

Y A-T-IL DU NOUVEAU DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BASEDOW ?

par **Anne CHARON, Laurence LEENHARDT et Camille BUFFET**
(Paris)

■ La maladie de Basedow est la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie avec un pic d'incidence chez la femme entre 30 et 50 ans. La complication extra-thyroïdienne la plus fréquente est l'orbitopathie basedowienne, qui lorsqu'elle est présente rend le diagnostic de maladie de Basedow cliniquement facile. Le dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH permet de confirmer le diagnostic étiologique de cette hyperthyroïdie. Le traitement de la maladie de Basedow repose le plus souvent sur la prise prolongée d'antithyroïdien de synthèse. L'autre option thérapeutique est « radicale » dont le but est de détruire la glande thyroïde soit par irathérapie, soit par thyroïdectomie totale. Les avantages et les inconvénients de chacune des options thérapeutiques, qui doivent être expliquées aux patients, seront détaillés ici. L'endocrinologue doit aussi connaître les spécificités de la prise en charge de la maladie de Basedow chez la femme enceinte ou ayant un projet de grossesse. Enfin, les thérapies ayant pour but de cibler le processus immunologique à l'origine de la maladie de Basedow font actuellement l'objet de recherches actives et seront évoquées.

Mots-clés: hyperthyroïdie, antithyroïdien de synthèse, thyroïdectomie, irathérapie, immunomodulateurs.

I. - INTRODUCTION

La maladie de Basedow (MB) est la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie. Sa prévalence avoisine 20 à 50 patients pour 100 000 habitants par an dans les pays sans carence iodée (1, 2). Le diagnostic est facilement posé, le plus souvent, grâce à un examen clinique attentif, des dosages thyroïdiens (TSH) confirmant l'hyperthyroïdie. La recherche des anticorps anti-récepteur de la TSH (TRAb), qui ont un rôle causal direct dans cette pathologie auto-immune précise la nature basedowienne de l'hyperthyroïdie. La scintigraphie thyroïdienne n'est pas indiquée dans les formes typiques et une échographie-doppler thyroïdienne est demandée, si besoin, montrant un parenchyme thyroïdien typiquement hypoéchogène et hypervascularisé.

De nature auto-immunitaire, avec présence de TRAb stimulants responsables de l'hyperstimulation désordonnée de la glande, la maladie de Basedow évolue par poussées. Toutefois, le « refroidissement » spontané éventuel de la maladie est rare, imprévisible et de nature mal comprise (rôle d'autres TRAb bloquant le récepteur de la TSH?). En conséquence, l'hyperthyroïdie doit être traitée, et ceci d'autant plus que l'hyperthyroïdie due à la stimulation immunologique de la glande semble pouvoir entretenir ou favoriser le processus immuno-inflammatoire intra-thyroïdien. C'est ainsi que, même si le mécanisme précis de l'action des médicaments anti-thyroïdiens (anti-thyroïdiens de synthèse - ATS) n'est pas élucidé, il est suggéré que ce soit à la faveur de leur effet de « mise au repos » de la glande que

le processus immuno-inflammatoire intra-thyroïdien puisse « s'éteindre » durablement, la maladie pouvant alors entrer en « rémission » (3). Les rémissions prolongées après la fin du traitement médical par ATS d'un premier épisode s'observent chez 30 à 40% des patients (4), elles se distinguent des « récurrences » survenant peu après l'arrêt du traitement par ATS du fait de la poursuite du processus immuno-inflammatoire intra-thyroïdien.

La manifestation extra-thyroïdienne la plus fréquente de la MB est l'orbitopathie. De nature immuno-inflammatoire, sa pathogénie est en cours d'élucidation. Son incidence est faible (2,9 cas (hommes) à 16 cas (femmes) /100 000 /an, avec un pic de fréquence durant la 4^{ème} décennie (5). Mais, si on peut mettre en évidence de discrètes anomalies orbitaires chez environ 50% des patients, les formes nécessitant une prise en charge spécifique pluridisciplinaire dans un centre expert concernent environ 5 à 10% des cas. La prise en charge de l'orbitopathie basedowienne ne sera pas abordée dans cet article. Nous discuterons l'optimisation de la prise en charge des patients avec les traitements actuels puis des thérapeutiques à venir. Nous ne détaillerons pas l'intérêt et l'importance du sevrage tabagique bien connus en cas de MB.

II. - ARSENAL THÉRAPEUTIQUE ACTUEL

• Les antithyroïdiens de synthèse (ATS)

En France, quatre antithyroïdiens de synthèse sont commercialisés (*Tableau 1*): thiamazole (méthimazole), carbimazole, PTU et benzylthiouracile.

Leurs actions sont les suivantes :

- inhibition de la TPO entraînant une altération de l'oxydation et de l'organification de l'iodure;
- inhibition de la conversion périphérique de la T4 en T3 par la désiodase de type 2, effet obtenu, uniquement avec le PTU à forte dose.

Les ATS ne « guérissent » pas au sens propre la maladie mais, en réduisant la synthèse des hormones thyroïdiennes, permettent d'attendre la rémission spontanée de la maladie. En effet, bien que minutieusement explorés, les éventuels arguments en faveur d'une action directement immuno-modulatrice des ATS n'ont pas été convainquant.

Le thiamazole et le carbimazole sont des dérivés imidazolés, le thiamazole étant un dérivé biologiquement actif provenant de la biotransformation du carbimazole. Le précurseur carbimazole est un peu moins actif que le thiamazole, 10 mg de carbimazole ont la même efficacité que 6 mg de thiamazole (6). Le thiamazole a été comparé au propylthiouracil dans 4 études prospectives randomisées dont trois (7-9) ont conclu à l'efficacité supérieure de 15 ou 30 mg de thiamazole par comparaison à 150 ou 300 mg de propylthiouracil en termes de restauration de l'euthyroïdie après 12 semaines de traitement. Une seule étude, mais de faible effectif n'a pas trouvé de différence significative (10).

Les recommandations françaises et internationales (6, 11-13), préconisent d'utiliser en première intention une molécule de la famille des imidazolés : thiamazole ou carbimazole, en dehors du premier trimestre de la grossesse (*voir paragraphe V*).

Point important, qui a pu soulever des débats : il n'existe pas de preuve objective de différence d'efficacité à long terme entre le traitement soit par ATS seul, soit en association avec

Tableau 1. - **Équivalence entre les différents antithyroïdiens de synthèse disponibles en France**

Dénomination Commune Internationale	Nom commercial	Présentation	Équivalence 1 mg équivaut à
THIAMAZOLE ou MÉTHIMAZOLE <i>Dérivés imidazolés</i>	Thyrozol®	Comprimé de 5, 10 et 20 mg → 1 prise par jour	15 mg
CARBIMAZOLE <i>Dérivés imidazolés</i>	Néomercazole®	Comprimé de 5 et 20mg → 1 prise par jour	20 mg
PROPYLTHIOURACILE <i>Dérivés uraciles</i>	Propylex®	Comprimé de 50mg → 2 à 3 prises par jour	200 mg
BENZYLTHIOURACILE <i>Dérivés uraciles</i>	Basdène®	Comprimé de 25mg → 2 à 3 prises par jour	200 mg

la lévothyroxine, méthode aussi appelée «block-and-replace», qui peut rester utile, néanmoins, en protégeant du risque d'hypothyroïdie iatrogène (3, 8, 9).

Une contraception efficace est recommandée chez toute patiente en âge de procréer en raison des risques tératogènes des ATS et du risque intrinsèque pour le fœtus d'une maladie de Basedow non contrôlée. Ces aspects seront détaillés plus loin.

Effets indésirables des ATS. Certains sont rares (0,2-1,0 %) mais graves, tels que l'agranulocytose (PNN < 500/mL), les anémies aplastiques (< 0,1 %, sous PTU ou carbimazole), les thrombocytopenies (PTU, carbimazole), les vascularites pseudo-lupiques à ANCA (PTU), les hépatites cytolytiques (PTU) ou cholestatiques (carbimazole, méthimazole) ou les polyarthralgies. Les perturbations du bilan hépatique sont dose-dépendantes en cas de prise de carbimazole (14). Il a aussi été décrit des anomalies du goût et de l'odorat. Les effets indésirables plus fréquents (1 à 5 %) sont les éruptions cutanées à type d'urticaire, habituellement d'évolution favorable sous antihistaminique, et une leuco-neutropénie modérée.

