lors d'un épisode d'arythmie complète par fibrillation auriculaire chez un patient âgé de 57 ans.

Il apparait donc que l'essentiel des calculs sera fait à partir d'une série de 44 cas.

8 - Durée du premier traitement par ATS avant l'obtention d'une rémission :

a) Résultats :

En moyenne 25 mois et demi.

Les extrêmes allant de 15 à 48 mois.

b) Commentaires :

25 mois et demi représentent un traitement de longue durée, classiquement on parle de 18 à 24 mois. Notre résultat est donc en accord avec l'usage.

Dans tous les cas, la traitement a consisté en une cure d'ATS, mais dans un cas ce traitement a été particulièrement long (48 mois). De plus, ce patient a bénéficié d'une irathérapie au 42ème mois. Celle-ci, survenant après un long traitement médical, représente un échec de notre prévision qui envisageait un traitement par ATS seul. La décision d'irathérapie s'explique, car après un traitement prolongé la maladie était seulement contrôlée et non pas guérie. A noter que la rémission ainsi obtenue a été brève : 5 mois.

9 - Rémission :

a) Résultats :

Dans 26 cas (soit 59,1 %), nous n'avons pas enregistré de reprise évolutive ou de rechute à l'issue d'une cure unique d'ATS.

b) Commentaires :

Un taux de rémission de 59,1 % est un résultat de bon niveau. Néanmoins, il faut apporter une réserve importante : le pourcentage de rémission dépend beaucoup de la surveillance des patients après l'arrêt du traitement. Dans notre série, le temps de surveillance est très variable, de seulement quelques mois à quelques années, de sorte que le taux de rémission effectif est sans doute plus faible.

Dans la littérature, on parle de 50 à 60 % de rémission, avec un recul de 4 à 5 ans.

10 - Reprise évolutive et rechute :

a) Résultats :

Cf. TABLEAU 1, page 44

Cf. TABLEAU 2, page 45

Dans 9 cas, soit 20,5 %, nous avons enregistré une reprise évolutive ou une rechute de la maladie après l'arrêt du traitement.

Le délai moyen d'apparition est de 9 mois et demi, les extrêmes allant de 2 à 30 mois.

b) Commentaires :

On peut distinguer la reprise évolutive qui intervient dans les premiers mois suivant l'arrêt du traitement, et la rechute qui survient au-delà de 6 à 12 mois après l'interruption thérapeutique.

Dans notre série, la rechute intervient en moyenne au bout de 9 mois et demi. Il ressort d'études comparables que le risque de reprise évolutive ou de rechute diminue au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la date d'arrêt du traitement (59).

TABLEAU 1 - RECHUTES APRES UNE CURE UNIQUE D'ATS

44

	Type d'ATS		Type de traitement		Type de traitement		Type de traitement		Résultat
	utilisé la première fois	Délai de rechute	Reprise ATS	Délai de rechute	Reprise ATS	Délai de rechute	Reprise ATS	Délai de rechute	
1° cas 35ans ♀	N (32 mois)	6 mois	N (?)	/	/	/	/	/	Perdu de vue
2° cas 45ans ♀	N (27 mois)	11 mois	N (en cours)	/	/	/	/	/	Traitement en cours
3° cas 76ans ♀	N (25 mois)	12 mois	N (?)	/	/	/	/	/	Perdu de vue
4° cas 62ans ♀	N (20 mois)	8 mois	N (20 mois)	B 8 mois (5 mois)	8 mCi	11 mois	15 mCi	/	Euthyroidie Recul d'1 an Pas de substitution
5° cas 67ans ♂	Echange plasmatique N (38 mois)	5 mois	N (9 mois)	/	/	/	/	/	Euthyroidie Recul de 4 ans
6° cas 50ans ♀	N (22 mois)	30 mois	N (en cours)	/	/	/	/	/	Traitement en cours
7° cas 67ans ♀	N (24 mois)	2 mois	N (51 mois)	/	/	Refusée	/	/	Euthyroidie Recul de 4 ans
8° cas 49ans ♀	N (24 mois)	6 mois	N (13 mois)	/	/	/	/	/	Euthyroidie subtotale avec substitution Recul de 4 ans

N = Néo-mercazole B = Basedans PPT - Présenté

TABLEAU 2 - RECHUTE APRES UNE CURE D'ATS ET IRATHERAPIE

Type d'ATS utilisé la 1ère fois (durée)	:	N puis B (car leucopénie) (42 mois)
Irathérapie -dose-	:	7 mCi
Poursuite de l'ATS (durée)	:	B (6 mois)
Délai de rechute	:	5 mois
Reprise de l'ATS (durée)	:	B (6 mois)
2ème Irathérapie -dose-	:	7 mCi
Poursuite de l'ATS (durée)	:	B (2 mois)
Substitution	:	OUI
RESULTAT	:	Va bien au bout de 3 ans

N = Néo-mercazole B = Basedena

On note que dans tous les cas (9 au total), le traitement choisi a consisté en une nouvelle cure du même ATS que celui utilisé la première fois :

- Dans deux cas, cela a permis d'obtenir une rémission qui se maintient depuis 4 ans. A noter qu'une patiente a été traitée pendant 51 mois en raison de son refus de l'irathérapie.
- Dans un cas, une nouvelle rechute est apparue et le traitement a été l'irathérapie, qui a débouché sur une rémission de 11 mois avant une nouvelle rechute traitée également par irathérapie.
- Dans un cas, la seconde cure d'ATS a été complétée par une chirurgie subtotale de réduction, en raison de la persistance d'une thyroïde augmentée de volume (surtout au profit du lobe droit).
- Dans un cas, la deuxième cure d'ATS a été complétée par une irathérapie, qui a permis d'obtenir une rémission qui se poursuit depuis 3 ans et demi.
- Deux patients ont été perdus de vue lors de la deuxième cure d'ATS.
- Deux patients sont actuellement dans leur deuxième cure d'ATS.