- **Thyroïdectomie totale ou quasi-totale**

Elle nécessite impérativement non seulement un chirurgien, mais toute une équipe entraînée (15). Elle doit être précédée d'une préparation par traitement par ATS de façon à restaurer l'euthyroïdie, indispensable prévention de la survenue d'une crise aiguë thyrotoxique post-opératoire. Une supplémentation hormonale par lévothyroxine doit être introduite dès le lendemain de l'intervention pour éviter toute période d'hypothyroïdie, à la dose moyenne initiale de 0.8 µg/kg/jour, dose « infra-substitutive », compte tenu de la lente décroissance de la thyroxinémie endogène, et à adapter ultérieurement.

- **Irradiation thyroïdienne par l'iode 131**

C'est le rayonnement bêta de l'iode 131, efficace mais de court rayon d'action, qui rend compte de l'efficacité de l'irathérapie. Malgré l'expérience de plus de 70 ans d'utilisation de l'iode 131, il n'a pas été possible de définir de formule de dosimétrie permettant de viser la restauration de l'euthyroïdie de sorte que l'objectif est actuellement celui de la suppression de la fonction avec passage en hypothyroïdie définitive. Selon les habitudes d'équipe, l'activité administrée correspond soit au résultat d'une formule mathématique simple prenant en compte le volume global de la glande thyroïde et le taux de captage de l'iode 123 estimé lors de la scintigraphie thyroïdienne (activité dite ablatrice), soit à une activité fixe

arbitraire au minimum de 10 mCi. L'efficacité de l'iode 131 est maximale dans les 3 mois après la prise de la gélule d'iode.

Avec cet objectif, l'incidence de l'hypothyroïdie post-dose atteint 50% après la première année, suivi d'un taux annuel de 3 à 5% (16), il est globalement corrélée à l'activité d'iode 131 administrée. Après irathérapie à dose résolument ablatrice, certains proposent de commencer systématiquement le traitement par lévothyroxine dans les 3 à 4 semaines suivant la prise d'iode de façon à prévenir l'installation rapide d'une hypothyroïdie d'autant plus mal ressentie qu'elle suit de près l'hyperthyroïdie, et qu'elle peut aggraver le risque d'orbitopathie. Le risque d'hypothyroïdie tardive après irathérapie est significatif, même avec de faibles activités d'iode 131.

Le patient doit être informé du fait qu'une seule dose d'iode 131 peut ne pas suffire. La persistance de l'hyperthyroïdie 6 mois après le traitement doit conduire à envisager une deuxième administration d'iode radioactif.

Faut-il systématiquement rétablir l'euthyroïdie avant l'irathérapie? La question, initialement très débattue, semble dorénavant résolue par la positive. Il convient, alors d'interrompre temporairement l'ATS 3 à 7 jours avant l'administration de l'iode radioactif sauf à risquer de réduire son efficacité (17). Il peut y avoir une aggravation transitoire de l'hyperthyroïdie dans environ 10% des cas, cliniquement significative dans une minorité des cas (17), dans un délai de 2 à 3 semaines après irathérapie, possiblement en lien avec un relargage d'antigènes et une production accrue de TRAb (18). Un ATS peut ainsi être prescrit après irathérapie, essentiellement chez les sujets fragiles pour lesquels on craindrait une mauvaise tolérance de l'exacerbation de l'hyperthyroïdie. Si l'ATS doit être repris après irathérapie, un délai minimal de 7 jours doit être respecté (17). Une surveillance clinique dans les 2 à 3 semaines après irathérapie, pouvant être assurée par le médecin généraliste, est habituellement préconisée. Une surveillance de la fonction thyroïdienne 1-2 mois après irathérapie, puis tous les 2 mois et demi à 3 mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois pendant un an ou jusqu'à apparition d'une hypothyroïdie est recommandée (6, 11-13).

III. - LE TRAITEMENT D'UN PREMIER ÉPISODE DE MALADIE DE BASEDOW

La première étape est celle de l'information des patients concernant les points suivants : les trois options thérapeutiques possibles, leurs objectifs, leurs avantages et inconvénients respectifs, la probabilité de rémission et de récurrence pour chacune. Le choix de la stratégie thérapeutique tient compte de différents éléments, notamment, le choix du patient, son âge, la présence de comorbidités et l'état général, un éventuel projet de grossesse, la présence d'une orbitopathie.

L'hyperthyroïdie franche de la MB nécessite la prescription d'un ATS pour contrôler les symptômes de thyrotoxicose et restaurer l'euthyroïdie. Dans l'attente de l'efficacité des ATS, un traitement symptomatique en cas de manifestations franches de thyrotoxicose par bêta-bloquants préférentiellement non cardio-sélectifs et à forte dose doit être prescrit, en l'absence de contre-indication. La molécule la plus fréquemment prescrite étant le propranolol à la posologie de 120 mg par jour pour espérer une efficacité sur la thyrotoxicose, une posologie plus faible pouvant avoir une efficacité sur la tachycardie et les palpitations.

Le plus souvent, c'est l'option du traitement médical par ATS qui est privilégiée lors d'un premier épisode de MB, d'autant plus que les chances de rémission, c'est-à-dire de maintien de l'euthyroïdie après l'arrêt de l'ATS, paraissent a priori acceptables. En pratique clinique,

il s'agit des patients avec des TRAb peu élevés, un goitre de faible volume, une hyperthyroïdie modérée et en l'absence de tabagisme actif. Mais, même dans cette configuration, il faut informer le patient que la rémission après l'arrêt des ATS ne sera obtenue que dans un cas sur deux (19).

Toutefois, dans certains cas, le traitement radical peut être délibérément programmé en première ligne, après l'étape initiale de restauration de l'euthyroïdie par ATS :

- en cas de cumul des facteurs de risque de maladie de Basedow récidivante/persistante : TRAb très élevés, volumineux goitre, hyperthyroïdie sévère nécessitant la poursuite d'une posologie élevée d'ATS, dans lequel la thyroïdectomie apparaît appropriée ;
- chez les sujets âgés dont l'hyperthyroïdie a été révélée par une manifestation sévère d'hyperthyroïdie, en particulier une fibrillation atriale, pour qui l'irathérapie doit être envisagée précocement après restauration de l'euthyroïdie (11) ;
- en cas de suspicion de nodules thyroïdiens malins, où la chirurgie s'impose, situation relativement rare.

La perspective d'un projet de grossesse ne justifie pas, à elle seule, la décision de traitement radical d'un premier épisode de maladie de Basedow. Si le projet de grossesse ne peut pas être différé, du fait de l'âge (proche de 40 ans, par exemple), et que la probabilité de rémission sous ATS est suffisante, il convient d'autoriser la grossesse sous faible dose de propylthiouracile, dont l'arrêt dans le courant du premier trimestre pourra être envisagé (voir paragraphe IV).

1. Comment déterminer la posologie initiale de l'ATS ?

Peu d'études ont corrélié la posologie initiale d'ATS à la sévérité de l'hyperthyroïdie (6) :

- certaines ont montré que le délai de normalisation de la T4L était plus court avec 40 mg que 10 mg de thiamazole (83 % des patients avec T4L normalisées à 3 semaines versus 68 %) (20, 21) ;
- dans une étude japonaise, 30 mg de thiamazole par jour a permis la restauration de l'euthyroïdie en 4 semaines pour 40 % des patients avec T4L > 90 pmol/L contre 15 % pour ceux recevant 15 mg (7) ;
- dans une autre étude (22), seuls 25 % des patients ayant des concentrations initiales de T4 totale (60-160 nmol/L) dans le quartile supérieur (135-160 nmol/L) étaient en euthyroïdie après 4 semaines de traitement par 20 mg de carbimazole par jour. Chez les patients avec des concentrations de T4 totales supérieures à 260 nmol/l, une dose de 40 mg/jour était plus efficace en termes de contrôle de l'hyperthyroïdie à 4 semaines du début du traitement, que la dose de 20 mg/ jour ;
- dans l'hyperthyroïdie modérée, à l'inverse, une posologie initiale de 30 mg de thiamazole par jour ne paraissait pas plus efficace que 15 mg (7)

La posologie initiale d'ATS est donc en pratique adaptée à la sévérité de l'hyperthyroïdie. Les recommandations d'experts (6, 13) sont de commencer le traitement à la posologie de 40 mg de carbimazole ou 30 mg de thiamazole si les concentrations de T4L sont entre 3 et 4 fois la limite supérieure de la normale. Pour des concentrations de T4L moins élevées, les posologies de 20-30 mg de carbimazole ou 15-20 mg de thiamazole sont probablement suffisantes.

Les équivalences entre les différents ATS sont rappelées dans le *tableau 1*.

2. *Quelle surveillance et modalité de prise en charge sous ATS ?*

Il s'agit de s'assurer de la restauration de l'euthyroïdie et de dépister la survenue d'éventuels effets indésirables. La T4L, \pm T3L, doit être contrôlée toutes les 3-6 semaines après initiation de l'ATS, jusqu'à normalisation (11, 12). Le dosage de T3L n'est pas indispensable si la T4L est élevée avant le début du traitement. Toutefois, le dosage de la T3L est fréquemment réalisé en pratique clinique sans qu'il existe d'argument objectif en sa faveur. Dans la modalité «ATS» seul, la dose de thiamazole peut être diminuée à 10-20 mg par jour et celle de carbimazole à 20-30 mg lorsque les hormonémies thyroïdiennes, encore dans la zone supra-normale, ont diminué de façon significative de façon à éviter l'hypothyroïdie iatrogène. En cas de traitement combiné, ATS-lévothyroxine, la posologie d'ATS est maintenue à forte dose, en association à la lévothyroxine 25 μ g par jour progressivement augmentée à 100-125 μ g par jour. Les dosages rapprochés de TSH < 4 à 6 semaines n'ont pas d'intérêt compte tenu de la demi-vie de la T4L qui est d'une semaine environ. Il faut compter environ 5 demi-vies de T4L avant l'installation d'un nouvel équilibre hormonal, et l'existence de l'inertie hypophysaire retarde encore la normalisation du taux de TSH. Après normalisation de la T4L, la surveillance repose sur un dosage de TSH et de T4L \pm T3L tous les 2 à 4 mois (11, 12). Si l'ATS est prescrit à dose adaptée, il est poursuivi par la suite à la posologie de 5-10 mg par jour pour le thiamazole et 5-15 mg par jour pour le carbimazole.

Les patients doivent recevoir une information orale et écrite sur les effets indésirables potentiels des ATS, en particulier :

- l'indication à réaliser une NFS en urgence en cas de fièvre et/ou angine, en parallèle de l'arrêt de l'ATS, afin de vérifier l'absence d'agranulocytose, l'ATS n'étant repris qu'après accord du médecin ;
- les symptômes devant conduire à consulter rapidement, tel qu'un rash prurigineux qui peut conduire à envisager de changer de famille d'ATS en association à des antihistaminiques (2 à 5 % des cas) ou encore de façon exceptionnelle des signes d'insuffisance hépatocellulaire (ictère, selles décolorées, urines foncées, douleurs abdominales, arthralgies, ...).

Certaines recommandations proposent un contrôle de la numération et formule sanguine (NFS) et une évaluation de la fonction hépatique avant l'initiation de l'ATS (6, 13). En pratique, cette évaluation initiale est utile, si une anomalie de la NFS ou de la fonction hépatique sont découvertes fortuitement sous ATS, d'autant plus que l'hyperthyroïdie peut entraîner une leuco-neutropénie ou une cytoloyse hépatique. Cette NFS pré-thérapeutique permet d'avoir des arguments pour ou contre l'imputabilité de l'ATS dans l'anomalie découverte. Plusieurs recommandations (6, 11-13) suggèrent l'arrêt définitif de l'ATS en cas d'effets indésirables graves et sévères (agranulocytose ou PNN $< 800/\text{mm}^3$ et/ou transaminases $> 3N$) et certaines contre-indiquent toutes les classes d'ATS compte tenu de réactions croisées possibles entre les différentes familles d'ATS (6, 11). L'arrêt d'un ATS en cas de neutropénie doit évidemment tenir compte de l'existence d'une neutropénie ethnique ou préexistante à l'introduction de l'ATS, où la poursuite de celui-ci peut être envisagée, éventuellement avec l'aval de l'hématologue en cas de neutropénie très importante. En pratique clinique, l'élévation des transaminases doit conduire à s'interroger sur son étiologie. Il ne faut pas incriminer trop rapidement l'ATS face à une cytoloyse hépatique liée à une hyperthyroïdie franche et arrêter à tort l'ATS. De principe, une cytoloyse hépatique sous ATS doit conduire à des explorations systématiques (sérologie virale B et C, ferritine, coefficient de saturation de la transferrine et échographie hépatique) et à un avis spécialisé, si

nécessaire. Si l'imputabilité de l'ATS est forte, l'élévation des transaminases ayant été décrite comme facteur de risque d'évolution possible vers une dysfonction hépatique sévère (23), il est raisonnable d'arrêter l'ATS et d'envisager un traitement radical, avant la reprise de l'hyperthyroïdie si celle-ci était contrôlée. Les anomalies liées au carbimazole ou au thiamazole sont typiquement de type cholestatique et s'améliorent avec la diminution de la posologie de l'ATS. Les hépatites cytolytiques immuno-allergiques sont essentiellement liées au propylthiouracile. Le mécanisme d'hépatotoxicité étant différent entre les 2 grandes classes d'ATS, la survenue d'anomalie hépatique sévère sous une classe peut conduire de façon théorique à la prescription de l'autre classe, sous surveillance hépatique rapprochée (23). Toutefois, si l'hyperthyroïdie est contrôlée au moment où l'ATS est arrêté en raison de l'hépatotoxicité sévère, la priorité doit être donnée au traitement radical rapide. Malgré le résumé des caractéristiques des ATS figurant sur le VIDAL incitant à une surveillance systématique de la NFS et de la fonction hépatique sous ATS, il n'y a pas d'argument objectif pour ou contre cette surveillance systématique (6, 11). En pratique clinique, il peut être envisagé une surveillance de la NFS et de la fonction hépatique à l'occasion de la surveillance de la fonction thyroïdienne. Toutefois, s'agissant principalement d'effets indésirables immuno-allergiques, donc de survenue brutale, le rationnel scientifique de ces contrôles systématiques est discutable.