En conclusion de ce paragraphe, on peut dire que la population détaillée ci-dessus représente celle qui a mis en échec le traitement.

11 - Patients ayant bénéficié d'un traitement complémentaire par chirurgie ou iode radioactif, sans période d'interruption thérapeutique médicale :

a) Résultats :

20,5 % des patients (soit 9 cas) de notre série sont concernés. Ce traitement complémentaire intervient en moyenne après 22 mois et demi d'ATS, les extrêmes allant de 8 à 39 mois.

. 6 patients bénéficièrent d'une chirurgie :

Cf. TABLEAU 3, page 48

. 3 patients bénéficièrent d'une irathérapie :

Cf. TABLEAU 4, page 49

b) Commentaires :

Le traitement complémentaire intervient en moyenne au bout de 24 mois et demi de thérapeutique médicale. Ce chiffre est à rapprocher des 25 mois et demi de traitement par ATS seul. Il semble donc qu'en 22 à 25 mois, on doit avoir obtenu une rémission, faute de quoi un traitement complémentaire doit être instauré. Cette population représente donc un échec de la prévision initiale qui envisageait une thérapeutique par ATS seul.

Nous allons détailler les raisons qui ont conduit à modifier la stratégie thérapeutique :

* Patients orientés vers la chirurgie, après 24 mois de traitement en moyenne.

TABLEAU 3 - TRAITEMENT COMPLEMENTAIRE : CHIRURGIE

	Type d'ATS utilisé la première fois (durée)	Durée de traitement avant thérapeutique complémentaire	Thyroidectomie chirurgie	Poursuite ATS après chirurgie (durée)	Substitution (délai après la chirurgie)	Résultat
1° cas 33ans ♀ N	(réaction cutanée) puis PTU (B indisponible)	22 mois	Subtotale de réduction	/	OUI (post-opératoire immédiat)	Euthyroïdie Recul de 2 ans
2° cas 63ans ♀ N		25 mois	Subtotale de réduction	/	OUI (post-opératoire immédiat)	Euthyroïdie Recul de 6 ans
3° cas 26ans ♀ N		18 mois	Subtotale de réduction	N (2 mois)	NON	Euthyroïdie Recul de 2 ans
4° cas 72ans ♀ B		8 mois	Subtotale de réduction	/	OUI (11 mois après chirurgie)	Euthyroïdie Recul de 5 ans
5° cas 49ans ♀ N	puis B puis PTU (neutropénie)	37 mois	Subtotale de réduction	/	OUI (post-opératoire immédiat)	Euthyroïdie Recul de 3 ans
6° cas 34ans ♀ N	puis B puis PTU (réaction cutanée)	39 mois	Subtotale de réduction	/	OUI (post-opératoire immédiat)	Euthyroïdie Recul de 2 ans

N = Néo-mercazole

B = Basedene

PTU = Propylthiouracile

TABLEAU 4 - TRAITEMENT COMPLEMENTAIRE : IRATHERAPIE

Type d'ATS utilisé la première fois	Durée de traitement avant thérapeutique complémentaire	Irathérapie (dose)	Poursuite d'ATS (durée après irathérapie)	2ème irathérapie (dose)	Poursuite ATS (durée)	Substitution (délai après irathérapie)	Résultat
1° cas ♀ 61ans N	23 mois	8 mCi	N (14 mois)	11 mCi	N	NON	Traitement par ATS en cours
2° cas ♀ 77ans N	19 mois	7 mCi	N puis B (aggravation évolutive) (10 mois)	12 mCi	B	NON	Perdue de vue
3° cas ♀ 46ans (leucopénie) N puis B	11 mois	5 mCi	B (12 mois)	6 mCi	B (3 mois)	OUI (3 mois)	Euthyroidie Recul de 4 ans

N = Néo-mercazole

B = Basedane

PTU = Propylthiouracile

Il s'agit d'une thyroïdectomie subtotale de réduction. Tous les patients sont en euthyroïdie avec un recul de 2 à 6 ans.

- Un patient a bénéficié d'une chirurgie précoce (dès 8 mois). A posteriori on peut dire que ce patient a été mal orienté, il était plutôt destiné à un traitement de "verrouillage" définitif de la maladie (en principe vers le quatrième mois).
A noter que ce goitre de faible volume global présentait une zone hypofixante à la partie inférieure du lobe droit.

- Un patient a bénéficié d'une chirurgie au 22ème mois de traitement, la maladie ayant présenté une poussée évolutive sous ATS.
Le goitre était diffus et homogène mais prédominant à gauche.

- Dans un cas, la chirurgie est décidée après 25 mois de traitement et apparition d'une nouvelle poussée évolutive lors d'une tentative de réduction de la posologie d'ATS.
Le corps thyroïde demeurait augmenté de volume.

- Pour un patient, la chirurgie est décidée après 18 mois de traitement en raison de la persistance d'une thyroïde augmentée de volume et de l'apparition d'adénopathies jugulo-carotidiennes.
La ponction ganglionnaire étant blanche, la chirurgie a permis de s'assurer de l'absence de processus malin intra-thyroïdien.

- Pour un patient, la chirurgie est décidée après 37 mois de traitement et une poussée évolutive à l'occasion d'une hospitalisation pour phlébite d'un membre inférieur. La thyroïde était augmentée de volume avec prédominance droite.
- Pour un patient, la chirurgie est décidée après 39 mois de traitement et apparition d'une poussée évolutive de la maladie à l'occasion d'une tentative de réduction de la posologie des ATS. La thyroïde était modérément augmentée de volume.