3. Quelle durée de traitement par ATS pour un premier épisode de maladie de Basedow ?

Peu d'études ont pu être assez rigoureuses pour pouvoir évaluer le risque de récurrence dans l'année suivant l'arrêt d'une première cure d'ATS. Une durée de traitement de 12 à 18 mois est actuellement recommandée. Cette recommandation est basée sur 4 études d'une méta-analyse Cochrane (24), une de ces études ayant évalué un traitement par ATS seul et les 3 autres en traitement combiné « block and replace ». De cette méta-analyse, il ressort que les taux de rémission maximum (50 à 55 %) sont atteints en 12 à 18 mois, une durée plus courte de traitement étant moins efficace et une durée plus longue n'ayant pas fait la preuve de son efficacité sur l'obtention d'une rémission. En effet, dans les études de cette méta-analyse :

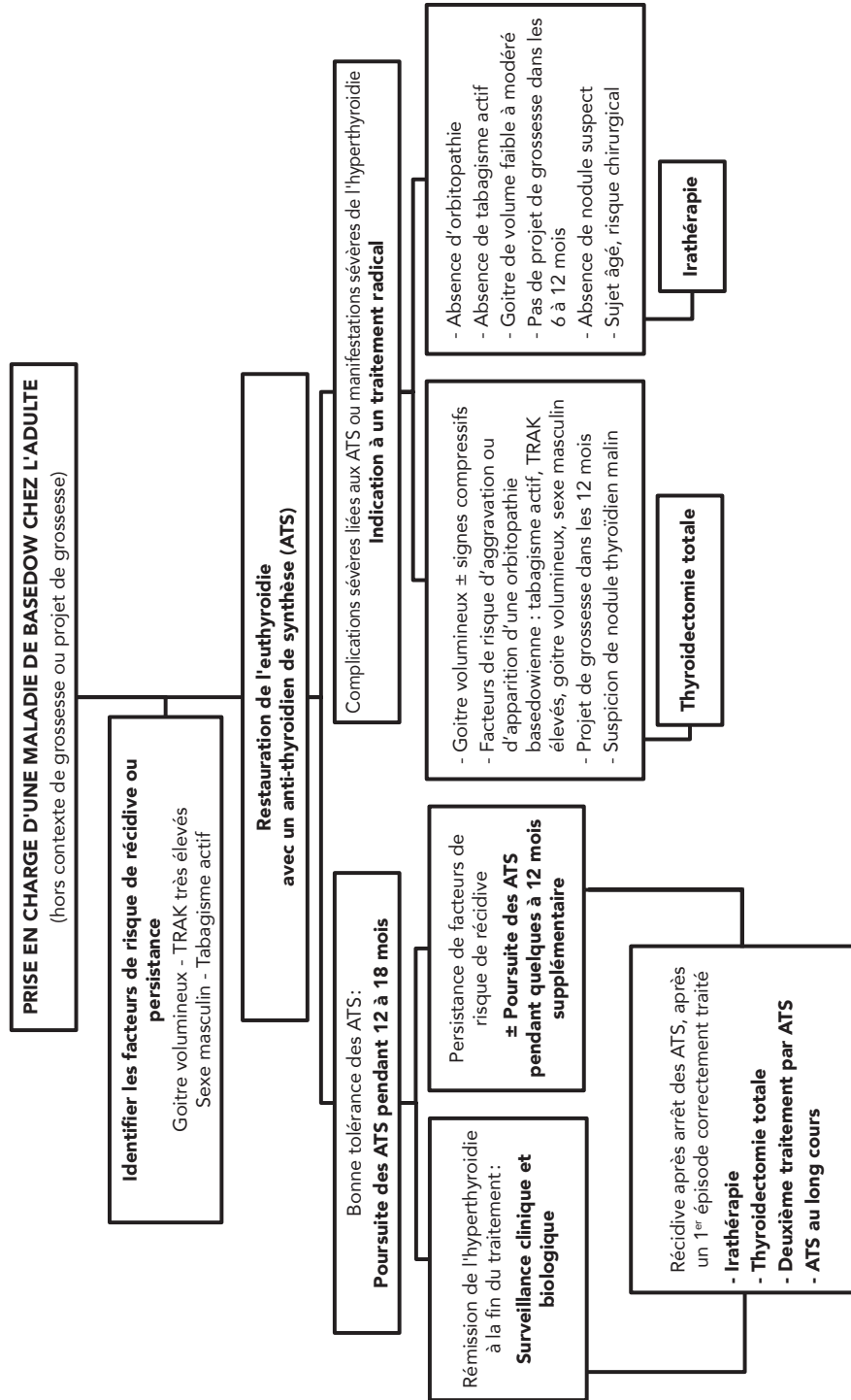
- un traitement par ATS de 12 à 18 mois était significativement plus efficace sur le risque de rechute que celui de 6 mois (25) ;
- un traitement par ATS de 12 mois n'était pas moins efficace qu'un traitement par ATS pendant 24 mois (26) ;
- une durée de traitement supérieure à 18 mois n'a pas montré de preuve en termes de réduction du risque de récurrence, bien que les intervalles de confiance de ce risque soient larges (26, 27).

4. Quelle prise en charge à la fin du traitement médical par ATS ?

Après 12-18 mois de traitement par ATS, en présence de facteurs de risque de persistance/récurrence de MB, en particulier de la persistance de TRAb (6,11), d'une hypervascularisation du parenchyme thyroïdien ou de nécessité de maintenir une dose forte d'ATS, et d'autant plus que le patient est un homme et/ou que le tabagisme est actif, certains proposent de maintenir le traitement par ATS au-delà des 18 mois recommandés, pendant quelques mois (6) jusqu'à un an supplémentaire (11), après décision partagée avec le patient.

Après l'arrêt du traitement par ATS, le risque de récurrence est maximal dans les 6 mois, puis diminue pour atteindre un plateau après 1 à 2 ans. Tous les patients doivent bénéficier

Figure 1. - Algorithme de prise en charge d'une maladie de Basedow.



d'un suivi clinique et biologique pour dépister une récurrence de MB. Dans l'ensemble, les recommandations suggèrent une surveillance de la TSH à 6-8 semaines après l'arrêt, puis à 3 mois, 6 mois et 1 an et ensuite, en fonction des points d'appels cliniques (11-13). Certains proposent une surveillance systématique de la TSH annuelle ou tous les 2 ans au-delà, essentiellement pour dépister une hypothyroïdie pouvant survenir spontanément dans 5 à 20% des cas (12), ou le risque d'une récurrence tardive.

IV. - PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE BASEDOW PERSISTANTE OU RÉCIDIVANTE

En cas de persistance de facteurs de risque de récurrence après 12 mois supplémentaires de traitement par ATS, ou en cas de récurrence de maladie de Basedow après un premier épisode bien traité, les trois options thérapeutiques possibles sont :

- le traitement radical par irathérapie ou chirurgical ;
- traitement médical par ATS soit en procédant comme lors d'un premier épisode, soit par de faibles doses d'ATS au long cours.

• Traitement par iode radioactif

Les éléments cliniques devant conduire à privilégier l'irathérapie sont :

- l'absence d'orbitopathie, de tabagisme actif ;
- l'absence de goitre de volume important, ou de nodule thyroïdien suspect ;
- l'absence de projet de grossesse dans les 6 à 12 mois ;
- l'existence d'un risque opératoire en rapport avec l'état pathologique ou l'âge.

L'existence d'une orbitopathie avec signes inflammatoires est une contre-indication, dans la mesure où l'irathérapie peut l'aggraver dans 10 à 39% des cas (18). Le cas échéant, si l'irathérapie est néanmoins l'option retenue, une corticothérapie prophylactique encadrant le traitement doit être prescrite. La prévention de toute période d'hypothyroïdie après l'irathérapie contribue aussi à éviter l'aggravation de l'orbitopathie, ou même son apparition. Le sevrage du tabac agit dans le même sens.

• La thyroïdectomie

Les éléments cliniques devant conduire à privilégier le traitement chirurgical par thyroïdectomie totale (15) par une équipe entraînée (28) sont :

- un goitre volumineux ± signes compressifs ;
- la présence de facteurs de risque d'aggravation ou d'apparition d'une orbitopathie basedowienne : tabagisme actif, taux de TRAb élevé, goitre volumineux, sexe masculin ;
- un projet de grossesse dans les 12 mois ;
- la suspicion de nodule thyroïdien malin.

• Reprise ou poursuite du traitement médical

Peu d'études ont analysé les chances de rémission après un deuxième traitement classique par ATS en cas de MB récidivante. Une étude chinoise avait rapporté un taux de rémission de 75%, 48 mois après un deuxième traitement classique par ATS en monothérapie (29). Toutefois, il reste à préciser si ceci resterait vrai dans d'autres régions du monde.

Le maintien des ATS au long cours à faible dose est une option relativement récente (15, 30-32), en particulier chez les patients refusant un traitement radical (11, 12). Certaines

études ont montré une supériorité de cette stratégie par rapport à un traitement radical par irathérapie en termes de maintien d'une euthyroïdie et d'absence d'aggravation d'une orbitopathie (15,32). Toutefois la prise d'ATS au long cours requiert une bonne observance et l'adhésion à un suivi régulier de l'équilibre hormonal thyroïdien et ayant pour objectif de dépister les complications tardives à ces molécules.

V. - LES PARTICULARITES LIÉES À LA GROSSESSE OU À UN PROJET DE GROSSESSE

L'hyperthyroïdie est délétère pour la mère, l'évolution de la grossesse et le fœtus. Les spécificités de prise en charge d'une maladie de Basedow chez une femme enceinte ou ayant un projet de grossesse découlent des principaux éléments-clefs suivants :

- **Relation entre unité fœto-placentaire et axe thyroïdien maternel. Impact sur la thyroïde fœtale**

La thyroïde fœtale étant fonctionnelle à partir de la 12^{ème} semaine de gestation, elle est soumise aux mêmes effets que la thyroïde maternelle. Étant donné le passage placentaire des ATS et des TRAb, il existe, selon les cas soit un risque d'hypothyroïdie, soit un risque d'hyperthyroïdie fœtale. Contrairement à la thyroxine, les ATS passent la barrière fœto-placentaire expliquant que le traitement combiné de type « block and replace » soit contre-indiqué pendant la grossesse (11, 12). D'autre part, un dosage des TRAb doit être pratiqué en début de grossesse chez toute femme ayant un antécédent de maladie de Basedow, même traitée radicalement, en particulier dans l'année suivant le traitement radical, ou une maladie de Basedow active. Le dosage doit être répété entre 18 et 22 semaines de grossesse (11, 33, 34). Le taux de TRAb au début du 3^{ème} trimestre est prédictif de la survenue d'une hyperthyroïdie fœtale et/ou néonatale. Si le taux de TRAb est supérieur à 5 UI/L (dosage de 2^{ème} génération) et/ou supérieur à trois fois la limite supérieure de la normale, un suivi obstétrical par une équipe spécialisée est nécessaire, avec réalisation d'échographie(s) thyroïdienne(s) fœtale(s) à partir de la 22^{ème} semaine de grossesse à la recherche d'un goitre fœtal défini par un volume thyroïdien supérieur au 95^{ème} percentile pour l'âge gestationnel (33, 34). En cas de goitre fœtal, la distinction entre hyperthyroïdie et hypothyroïdie fœtale repose sur les éléments cliniques et échographiques fœtaux évocateurs d'hyper- ou d'hypothyroïdie, et, dans le doute et si le volume du goitre est préoccupant, sur le dosage des paramètres thyroïdiens sur le sang du cordon, après évaluation pluridisciplinaire.

- **Tératogénicité des ATS**

Les ATS portent un risque tératogène, faible, de l'ordre de 2 à 3% des fœtus exposés. Chronologiquement, c'est entre la 6^{ème} et la 10^{ème} semaine de grossesse, c'est-à-dire à la période d'organogénèse, que ce risque est maximum. Les deux classes d'ATS, carbimazole/méthimazole et PTU, sont concernées (33, 35, 36). Les malformations peuvent être sévères, et d'une façon générale, plus sévères avec le carbimazole/méthimazole (*aplasia cutis*, atrésie des choanes, de la trachée ou de l'œsophage, imperforation anale, micro-colon...) qu'avec le PTU (kystes de la face ou du cou, anomalies mineures des voies urinaires chez les garçons (13, 33, 35-37). Ces malformations liées aux ATS ne paraissent pas dose-dépendantes (37).

- **Amélioration spontanée de la maladie de Basedow pendant la grossesse**

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, il y a le plus souvent amélioration, voire rémission, de la maladie de Basedow, avec même possibilité d'arrêter les ATS (11, 12).

Par ailleurs, l'endocrinologue doit savoir différencier une thyrotoxicose gestationnelle transitoire survenant au cours du premier trimestre de grossesse, liée au pic d'hCG en début de grossesse, expliquée par l'homologie partielle entre TSH et hCG, d'une authentique maladie de Basedow découverte en début de grossesse. Le dosage des TRAb et/ou l'échographie thyroïdienne permettront le diagnostic différentiel.

- **Concomitance de grossesse et de maladie de Basedow**

Chez une patiente en cours de traitement dont le projet de grossesse ne peut pas être reporté, la survenue d'une grossesse peut être autorisée à condition que l'état thyroïdien soit contrôlé et stable (euthyroïdie à deux contrôles séparés de deux mois, à posologie constante d'ATS), que le taux des TRAb soit faible ou modéré et que la patiente soit informée des contraintes du suivi (11). Si ces conditions ne sont pas remplies, il convient de repousser le projet après la résolution du problème thyroïdien. Si la grossesse est possible, l'ATS privilégié sera le PTU, à prescrire pendant les 10-12 premières semaines de grossesse pour les raisons expliquées plus haut (11, 12, 37). Si, au-delà du 1^{er} trimestre la poursuite du traitement par ATS s'impose, il est préférable alors d'arrêter le PTU, compte tenu du risque d'hépatite sévère et d'instituer le traitement par le carbimazole/méthimazole. Les traitements combinés de type « block and replace » seront proscrits (11, 12).

En cas de découverte d'une maladie de Basedow au premier trimestre de la grossesse, après évaluation clinique et biologique, y compris taux des TRAb, la dose minimale efficace de PTU doit être introduite, en tenant compte de la sévérité de l'hyperthyroïdie biologique et de l'intensité de la thyrotoxicose, habituellement 150 mg/j de PTU par jour, avec surveillance de la fonction hépatique toutes les 2 à 4 semaines (11, 33, 34). L'objectif est d'obtenir une T4L dans la partie normale supérieure du laboratoire, voire un peu au-dessus de la norme du laboratoire (33). La surveillance de l'équilibre hormonal thyroïdien est faite toutes les 2 à 4 semaines (11, 33, 34). Les bêtabloquants, type propranolol, peuvent être utilisés sur une courte durée. Sur le long terme, ils favorisent le retard de croissance intra-utérin, la bradycardie fœtale et l'hyperglycémie néo-natale.

La thyroïdectomie totale est exceptionnellement nécessaire pendant la grossesse et ne se discuterait qu'en cas de forme particulièrement sévère et résistante aux ATS de maladie de Basedow. Le cas échéant, la thyroïdectomie doit être réalisée au 2^{ème} trimestre pour limiter les risques de fausse-couche ou d'accouchement prématuré (33, 34).

- **Post partum**

Une patiente ayant une maladie de Basedow, dont le traitement par ATS a été arrêté en cours de grossesse, doit être informée du risque de récurrence après l'accouchement. Une surveillance systématique de la TSH doit être proposée à 1, 3 et 6 mois de l'accouchement (34).

- **Allaitement**

Le faible passage des ATS dans le lait maternel ainsi que les données rassurantes en terme d'impact sur le développement physique et intellectuel des nouveau-nés bénéficiant de l'allaitement maternel ne justifient pas de restriction sur ce point. Toutefois, les recommandations diffèrent nettement d'une société savante à l'autre: possibilité de prescrire <20 mg de thiamazole pour certains (11, 33) ou <10 mg pour d'autres (34) et pour le PTU, <250 mg (11) ou <450 mg (33), ou même éviction du PTU (34). Mais la règle de bon sens, fondée sur la cinétique de l'élimination lactée de l'ATS est de prendre le médicament immédiatement après les tétées. Le cas échéant, une surveillance pédiatrique est nécessaire.

VI. - THÉRAPEUTIQUES À VENIR

Les traitements classiques de la maladie de Basedow, antithyroïdiens de synthèse, irathérapie et chirurgie, n'ont quasiment pas changé dans les 70 dernières années. Ils présentent deux écueils : soit efficacité relative, puisque dans environ 50 % des cas la maladie récidive après un traitement médical de 12-18 mois d'ATS, soit création d'une nouvelle pathologie, avec altération de la qualité de vie (38), en partie en lien avec la nécessité d'une hormonothérapie substitutive au long cours après traitement radical. Ainsi, de nombreuses nouvelles approches thérapeutiques, basées sur la physiopathologie de la maladie de Basedow, font actuellement l'objet de recherches actives. Les rapports bénéfice-risque et coût-bénéfice de ces nouvelles thérapeutiques devront toutefois être évalués soigneusement.