* Patients orientés vers l'irathérapie, après 18 mois de traitement en moyenne.

L'âge moyen des patients est de 61 ans, ce qui confirme que l'irathérapie est réservée aux patients les plus âgés.

- Dans un cas, l'irathérapie est proposée après 23 mois d'ATS, la maladie restant évolutive malgré ce long traitement médical. A noter que le goitre était de volume important, mais la chirurgie a été refusée car la patiente était asthmatique.
- Dans un cas, l'irathérapie est proposée après 19 mois de traitement médical, la patiente ayant présenté une poussée évolutive de sa maladie lors d'une tentative de réduction de la posologie des ATS. A noter que dès la prise en charge l'irathérapie avait été proposée à la patiente qui l'avait refusée.
- Dans un cas, l'irathérapie est proposée après 11 mois de traitement, en raison d'une nouvelle poussée évolutive de la maladie.

En ce qui concerne l'hypothyroïdie après irathérapie, le faible nombre de patients ne permet pas de conclure, on considère habituellement qu'elle peut survenir parfois très longtemps après le traitement. Une surveillance sérieuse est donc nécessaire.

Dans notre série, la dose moyenne lors d'une première cure est de 6,7 mCi, alors qu'elle est de 9,7 mCi en cas d'une nouvelle cure.

12 - Incidents en cours de traitement :

a) Résultats

* Réactions cutanées :

Cf. TABLEAU 5, page 53

* Réactions hématologiques :

Cf. TABLEAU 6, page 54

b) Commentaires

On a enregistré autant de réactions cutanées que de réactions hématologiques. Classiquement (18), on considère que les réactions cutanées sont les plus fréquentes.

Un seul patient a présenté à la fois une réaction cutanée et une réaction hématologique, mais pas au même moment.

TABLEAU 5 - REACTIONS CUTANÉES

ATG utilisé	Type de réaction cutanée	Délai d' apparition	Décision thérapeutique	Evolution
1° cas 33ans ♀	• urticaire	1 mois	Remplacement par B	• Disparition de l'urticaire • Poursuite du B sans problème
2° cas 32ans ♂	• prurit • éruption cutanée	2 mois	Remplacement par B	• Amélioration • Poursuite du B sans problème
3° cas 38ans ♀	• urticaire	15 jours	Remplacement par PTU (B indisponible)	• Disparition des manifestations cutanées • Thrombopénie 10 mois plus tard • Amélioration
4° cas 23ans ♀	• prurit • éruption cutanée	1 mois	Remplacement par B	• Amélioration • Poursuite du B sans problème
5° cas 39ans ♀	• éruption cutanée • pas de prurit	2 mois	Remplacement par B	• Amélioration • Poursuite du B sans problème
6° cas 34ans ♀	• urticaire	1 mois	Remplacement par B puis PTU	• Poursuite du B sans problème • Amélioration du PTU sans problème

N = Néo-mercazole

B = Basedene

PTU = Propylthiouracile

TABLEAU 6 - REACTIONS HEMATOLOGIQUES

ATG utilisé	Type de problème hématologique	Délai d'apparition	Décision thérapeutique	Evolution
1° cas 62ans ♀ succédant à 2 cures de N sans problème	B 1 440 Poly-Neutro. par mm3	5 mois	• Arrêt du B • Irathérapie	• Restauration de la formule sanguine
2° cas 46ans ♀ N	-->LEUCOPENIE 2 500 Leucocytes par mm3	1 mois	• Remplacement par B	• Restauration de la formule sanguine • Poursuite du B sans problème
3° cas 56ans ♂ N	-->NEUTROPENIE < 2 000 Poly-Neutro. par mm3	2 mois	• Remplacement par B	• Restauration de la formule sanguine • Poursuite du B sans problème
4° cas 38ans ♀ succédant à une cure de N ayant donné urticaire	PTU -->THROMBOPENIE 100 000 Plaquettes par mm3	10 mois	• Remplacement par B	• Restauration lente de la formule sanguine (8-9mois) • Poursuite du B
5° cas 49ans ♀ N	-->NEUTROPENIE 1 200 Poly-Neutro. par mm3	31 mois	• Remplacement par B puis PTU	• Persistance neutropénie • Restauration de la formule sanguine • Poursuite du PTU
6° cas 66ans ♂ N	-->NEUTROPENIE 1 365 Poly-Neutro. par mm3	2 mois	• Remplacement par B	• Restauration de la formule sanguine • Poursuite du B

N = Néo-mercazole

B = Basedène

PTU = Propylthiouracile

On note que les trois ATS sont incriminés. Les réactions apparaissent le plus souvent au début du traitement, mais aussi à n'importe quel moment de la cure d'ATS, voire même lors d'une ènième cure d'ATS. Ceci est en faveur d'un mécanisme allergique.

La plupart du temps, malgré la parenté chimique, le remplacement d'un ATS par un autre a permis la poursuite du traitement et la disparition des manifestations secondaires. Dans de rares cas, l'on a dû remplacer le second ATS par un troisième pour arriver au même résultat.

Les femmes sont plus touchées que les hommes, probablement car l'hyperthyroïdie est plus fréquente dans ce sexe.

* Réactions cutanées : 6 cas, soit 9 %

Ce chiffre semble un peu élevé. On estime habituellement le pourcentage à 2 % sur des grandes séries (18). Dans tous les cas, il s'agit d'une éruption cutanée généralement urticarienne, apparaissant plutôt au début du traitement (dans les 2 mois).

Seul le Néo-mercazole est en cause lors d'une première cure, mais ceci n'est pas significatif vu qu'il est utilisé presque exclusivement (98,5 % des cas).