1. *Thérapies ayant une action sur les lymphocytes B*

Les lymphocytes B ont un rôle essentiel dans la maladie de Basedow à travers a) la production des TRAb, b) leur rôle de cellules présentatrices d'antigènes, vraisemblablement capables de présenter des épitopes du récepteur de la TSH aux lymphocytes T contribuant ainsi à perpétuer la pathologie et c) leur capacité à produire des cytokines et chémokines pro ou anti-inflammatoires. Quatre approches visant à réduire le nombre ou la fonctionnalité des lymphocytes B sont en cours plus ou moins avancé de développements.

Le **rituximab**, anticorps monoclonal anti-CD20, marqueur membranaire des lymphocytes B, entraîne leur déplétion. Il est apparu comme candidat potentiel pour le traitement de la maladie de Basedow (39). Il a été testé chez l'adulte, dans deux études prospectives avec faible effectif de patients (n = 20 et 13, respectivement) et avec un recul limité, mais des résultats encourageants. Dans la première étude (40), 20 patients recevaient un traitement court par méthimazole avec ou sans rituximab pendant 3 semaines. Après un suivi moyen de 23 mois, 4 patients sur 10 dans le groupe rituximab étaient en rémission, alors que tous les patients de l'autre groupe avaient récidivé. Les meilleurs répondeurs étaient les patients avec des taux initiaux de TRAb faibles (< 5 UI/L). Dans la deuxième étude (41), parmi 13 patients avec maladie de Basedow récidivante ayant reçu 2 injections de rituximab, 70 % étaient en euthyroïdie après un suivi moyen de 18 mois. De la même façon les meilleurs répondeurs étaient patients avec des taux initiaux de TRAb faible (<4 UI/L).

Dans une approche différente, le rituximab a été testé en association avec le traitement par ATS chez des enfants ou des jeunes adultes âgés de 12 à 20 ans, groupe dans lequel les rémissions surviennent dans moins de 25 % des cas après 2 ans d'ATS (42). Vingt-sept patients présentant un premier épisode de maladie de Basedow ont reçu une seule dose de 500 mg de rituximab i.v. suivie de 12 mois de carbimazole ou propylthiouracile. Le nombre de patients en rémission, 12 mois après l'arrêt des ATS étaient de 13 (48 %), ce qui était significativement supérieur au nombre attendu de patients en rémission sous ATS seul, évalué à 9, faisant conclure à un effet promoteur de cette stratégie thérapeutique.

L'**iscalimab**, anticorps monoclonal anti-CD40 bloque l'interaction entre le récepteur CD-40 exprimé à la surface des lymphocytes B et le CD-154 exprimé sur les lymphocytes T, interaction activatrice des lymphocytes B auto-réactifs. L'anti-CD40 a été testé seul, en étude ouverte (phase II), chez 15 patients adultes qui ont reçu 5 doses i.v. sur 12 semaines (43). Au cours des 24 semaines suivantes la fonction thyroïdienne s'est normalisée chez 7/15, avec négativation des TRAb chez 4. Cependant, l'hyperthyroïdie s'est reconstituée chez 4 des 7 répondeurs, avec nécessité de faibles doses d'ATS. Néanmoins, l'étude de cette

stratégie est à poursuivre, en particulier pour les patients dont les taux initiaux de TRAb sont faibles ou modérés (< 20 UI/L) qui étaient de meilleurs « répondeurs ».

Le blocage du “Récepteur Fc neonatal”. Une troisième stratégie consiste à bloquer le récepteur Fc néonatal (Neonatal Fc receptor - FcRn), molécule de type MHC de classe I, dont on a récemment identifié les fonctions. Liée aux IgG ou à l’albumine, elle prolonge leur demi-vie, médie le transport des IgG à travers les cellules épithéliales, et elle est impliquée dans la présentation d’antigène par les cellules présentatrices professionnelles (44). Sa fonction éponyme est le transfert transplacentaire des IgG de la mère au fœtus, mais de nombreuses fonctions lui sont maintenant reconnues chez l’adulte (44). Ici, la stratégie est de bloquer le FcRn par des antagonistes dans le but de limiter le processus de recyclage des TRAb via l’endocytose au sein des cellules dendritiques. En effet, deux composés, l’efgartigimod et le rozanolixizumab, sont actuellement testés en phase III dans plusieurs maladies auto-immunes comme la myasthénie ou le purpura thrombopénique idiopathique. À ce jour, seul un autre de ces antagonistes, nommé RVT-1401, est en cours d’essai dans la maladie de Basedow dans une étude de phase II incluant des patients ayant une orbitopathie modérée à sévère (NCT-03922321).

Inhibition du Facteur Activateur des cellules B. La quatrième stratégie en lien avec le rôle des lymphocytes B dans la maladie de Basedow, consiste à inhiber l’activité biologique du Facteur Activateur des cellules B (B-cell activating factor - BAFF), cytokine essentielle pour l’activation et la survie des lymphocytes B. Des taux élevés de BAFF circulants ont été observés dans de nombreuses maladies auto-immunes dont la maladie de Basedow (45). L’anticorps monoclonal belimumab, qui inhibe l’activité de BAFF, paraît un candidat logique potentiel. À ce jour, il est en cours d’étude dans une étude randomisée contrôlée chez des patients avec maladie de Basedow et orbitopathie active (EudraCT 2015-002127-26).

2. Modalités thérapeutiques spécifiques du récepteur de la TSH

Étant donné que la maladie de Basedow est directement liée à la stimulation du récepteur de la TSH, plusieurs approches visant à bloquer la signalisation via le récepteur de la TSH ont été développées (39). Un des avantages principaux de cette stratégie, comparée aux stratégies immunomodulatrices/immunosuppressives développées ci-dessus, est son action spécifique, qui en théorie devrait s’accompagner de peu, voire d’absence d’effets indésirables, en particulier en terme de survenue d’infections.

Blocage fonctionnel du récepteur de la TSH. L’objectif ici, est de s’opposer à la transmission par le récepteur de la TSH du message d’activation de la cellule. Deux approches différentes sont en cours de d’étude ou de développement.

- *Molécules de synthèse antagonistes du récepteur.* De « petites molécules » (nom donné en raison du contraste de leur taille avec celle de leur molécule-cible) antagonistes du récepteur de la TSH sont actuellement en phase de développement pré-clinique. Ces molécules (ANTAG-3, VA-K-14, S37a) ont montré leur capacité *in vitro*, ou chez la souris, de bloquer la signalisation induite via le récepteur de la TSH par la TSH elle-même, les TRAb naturels ou le TRAb monoclonal stimulant M22, avec notamment *in vivo*, une diminution de la concentration des hormones thyroïdiennes (46-49). Compte tenu de leur action spécifique, la possibilité d’une administration orale, et au long cours, de ces thérapeutiques « ciblées », est anticipée.
- *TRAB « bloquant ».* Un anticorps IgG monoclonal humain recombinant anti-récepteur de la TSH, bloquant, K1-70, a été obtenu par le groupe de Bernard Rees-Smith, de

Cardiff (50). Efficace chez l'animal, ses effets ont été étudiés chez l'homme dans une étude de phase I. K1-70, administré en injection unique intra-musculaire ou intraveineuse, a été évalué chez 18 patients, avec maladie de Basedow, traités par ATS sans modification de posologie de celui-ci au moins 6 semaines avant inclusion et donc avant administration de K1-70 (51). Outre la bonne tolérance clinique de toutes les doses évaluées, une dose unique de 25, 50 ou 150 mg entraînait une hypothyroïdie au plus tard dans les 28 jours suivant l'injection, indiquant un effet prometteur de cette stratégie dans la prise en charge de la maladie de Basedow.

Induction d'une tolérance immunitaire au récepteur de la TSH. Cette démarche d'immuno-modulation spécifique d'antigène pourrait conduire à une approche de type vaccinal dans le traitement de la maladie de Basedow. Administré dans certaines conditions, un antigène donné n'enclenche pas de réponse immunitaire mais induit un état de tolérance à cet antigène, il est «tolérogène». Appliqué dans le domaine de l'allergie depuis plus de 100 ans, ce concept, très étudié expérimentalement dans un modèle murin d'encéphalomyélite auto-immune (51) et, chez l'homme, dans le diabète de type 1 avec des résultats encourageants (52), est actuellement testé dans la maladie de Basedow humaine. L'effet de l'administration intra-dermique de deux peptides préparés à partir du récepteur de la TSH, toutes les 2 semaines pendant 18 semaines, a été testé au cours d'une étude de phase I sur 12 patients (53). La tolérance était bonne, au prix d'une tuméfaction locale douloureuse. À 18 semaines, le taux de T3L était normalisé chez 5 des 10 sujets. Chez 2 autres sujets, T4L et T3L avaient significativement diminué. En revanche, chez 3 patients la thyrotoxicose s'est aggravée pendant la durée de l'étude. Globalement, les taux de TRAb ont diminué en corrélation avec la diminution de la T3L. Des études de phase II sont attendues, compte tenu de ces résultats préliminaires encourageants.

VII. - CONCLUSION

Si l'arsenal thérapeutique de la maladie de Basedow reposant sur les ATS, l'irathérapie et la chirurgie, n'a presque pas changé depuis la fin des années 1940, les modalités d'application de chacun des traitements ont été optimisées. Toutefois, les taux de récurrence élevés après traitement médical, et l'altération de la qualité de vie des patients, ont conduit à une recherche active testant de nouvelles stratégies à action immuno-modulatrice plus ou moins spécifiques de la physio-pathogénie de la maladie de Basedow. Ces différentes thérapies sont à un stade plus ou moins avancé, laissant espérer pour certaines d'entre elles au moins, leur entrée dans l'arsenal thérapeutique à la disposition du clinicien, dans les années à venir, sous réserve de leur rapport coût-bénéfice qui devra être soigneusement évalué. En attendant, l'endocrinologue doit connaître non seulement les indications, les avantages et inconvénients des différents traitements conventionnels (ATS, irathérapie, chirurgie), et aussi maîtriser au mieux le maniement subtil des ATS, traitement quasi-systématique dans la prise en charge initiale de la maladie de Basedow.

**Service des Pathologies Thyroïdiennes et Tumorales
Endocrines, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Sorbonne
Université, Paris, France**

Adresse pour la correspondance : 47-83, Bd de l'Hôpital, 75013 Paris.
E-mail : camille.bufferet@aphp.fr

WHAT'S NEW IN THE TREATMENT AND MANAGEMENT
OF GRAVES' DISEASE ?

by **Anne CHARON, Laurence LEENHARDT and Camille BUFFET**
(Paris - France)

ABSTRACT

Graves' disease is the most common cause of hyperthyroidism with an incidence peak in 30-50 year-old women. The diagnosis is frequently made on clinical examination, especially in case of associated ophthalmopathy and can be confirmed by FT4±FT3, TSH and anti-TSH receptor antibody assays. Hyperthyroidism in Graves' disease can be treated either by blocking hormone synthesis by means of antithyroid drugs, or eradication of the gland with radioiodine or surgery. Each treatment approach has advantages and drawbacks. Choice of treatment should be made after adequate counseling by an endocrine specialist. The specificities of Graves' disease management during pregnancy or in women planning to be pregnant are also discussed. Finally, treatments targeted to the autoimmune process currently under investigation represent a new opportunity to replace or cooperate with conventional treatments for Graves' disease that remained largely unchanged for the past 70 years.

Key-words: hyperthyroidism, antithyroid drugs, total thyroidectomy, radioiodine therapy, immunomodulatory Therapy.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Smith TJ, Hegedüs L.** Graves' Disease. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2016 Oct 20; **375(16)**: 1552-65. - 2. **Abraham-Nordling M, Byström K, Törring O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, et al.** Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol.* 2011 Dec; **165(6)**: 899-905. - 3. **Laurberg P.** Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? *Eur J Endocrinol.* 2006 Dec; **155(6)**: 783-6. - 4. **Wiersinga WM.** Graves' Disease: Can It Be Cured? *Endocrinol Metab Seoul Korea.* 2019 Mar; **34(1)**: 29-38. - 5. **Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al.** The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2021 Oct 1; **185(4)**: G43-67. - 6. **Corvilain B, Hamy A, Brunaud L, Borson-Chazot F, Orgiazzi J, Bensalem Hachmi L, et al.** Treatment of adult Graves' disease. *Ann Endocrinol.* 2018 Dec; **79(6)**: 618-35. - 7. **Shiroozu A, Okamura K, Ikenoue H, Sato K, Nakashima T, Yoshinari M, et al.** Treatment of Hyperthyroidism with a Small Single Daily Dose of Methimazole. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Jul; **63(1)**: 125-8. - 8. **Homsanit M, Sriussadaporn S, Vannasaeng S, Peerapatdit T, Nitayanant W, Vichayanrat A.** Efficacy of single daily dosage of methimazole vs. propylthiouracil in the induction of euthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Mar; **54(3)**: 385-90. - 9. **He CT, Hsieh AT, Pei D, Hung YJ, Wu LY, Yang TC, et al.** Comparison of single daily dose of methimazole and propylthiouracil in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Jun; **60(6)**: 676-81. - 10. **Nicholas WC, Fischer RG, Stevenson RA, Bass JD.** Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. *South Med J.* 1995 Sep; **88(9)**: 973-6. - 11. **Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH.** 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018; **7(4)**: 167-86. - 12. **Drui D, Du Pasquier Fediaevski L, Vignal Clermont C, Daumerie C.** Graves' orbitopathy: Diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol.* 2018 Dec; **79(6)**: 656-64. - 13. **Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al.** 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016 Oct; **26(10)**: 1343-421. - 14. **Wang MT, Lee WJ, Huang TY, Chu CL, Hsieh CH.** Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study: Antithyroid drug-associated hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Sep; **78(3)**: 619-29. - 15. **Azizi F, Ataie L, Hedayati M, Mehrabi Y, Sheikholeslami F.** Effect of long-term continuous