- Dans 5 cas, le traitement symptomatique et le remplacement de l'ATS en cause par un deuxième, ont permis d'obtenir la disparition rapide des manifestations, et la poursuite du traitement.
- Dans un seul cas, il a fallu remplacer de second ATS par un troisième pour continuer à traiter.

* Réactions hématologiques : 6 cas, soit 9 %

Là encore ce chiffre semble un peu élevé (18). Les trois ATS sont incriminés.

Les réactions surviennent à n'importe quel moment du traitement ; dans un cas, l'incident est survenu lors d'une troisième cure d'ATS.

Nous n'avons pas enregistré de réactions graves telles que : agranulocytose ou aplasie médullaire.

- Dans 5 cas, l'incident est à type de leucopénie ou de neutropénie, sans manifestation clinique.
 - . Dans 3 cas, le remplacement de l'ATS par un second a permis la restauration rapide de la formule sanguine et la poursuite du traitement.
 - . Dans 1 cas, le traitement a été arrêté ; cela a permis la normalisation rapide de la formule sanguine.
L'arrêt du traitement et la décision d'irathérapie s'expliquent par le caractère très évolutif de la maladie.
 - . Dans 1 cas, il a fallu remplacer le second ATS par un troisième pour normaliser la formule sanguine.
- Nous n'avons noté qu'un seul cas de thrombopénie ; le bilan immunologique était négatif, et le myélogramme non significatif. Le remplacement de l'ATS

par un autre, a permis d'obtenir une lente (8 - 9 mois) restauration de la formule sanguine. Le traitement par ATS a été poursuivi. A noter que chez cette patiente, nous avons enregistré la survenue d'une urticaire au Néo-mercazole.

* Réactions diverses : 1 cas

Une patiente de 55 ans traitée par Néo-mercazole, a présenté des dysesthésies de la cavité buccale dès le début du traitement. Le remplacement du Néo-mercazole par le Basedene n'a pas apporté d'amélioration.

Un tel phénomène n'a jamais été décrit semble-t-il dans la littérature.

Le traitement par Basedene s'est poursuivi sans autre problème jusqu'à son terme.

Finalement, une biopsie de glande salivaire a permis de conclure à un syndrome de Gougerot-Sjögren.

V ASPECTS PROSPECTIFS DU TRAITEMENT
DE LA MALADIE DE BASEDOW :

V ASPECTS PROSPECTIFS DU TRAITEMENT DE LA MALADIE
DE BASEDOW :

Nous venons de voir que le traitement médical de la maladie de Basedow est un traitement long à l'issue duquel le pourcentage de rechute reste important, de l'ordre de 40 % malgré une sélectivité sévère.

Il serait donc intéressant de disposer de critères prospectifs afin d'adapter au mieux le traitement et la surveillance post-thérapeutique.

Diverses études ont été pratiquées dans ce sens, nous allons maintenant en exposer quelques unes.

A - AMELIORATION DU PRONOSTIC DE LA MALADIE DE BASEDOW EN
FONCTION DE LA POSOLOGIE DES ATS :

Les deux études citées en référence ont comparé l'incidence des rechutes dans deux groupes de malades traités selon deux modalités thérapeutiques différentes :

- traitement long avec des posologies fortes.

- traitement plus court avec des posologies plus faibles (ou traitement aussi long avec une posologie rapidement décroissante).

Il ressort de ces études qu'il existe une différence très significative entre ces deux populations.

Pour Duprey (19) avec un recul de 36 mois, 82 % des patients traités avec de fortes posologies sont en rémission, contre 38 % pour ceux traités par des doses d'ATS rapidement décroissantes.

Selon Romaldini (43) avec un recul de 42 mois, 75,4 % des patients traités par de fortes doses sont en rémission, alors que seulement 41,6 % des patients de l'autre population le sont.

Il semblerait qu'un traitement prolongé avec de fortes doses d'ATS ait un effet immuno-suppresseur plus important (les anticorps anti-récepteurs de TSH s'abaissent plus rapidement), et améliore le pronostic.

Il semblerait aussi que des posologies élevées d'ATS restaurent le contrôle immunitaire de la thyroïde.

Le bénéfice de fortes posologies d'ATS conduit à se poser le problème de la tolérance. Cooper (14) montre que les effets indésirables sont un peu plus fréquents dans ce cas, mais restent rares dans l'ensemble.

B - INTERET DU DOSAGE DES ANTICORPS THYRO-STIMULANTS :

Selon notre étude de référence (20), le dosage répété des anticorps thyro-stimulants pourrait donner des

renseignements intéressants pour déterminer le moment d'interruption d'un traitement par ATS.

Le taux de rechute chez les patients n'ayant plus d'anticorps thyro-stimulants est significativement plus bas que chez les patients dont le traitement est interrompu au bout de 18 mois exactement, malgré la possible persistance de ces anticorps.

Par contre Young (59) n'a pas trouvé de relation entre le taux d'anticorps thyro-stimulants et le risque de rechute.

C - INTERET DU SYSTEME HLA :

Il apparait que certains groupes HLA se rencontrent de façon beaucoup plus fréquente chez les Basedowiens (2,3).

Il s'agit des groupes . B8
. DR3
. B8 DR3

En ce qui concerne la valeur pronostique du groupage HLA, toutes les études ne sont pas concordantes :

- Pour Allannic (2), il n'existe pas de différence significative dans la répartition des antigènes HLA, entre la population de patients en rémission et la population de patients ayant présenté une rechute.
- Pour Irwine (23), les Basedowiens B8+ rechutent 1,8 fois plus souvent que les Basedowiens B8-.
- Pour Mc Gregor (36), le rôle prédictif de DR3 semble net.

D - INTERET DE LA MESURE DE LA CAPTATION THYROIDIENNE
PRECOCE :

Pour Leclere (32), la mesure en cours de traitement, de la captation thyroïdienne précoce d'un marqueur (I^{131} , ou Tc^{99}) injecté par voie veineuse, est utile pour prédire les reprises évolutives immédiates, mais ne permet pas de différencier les rémissions des rechutes tardives.

Par ailleurs, la corrélation négative entre la valeur de la captation à la vingtième minute et le délai d'apparition de la rechute, justifie le maintien du traitement jusqu'à l'obtention d'une captation précoce inférieure à 8 %

E - VALEUR PRONOSTIQUE DE L'AGE, DU SEXE, DE L'EXOPHTALMIE,
ET DES ANTECEDENTS FAMILIAUX :

Selon Young (59), aucun de ces quatre critères n'apporte d'élément discriminatoire pour le pronostic. Les résultats d'une étude de Leclere (32) sont comparables pour ce qui est de l'âge des patients et de la présence d'une exophtalmie.

F - VALEUR PRONOSTIQUE DU GOITRE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC
D'HYPERTHYROIDIE :

Selon Leclere (31), la fréquence des rechutes est beaucoup plus grande chez les sujets porteurs de goitre.

Pour Young (59), dans une étude plus récente, 67,5 % des patients porteurs de goitre rechutaient.

G - INTERET DU TAUX D'HORMONES THYROIDIENNES CIRCULANTES :

Selon l'étude de Young (59), le taux de T3 au moment du diagnostic est significativement plus élevé dans la population qui rechute.

Cette remarque est aussi valable pour T4, mais de façon moins nette.

En conclusion, on peut dire que la majorité des auteurs pense qu'un traitement long (de l'ordre de 18 mois) améliore le pronostic. Par contre, aucun critère prospectif pris isolément ne fait l'unanimité. Peut-être faudrait-il associer entre eux ces critères pour obtenir une valeur pronostique fiable.

VI CONCLUSION

VI CONCLUSION :

A l'issue de cette étude, on peut juger le traitement par anti-thyroïdiens de synthèse satisfaisant. En effet, on obtient une rémission définitive ou longue après traitement médical dans près de 60 % des cas. Dans les publications, le chiffre est de 50 à 60 % avec un recul de 4 à 5 ans. En ce qui concerne notre étude, le temps de recul est très variable, de quelques mois à quelques années, de sorte que le pourcentage de rémission est sûrement plus faible mais probablement d'un niveau satisfaisant.

Ce taux de rémission élevé est sans doute dû à l'utilisation de fortes posologies d'ATS ainsi qu'à un traitement long : 25 mois et demi en moyenne. Classiquement on parle de 12 à 24 mois, avec une moyenne de 18 mois. Nous sommes donc ici à la valeur maximum de ce qui se fait habituellement.

En ce qui concerne les effets secondaires des ATS, le pourcentage enregistré dans notre étude semble un peu plus élevé que celui des publications de référence. Ceci est peut-être dû à l'utilisation de posologies élevées. Nous n'avons noté que des accidents cutanés ou hématologiques sans gravité, autorisant la poursuite du traitement par ATS. Nous n'avons pas enregistré d'accident sérieux à type d'agranulocytose ou d'aplasie médullaire. D'ailleurs, dans la littérature, de tels phénomènes ne sont rapportés que pour des études déjà anciennes.

Les anti-thyroïdiens de synthèse restent une des armes majeures de l'arsenal thérapeutique de lutte contre la maladie de Basedow. Leur efficacité dépend aussi du respect des indications, parmi lesquelles émergent l'absence ou le faible volume du goitre, et la discipline du patient. Il est à noter que, à la différence des thérapeutiques radicales, le risque d'hypothyroïdie créé par les ATS est inexistant à distance du traitement.

S'il existe un certain consensus sur les modalités du traitement, il semble qu'il n'y ait pas encore de critère pronostic fiable permettant d'adapter au mieux le traitement et la surveillance post-thérapeutique.

VII BIBLIOGRAPHIE

VII BIBLIOGRAPHIE

A-

- 1 . ALEXANDER W.D., Mc LARTY D.G., ROBERTSON J., SHIMMINS J., BROWNLIE B.E.W., HARDEN R.Mc G., and PATEL A.R.
Prediction of the Long-Term Results of Antithyroid Drug Therapy for Thyrotoxicosis.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1970, 30 : 540-543
- 2 . ALLANNIC H., FAUCHET R., LORCY Y., GUEGUEN M., LE GUERRIER A.M., GENETET B.
Rechutes de maladie de Basedow après traitement par antithyroïdiens de synthèse.
Valeur pronostique de la détermination du système HLA.
Presse Méd., 3 décembre 1983, 12 n°44 : 2797-2800
- 3 . ALLANNIC H., FAUCHET R., LORCY Y., HEIM J., GUEGUEN M., LE GUERRIER A.M., GENETET B.
HLA and Graves' diseases : an association with HLA DRW 3.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1980, 51 : 863-867
- 4 . ANGEL M.
Tratamiento de la enfermedad de Graves-Basedow.
Med. Clin. (Barc.), 1988, 90 : 748-754

B-

- 5 . BARTELS E.C.
Agranulocytosis during propylthiouracil therapy.
Am. J. Med., 1948, 5 : 48-52

- 6 . BOULARD C.L., LOUVET J.P., DAUMAS S., VALLEE I.,
LAPEBIE P.
Traitement médical de la maladie de Basedow.
Résultats à long terme.
Annales d'endocrinologie, 1980, 41 : 585-589

- 7 . BOUMA D.J., KAMMER M.D. and H.
Single Daily Dose Methimazole Treatment of Hyper-
thyroidism.
West. J. Med., 1980, 132 : 13-15

- 8 . BRICAIRE H., VIRON B., CZERNICHOW P., LUTON J.P.
Traitements par antithyroïdiens de synthèse au
cours de la grossesse.
Evaluation de la fonction thyroïdienne néonatale.
Vingt cinq observations.
Presse Med., 1983, 12 : 1057-1061

- 9 . BURREL C.D., FRASER R., DONIACH D.
The low toxicity of carbimazole.
A survey of 1046 patients.
Br. Med. J., 1956, 1 : 1453-1456

- 10 . BURROW G.N.
The management of thyrotoxicosis in pregnancy.
N. Eng. J. Med., 29-08-1985 : 562-565

C-

- 11 . CASSORLA F.G., FINEGOLD D.N., PARKS J.S.,
TENORE A., THAWERANI H., BAKER L.
Vasculitis, pulmonary cavitation, and anemia
during antithyroid drug therapy.
Am. J. Dis. Child., 1983, 137 : 118-122
- 12 . CHEN B., LANG R., JUTRIN Y., RAVID M.
Recurrent agranulocytosis induced by two different
antithyroid agents.
Med. J. Aust., 1983, 2 : 38-39
- 13 . CHEVALLEY J., Mc GAVACK T.H., KENIGSBERG S.,
PEARSON S.
A four year study of the treatment of hyperthyroi-
dism with methimazole.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1954, 14 : 948-960
- 14 . COOPER D.S.
Antithyroid drugs.
N. Engl. J. Med., 1984, 311 : 1353-1362
- 15 . COOPER D.S.
Anti-thyroid drugs : to breast-feed or not to
breast-feed.
Am. J. Obstet. Gynecol., 1987, 157 : 234-235
- 16 . COOPER D.S., GOLDMINZ D., LEVIN A.A., et al.
Agranulocytosis associated with antithyroid drugs :
effects of patient age and drug dose.
Ann. Intern. Med., 1983, 98 : 26-29

D-

- 17 . DAVIDSON B., SOODAK M., NEARY J.T., STROUT H.V.,
KLEFFER D., MOVER H., MALOOF F.
The irreversible inactivation of thyroid peroxidase
by methylmercaptoimidazole, thiouracil, and propyl-
thiouracil in vitro and its relationship to in vivo
findings.
Endocrinology, 1979, 103 : 871-882
- 18 . DUCORNET B., DUPREY J.
Effets secondaires des antithyroïdiens de synthèse.
Ann. Med. Interne, 1988, 139 n°6 : 410-431
- 19 . DUPREY J., LOUIS M.F., DUCORNET B., LIFCHITZ E.,
MOSSE A., SULTAN M., IZEMBART M.
Amélioration du pronostic de la maladie de Basedow
par utilisation de fortes doses de carbimazole.
Presse Médicale, 4 juin 1988, 17 n°22 : 1124-1127

E-F-G-

- 20 . EDAN G., MASSART C., HODY B., POIRIER J.Y.,
LE REUN M., ESPEL J.P., LECLECH G., SIMON M.
Optimum duration of antithyroid drug treatment
determined by assay of thyroid stimulating antibody
in patients with Graves' disease.
BMJ Volume 298, 11 February 1989 : 359-361
- 21 . GLINOER D., HESCH D., LAGASSE R., LAURBERG P.
The management of hyperthyroidism due to Graves'
disease in Europe in 1986.
Acta Endocrinol., 1987, Suppl. 285 : 1-23

H-I-

- 22 . HOUSTON B.D., CROUCH M.E., BRICK J.E.,
DIBARTOLOMEO A.G.
Apparent vasculitis associated with propylthio-
uracil use.
Arthritis Rheum., 1979, 22 : 925-928
- 23 . IRVINE W.J., GRAY R.S., MORRIS P.J., TING A.
Correlation of HLA and thyroid antibodies with
clinical course of thyrotoxicosis treated with
antithyroid drugs.
Lancet, 1977, II : 898-900

J-

- 24 . JAFFIOL C., BALDET L., PAPACHRISTOU C., LAVIT C.,
MIROUZE J.
Traitement de la maladie de basedow par l'asso-
ciation de faibles doses d'iode radioactif et
d'antithyroïdiens de synthèse.
Annales d'endocrinologie (Paris) 1980, 41 : 593-596
- 25 . JOLY J.
Le choix d'un antithyroïdien de synthèse.
C.M., 21-06-1975, 97, 25 : 4207-4212

K-

- 26 . KAMPMANN J.P., HANSEN J.M.
Clinical pharmacokinetics of antithyroid drugs.
Clin. Pharmacokinet, 1981, 6 : 401-428
- 27 . KEREN G., LEHR V., BOICHIS H.
Erythema nodosum related to propylthiouracil
treatment of thyrotoxicosis.
Isr. J. Med. Sci., 1985, 21 : 62-63

- 28 . KUHN J.M., RIEU M., WOLFF L.M., COURTOIS H.,
BRICAIRE H., LUTON J.P.
Répercussions hématologiques des troubles de la
sécrétion thyroïdienne.
Presse Méd., 1984, 13 : 421-425

L-

- 29 . LECLERE J.
Pathogénie de la maladie de Basedow.
Rev. Fr. Endocrinol. Clin., 1982, 23 : 305-322
- 30 . LECLERE J., FAURE G., et BENE M.C.
Pathogénie de la maladie de Basedow.
Méd. et Hyg., 1987, 45 : 409-416
- 31 . LECLERE J., HARTEMANN P., HEIMFERT C., UEDA M.
Pronostic évolutif de la maladie de Basedow traitée
par les antithyroïdiens de synthèse.
Ann. Endocrinol., 1980, 41 : 581-584
- 32 . LECLERE J., UEDA M., HARTEMANN P., MAUREIRA J.J.,
MIZRAHI R., ZANETTI A., WEYLAND M., VAILLANT D.
Traitement de l'hyperthyroïdie par les antithyroï-
diens de synthèse : valeur pronostique de la capta-
tion thyroïdienne précoce (recul de 4 ans).
Ann. Endocrinol., 1980, 41 : 95-105
- 33 . LE GUERRIER A.M., LORCY Y., ALLANNIC H.
Les accidents imputables au carbimazole dans le
traitement de la maladie de Basedow.
Ann. Endocrinol., 1984, 45 : 381-385

- 34 . LRNNQUIST S., JORTSO E., ANDERBERG B., SMEDS S.
Betablockers compared with antithyroid drugs as
presoperative treatment in hyperthyroidism : drug
tolerance, complications, and postoperative
thyroid function.
Surgery, 1985, 98 : 1141-1146

M-

- 35 . Mc GAVACK T.H., CHEVALLEY J.
Untoward hematologic responses to the antithyroid
compounds.
Am. J. Med., 1954, 17 : 36-40
- 36 . Mc GREGOR A.M., REES SMITH B., HALL R.,
PETERSEN M.M., MILLER M., DEWAR P.J.
Prediction of relapse in hyperthyroid Graves'
disease.
Lancet, 1980, II : 1101-1103
- 37 . MENG W.
Therapie der hyperthyreosen.
Z. gesamte inn. Med., Jahrg. 43 (1988), Heft 6 :
144-148
- 38 . MILHAM S., ELLEDGE W.
Maternal methimazole and congenital defects in
children.
Teratology, 1972, 5 : 125
- 39 . MOREB J., SHEMESH O., SHILD S., MANOR C.,
HERSHKO C.
Transient methimazole-induced bone marrow aplasia :
in vitro evidence for a humoral mechanism of bone
marrow suppression.
Acta Haemat, 1983, 69 : 127-131

N-O-P-

- 40 . Néo-mercazole
Laboratoires NICHOLAS.
- 41 . PEELE M.E., WARTOFSKY L.
A rational approach to the treatment of hyper-
thyroidism.
Comprehensive therapy, 1988, 14 (9) : 34-41
- 42 . PERRILD H., HANSEN J.M., SKOVSTED L.,
CHRISTENSEN L.K.
Different effects of propranolol, alprenolol,
sotalol, atenolol and metropolol on serum T-3 and
serum rT3 in hyperthyroidism.
Clin. Endocrinol. (Oxf.), 1983, 18 : 139-142

Q-R-

- 43 . ROMALDINI J.H., BOMBERG N., WERNER R.S.,
TANAKA L.M., RODRIGUE H.F., WERNER M.C.,
FARAH C.S., REIS L.C.F.
Comparison of the effects of high and low dosage
regimens of antithyroid drugs in the management of
Graves' hyperthyroidism.
J. Clin. Endocrinol. Metabol., 1983, 57 (n°3) :
563-570
- 44 . ROSOVE M.H.
Agranulocytosis and antithyroid drugs.
West. J. Med., 1977, 126 : 339-343

S-

- 45 . SEARLES R.P., PLYMATE S.R., TROUP G.M.
Familial thionamide-induced lupus syndrome in
thyrotoxicosis.
J. Rheumatol., 1981, 8 : 498-500

- 46 . SHABTAI R., SHAPIRO M.S., ORENSTEIN D., TARAGAN R.,
SHENKMAN L.
The antithyroid arthritis syndrome reviewed.
Arthritis Rheum., 1984, 27 : 227-229
- 47 . SHANKS R.G., HADDEN D.R., LOWE D.C. et al.
Controlled trial of propranolol in thyrotoxicosis.
Lancet, 1969, 1 : 993-994
- 48 . SOLOMON D.H.
Treatment : Antithyroid drugs ; surgery ;
radioiodine. Antithyroid drugs.
In : (WERNER S., INGBAR S., eds). The thyroid.
Harper and Row, New-York, 1971 : 682-711
- 49 . STOCKIGT J.R., TOPLISS D.J.
Diagnosis and management of hyperthyroidism.
Med. J. of Aust., 15-09-1986, Vol. 145 : 278-282

T-U-

- 50 . THOMAS J.L., LECLERE J., GENTON P., HARTEMANN P.
Les antithyroïdiens de synthèse.
Le concours médical, 16-02-1985, 107, 07 : 627-636
- 51 . TUNBRIDGE W.M.G., EVERED D.C., HALL R. et al.
The spectrum of thyroid disease in a community :
the Wickham survey.
Clin. Endocrinol., 1977, 7 : 481-493

V-

- 52 . VAN WINKLE W., HARDY S.M., HAZEL G.R. et al.
The clinical toxicity of thiouracil.
A survey of 5 745 cases.
JAMA, 1946, 130 : 343-347

- 53 . VERDY M., PRETTY H., CADOTTE M., GIROUX J.M.,
JOURNET M.

Vasculite secondaire aux antithyroïdiens.
Union Méd. Can., 1975, 104 : 576-579

- 54 . VINCENS M., BAULIEU J.-L., et VETEL J.-M.

Antithyroïdiens de synthèse.

Gaz. Méd. de France, 6-06-1979, n°14 : 1441-1446

W-X-

- 55 . WALL J.R., FANG S.L., KUROKI T., INGBAR S.H.,
BRAVERMAN L.E.

In vitro immunoreactivity to propylthiouracil,
methimazole, and carbimazole in patients with
Graves' disease : a possible cause of antithyroid
drug-induced agranulocytosis.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1984, 58 : 868-872

- 56 . WALZER R.A., EINBINDER J.

Immunoleukopenia as an aspect of hypersensitivity
to propylthiouracil.

JAMA, 1963, 184 : 743-746

- 57 . WILLIAMS R.H.

The thyroid gland in Textbook of Endocrinology.

WB Saunders Compagny, Philadelphia, 1968 : 188-232

- 58 . WING S.S., FANTUS I.G.

Adverse immunologic effects of antithyroid drugs.

Can. Med. Assoc. J., 1987, 136 : 121-127

Y-Z-

- 59 . YOUNG E.T., STEEL N.R., TAYLOR J.J.,
STEPHENSON A.M., STRATTON A., HOLCOMBE M., and
KENDALL-TAYLOR P.

Prediction of remission after antithyroid drug
treatment in Graves' disease.

Quarterly Journal of Medicine, New series 66,
n°250, pp 175-189, February 1988

VIII LEXIQUE

VIII LEXIQUE

ATS	:	Anti-thyroidiens de synthèse.
CBZ	:	Carbimazole.
HLA	:	Human leukocyte antigens.
LDH	:	Lacticodéshydrogénase.
mCi	:	Millicurie.
MMI	:	Méthimazole.
MTU	:	Méthyl thiouracile.
NFS	:	Numération formule sanguine.
PTU	:	Propyl thiouracile.
TP	:	Temps de prothrombine.
TU	:	Thiouracile.

IX TABLE DES MATIERES

IX TABLE DES MATIERES :

	PAGES
I INTRODUCTION	10
II LES ANTI-THYROIDIENS DE SYNTHÈSE	13
A - INTRODUCTION ET PRÉSENTATION DES ANTI- THYROIDIENS DE SYNTHÈSE (ATS)	14
B - PHARMACOCINÉTIQUE	16
C - MÉCANISME D'ACTION	19
1 - L'effet anti-thyroïdien	19
2 - L'effet immunosuppresseur	20
D - EFFETS SECONDAIRES DES ATS	20
1 - Réactions hématologiques	21
a) Leucopénie transitoire et bénigne	21
b) Agranulocytose et neutropénie sévère	21
c) Aplasie médullaire	22
d) Réactions hématologiques diverses	22
2 - Réactions cutanées	23
3 - Incidents digestifs	23
4 - Problèmes périnataux	24
E - INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	25
III LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BASEDOW	26
A - INTRODUCTION	27
B - LE TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE	27
1 - Le traitement à visée anti-thyroïdienne	27

2 - Traitement non exclusivement à visée anti-thyroïdienne	28
a) Les β bloqueurs	28
b) Les neuro-sédatifs et/ou anxiolytiques	29
c) En complément du traitement pharmacologique	29
3 - Commentaires à propos du traitement pharmacologique	29
C - THERAPEUTIQUE COMPLEMENTAIRE DE CONTROLE DEFINITIF DE LA MALADIE	30
1 - Chirurgie	30
2 - L'iode radioactif	31
D - LE TRAITEMENT DE LA FORME GRAVE : LA CRISE THYROTOXICOSIQUE	32
1 - Iodothérapie	32
2 - Le carbonate de lithium	32
3 - Les échanges plasmatiques	32
E - STRATEGIE ET SCHEMA THERAPEUTIQUES	33
IV ETUDE ANALYTIQUE	34
A - LE CHOIX DES DOSSIERS	35
B - RESULTATS ET COMMENTAIRES	36
1 - Répartition par sexe et par âge	36
a) Résultats	36
b) Commentaires	36
2 - Antécédents thyroïdiens personnels	37
a) Résultats	37
b) Commentaires	37
3 - Evolutivité de la maladie	38
a) Résultats	38
b) Commentaires	38
4 - Calcémie dans le bilan biologique initial	38
a) Résultats	38
b) Commentaires	39

5 - Présence d'anticorps anti-TSH récepteurs	39
a) Résultats	39
b) Commentaires	39
6 - Type d'ATS utilisé la première fois	40
a) Résultats	40
b) Commentaires	40
7 - Problèmes concernant le suivi des patients	41
a) Résultats	41
b) Commentaires	41
8 - Durée du premier traitement par ATS avant l'obtention d'une rémission	41
a) Résultats	41
b) Commentaires	42
9 - Rémission	42
a) Résultats	42
b) Commentaires	42
10 - Reprise évolutive et rechute	43
a) Résultats	43
b) Commentaires	43
11 - Patients ayant bénéficié d'un traitement complémentaire par chirurgie ou iode radioactif	47
a) Résultats	47
b) Commentaires	47
12 - Incidents en cours de traitement	52
a) Résultats	52
b) Commentaires	52
 V ASPECTS PROSPECTIFS DU TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BASEDOW	 58
A - AMELIORATION DU PRONOSTIC DE LA MALADIE DE BASEDOW EN FONCTION DE LA POSOLOGIE DES ATS	59
B - INTERET DU DOSAGE DES ANTICORPS THYRO-STIMULANTS	60
C - INTERET DU SYSTEME HLA	61

D - INTERET DE LA MESURE DE LA CAPTATION THYROIDIENNE PRECOCE	62
E - VALEUR PRONOSTIQUE DE L'AGE, DU SEXE, DE L'EXOPHTALMIE, ET DES ANTECEDENTS FAMILIAUX	62
F - VALEUR PRONOSTIQUE DU GOITRE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC D'HYPERTHYROIDIE	62
G - INTERET DU TAUX D'HORMONES THYROIDIENNES CIRCULANTES	63
VI CONCLUSION	64
VII BIBLIOGRAPHIE	67
VIII LEXIQUE	79
IX TABLE DES MATIERES	81
SERMENT D'HIPPOCRATE	86

S E R M E N T D ' H I P P O C R A T E

=====

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.