methimazole treatment of hyperthyroidism: comparison with radioiodine. *Eur J Endocrinol*. 2005 May; **152(5)**: 695-701. - **16. Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Hansen BM, Søb-Jensen P, et al.** Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease. *J Intern Med*. 1995 Dec; **238(6)**: 491-7. - **17. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema SJ, Connell J, Cooper DS, et al.** Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2007 Mar 10; **334(7592)**: 514. - **18. Hoang TD, Stocker DJ, Chou EL, Burch HB.** 2022 Update on Clinical Management of Graves Disease and Thyroid Eye Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2022 Jun; **51(2)**: 287-304. - **19. Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, Prokop LJ, Stan MN, Murad MH, et al.** Comparative Effectiveness of Therapies for Graves' Hyperthyroidism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Sep; **98(9)**: 3671-7. - **20. Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD.** A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Jun; **76(6)**: 1516-21. - **21. Benker G, Vitti P, Kahaly G, Raue F, Tegler L, Hirche H, et al.** Response to methimazole in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Sep; **43(3)**: 257-63. - **22. Page SR, Sheard CE, Herbert M, Hopton M, Jeffcoate WJ.** A comparison of 20 or 40 mg per day of carbimazole in the initial treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Nov; **45(5)**: 511-5. - **23. Cooper DS.** Antithyroid Drugs. *N Engl J Med*. 2005 Mar 3; **352(9)**: 905-17. - **24. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS.** Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, editor. Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 Jan 20 [cited 2022 May 27]; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003420.pub4> - **25. Allannic H, Fauchet R, Orgiazzi J, Orgiazzi AM, Genetet B, Lorcy Y, et al.** Antithyroid Drugs and Graves' Disease: A Prospective Randomized Evaluation of the Efficacy of Treatment Duration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 Mar; **70(3)**: 675-9. - **26. García-Mayor RVG, Páramo C, Cano RL, Méndez LFF, Galofré JC, Andrade A.** Antithyroid drug and Graves' hyperthyroidism. Significance of treatment duration and TRAb determination on lasting remission. *J Endocrinol Invest*. 1992 Dec; **15(11)**: 815-20. - **27. Maugendre D, Gatel A, Campion L, Massart C, Guilhem I, Lorcy Y, et al.** Antithyroid drugs and Graves' disease - prospective randomized assessment of long-term treatment: Long-term medical treatment of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Jan; **50(1)**: 127-32. - **28. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R.** The Importance of Surgeon Experience for Clinical and Economic Outcomes From Thyroidectomy. *Ann Surg*. 1998 Sep; **228(3)**: 320-30. - **29. Liu X, Qiang W, Liu X, Liu L, Liu S, Gao A, et al.** A second course of antithyroid drug therapy for recurrent Graves' disease: an experience in endocrine practice. *Eur J Endocrinol*. 2015 Mar; **172(3)**: 321-6. - **30. Laurberg P, Berman DC, Andersen S, Bülow Pedersen I.** Sustained Control of Graves' Hyperthyroidism During Long-Term Low-Dose Antithyroid Drug Therapy of Patients with Severe Graves' Orbitopathy. *Thyroid*. 2011 Sep; **21(9)**: 951-6. - **31. Azizi F, Amouzegar A, Abdi H.** Efficacy of low-dose methimazole in control of multiple relapses of Graves' hyperthyroidism: a case report. *J Med Case Reports*. 2021 Apr 23; **15(1)**: 189. - **32. Villagelin D, Romaldini JH, Santos RB, Milkos ABBP, Ward LS.** Outcomes in Relapsed Graves' Disease Patients Following Radioiodine or Prolonged Low Dose of Methimazole Treatment. *Thyroid*. 2015 Dec; **25(12)**: 1282-90. - **33. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al.** 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar; **27(3)**: 315-89. - **34. Illouz F, Luton D, Polak M, Besançon A, Bournaud C.** Graves' disease and pregnancy. *Ann Endocrinol*. 2018 Dec; **79(6)**: 636-46. - **35. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P.** Birth Defects After Early Pregnancy Use of Antithyroid Drugs: A Danish Nationwide Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov; **98(11)**: 4373-81. - **36. Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, et al.** Treatment of graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jul; **97(7)**: 2396-403. - **37. Bowman P, Osborne NJ, Sturley R, Vaidya B.** Carbimazole embryopathy: implications for the choice of antithyroid drugs in pregnancy. *QJM*. 2012 Feb 1; **105(2)**: 189-93. - **38. Törring O, Watt T, Sjölin G, Byström K, Abraham-Nordling M, Calissendorff J, et al.** Impaired Quality of Life After Radioiodine Therapy Compared to Antithyroid Drugs or Surgical Treatment for Graves' Hyperthyroidism: A Long-Term Follow-Up with the Thyroid-Related Patient-Reported Outcome Questionnaire and 36-Item Short Form Health Status Survey. *Thyroid*. 2019 Mar 15; **29(3)**: 322-31. - **39. Lane LC, Cheetham TD, Perros P, Pearce SHS.** New Therapeutic Horizons for Graves' Hyperthyroidism. *Endocr Rev*. 2020 Dec 1; **41(6)**: 873-84. - **40. El Fassi D, Nielsen CH, Bonnema SJ, Hasselbalch HC, Hegedüs L.** B Lymphocyte Depletion with the Monoclonal Antibody Rituximab in Graves' Disease: A Controlled Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 May 1; **92(5)**: 1769-72. - **41. Heemstra KA, Toes RE, Sepers J, Pereira AM, Corssmit EP, Huizinga TWJ, et al.** Rituximab in relapsing Graves' disease, a phase II study. *Eur J Endocrinol*. 2008 Nov; **159(5)**: 609-15. - **42. Cheetham TD, Cole M, Abinun M, Allahabadia A, Barratt T, Davies JH, et al.** Adjuvant Rituximab—Exploratory Trial in Young People With Graves Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Feb 17; **107(3)**: 743-54. -

43. Kahaly GJ, Stan MN, Frommer L, Gergely P, Colin L, Amer A, et al. A Novel Anti-CD40 Monoclonal Antibody, Iscalimab, for Control of Graves Hyperthyroidism—A Proof-of-Concept Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1; **105(3)**: 696-704. - **44. Kuo TT, Baker K, Yoshida M, Qiao SW, Aveson VG, Lencer WI, et al.** Neonatal Fc Receptor: From Immunity to Therapeutics. *J Clin Immunol.* 2010 Nov; **30(6)**: 777-89. - **45. Lin JD, Wang YH, Fang WF, Hsiao CJ, Chagnaadorj A, Lin YF, et al.** Serum BAFF and thyroid autoantibodies in autoimmune thyroid disease. *Clin Chim Acta.* 2016 Nov; **462**: 96-102. - **46. Neumann S, Huang W, Eliseeva E, Titus S, Thomas CJ, Gershengorn MC.** A Small Molecule Inverse Agonist for the Human Thyroid-Stimulating Hormone Receptor. *Endocrinology.* 2010 Jul 1; **151(7)**: 3454-9. - **47. Neumann S, Nir EA, Eliseeva E, Huang W, Marugan J, Xiao J, et al.** A Selective TSH Receptor Antagonist Inhibits Stimulation of Thyroid Function in Female Mice. *Endocrinology.* 2014 Jan 1; **155(1)**: 310-4. - **48. Latif R, Realubit RB, Karan C, Mezei M, Davies TF.** TSH Receptor Signaling Abrogation by a Novel Small Molecule. *Front Endocrinol [Internet].* 2016 Sep 27 [cited 2022 Aug 25];7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fendo.2016.00130/abstract> - **49. Marcinkowski P, Hoyer I, Specker E, Furkert J, Rutz C, Neuenschwander M, et al.** A New Highly Thyrotropin Receptor-Selective Small-Molecule Antagonist with Potential for the Treatment of Graves' Orbitopathy. *Thyroid.* 2019 Jan; **29(1)**: 111-23. - **50. Evans M, Sanders J, Tagami T, Sanders P, Young S, Roberts E, et al.** ORIGINAL ARTICLE: Monoclonal autoantibodies to the TSH receptor, one with stimulating activity and one with blocking activity, obtained from the same blood sample: Monoclonal autoantibodies to the TSH receptor. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Sep; **73(3)**: 404-12. - **51. Furmaniak J, Sanders J, Sanders P, Li Y, Rees Smith B.** TSH receptor specific monoclonal autoantibody K1-70 TM targeting of the TSH receptor in subjects with Graves' disease and Graves' orbitopathy—Results from a phase I clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Jun; **96(6)**: 878-87. - **52. Alhadj Ali M, Liu YF, Arif S, Tatovic D, Shariff H, Gibson VB, et al.** Metabolic and immune effects of immunotherapy with proinsulin peptide in human new-onset type 1 diabetes. *Sci Transl Med.* 2017 Aug 9; **9(402)**: eaaf7779. - **53. Pearce SHS, Dayan C, Wraith DC, Barrell K, Olive N, Jansson L, et al.** Antigen-Specific Immunotherapy with Thyrotropin Receptor Peptides in Graves' Hyperthyroidism: A Phase I Study. *Thyroid.* 2019 Jul; **29(7)**: 1003-11.

QUARANTE-TROISIÈMES
JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE
ET MALADIES MÉTABOLIQUES

SE TIENDRONT LES

VENDREDI 17 ET SAMEDI 18 NOVEMBRE 2023

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères
à Paris (VI^e)

Slinda®

CONTRACEPTION ORALE



**Chaque femme est unique,
son choix de contraception
est personnel et éclairé.**



FR-SLI-0422-001 - Visa n°21/04/6897188/PN/003

PILULE PROGESTATIVE SEULE

Médicament soumis à prescription médicale. Liste I.
Non remboursé par la Sécurité Sociale.

Pour une information complète, notamment concernant les données de sécurité, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament sur le site internet <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr