



**HAL**  
open science

# Évaluation des facteurs de risque prédictifs de récurrence après traitement médical dans la maladie de Basedow, au sein d'une cohorte réunionnaise

Simon Auvray

## ► To cite this version:

Simon Auvray. Évaluation des facteurs de risque prédictifs de récurrence après traitement médical dans la maladie de Basedow, au sein d'une cohorte réunionnaise. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. <dumas-04510896>

**HAL Id: dumas-04510896**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04510896v1>**

Submitted on 19 Mar 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

UNIVERSITE DE LA REUNION  
**UFR SANTE**

Année : 2023

N° : 2023LARE037M

THESE POUR LE DIPÔME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évaluation des facteurs de risque prédictifs de récurrence après  
traitement médical dans la maladie de Basedow, au sein d'une  
cohorte réunionnaise**

**Présentée et soutenue publiquement le 29/06/2023  
A La Réunion  
Par Simon AUVRAY**

**JURY**

**Président :**

Madame la Professeure Estelle NOBECOURT

**Assesseurs :**

Madame la Docteure Anna FLAUS

Madame la Docteure Mathilde SIMONSON

**Directeur de Thèse :**

Monsieur le Docteur Jean Christophe MAIZA

# Sommaire

1	PREAMBULE.....	4
1.1	Introduction .....	4
1.2	Epidémiologie et Physiopathologie : .....	4
1.3	Présentation clinique .....	5
1.3.1	Symptomatologie de l'hyperthyroïdie.....	5
1.3.2	Manifestations cutanées .....	6
1.3.3	Orbitopathie basedowienne .....	6
1.4	Présentation paraclinique.....	7
1.4.1	Présentation biologique .....	7
1.4.2	Échographie thyroïdienne .....	7
1.4.3	Scintigraphie thyroïdienne .....	8
1.5	Prise en charge thérapeutique .....	8
1.5.1	Contrôle de la symptomatologie .....	8
1.5.2	Contrôle de l'hypersécrétion des hormones thyroïdiennes.....	8
1.5.3	Antithyroïdiens de Synthèse (ATS) .....	9
1.5.4	Prise en charge chirurgicale .....	11
1.5.5	Irathérapie .....	12
1.6	Récidive après ATS .....	15
1.6.1	Facteurs de risque de récurrence.....	15
1.6.2	Scores prédictifs de récurrence : .....	16
2	ARTICLE.....	19
2.1	Contexte.....	20
2.2	Méthodologie .....	20
2.2.1	Population étudiée .....	21
2.2.2	Données cliniques et paracliniques.....	21
2.2.3	Analyse Statistique .....	21
2.3	Résultats .....	22
2.3.1	Facteurs de risques de récurrence .....	22
2.3.2	Risque de récurrence selon le GREAT score .....	22
2.3.3	Étude des patients atypiques .....	22
2.4	Discussion .....	23
2.5	Conclusion .....	25
3	ANNEXES.....	28

3.1	Résumé de l'article en Français .....	29
3.2	Abstract.....	29
3.3	Serment d'Hippocrate.....	30
4	Bibliographie.....	31

## Index des Tableaux :

Tableau 1	GREAT Score .....	16
Tableau 2	CSS Score .....	18

## Index des Figures :

Figure 1	Comparaison des caractéristiques du groupe « sans récurrence » et du groupe « avec récurrence » .....	25
Figure 2.	Association des caractéristiques étudiées avec le risque de récurrence .....	26
Figure 3.	Great score et risque de récurrence .....	27
Figure 4.	Caractéristiques des patients avec GREAT score Class I .....	27
Figure 5.	Caractéristiques des patients GREAT score Class III .....	28

# 1 PREAMBULE

## 1.1 Introduction

La maladie de Basedow, maladie auto-immune thyroïdienne, est la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie. Elle est responsable d'une symptomatologie invalidante liée aux manifestations de la thyrotoxicose et de ses complications potentielles telles que l'orbitopathie.

Il existe trois principales modalités de prise en charge thérapeutiques : le traitement médical par les antithyroïdiens de synthèse, le traitement par iode radioactif et la chirurgie thyroïdienne. La première ligne de traitement en Europe consiste fréquemment en l'utilisation des antithyroïdiens de synthèse (> 80 % dans certaines séries (1,2)). Ce traitement par antithyroïdiens de synthèse est prolongé (12 à 18 mois) et n'est pas dénué d'inconvénients ni de potentiels effets secondaires (hypothyroïdie, exanthèmes cutanés, cytolyse hépatique, agranulocytose...).

Le taux de récurrence après traitement reste élevé (30 à 70 % selon les séries (3–6)) et aboutit fréquemment à une prise en charge radicale de la récurrence de la maladie de Basedow (iode radioactif ou chirurgie).

Il a été mis en évidence certains facteurs prédisposant à une récurrence après le traitement médical : l'âge au diagnostic, un tabagisme actif, le sexe masculin, le volume du goitre, une atteinte oculaire, certaines caractéristiques génétiques, un taux élevé d'hormones thyroïdiennes T4 au diagnostic ou encore un taux élevé d'anticorps anti-récepteurs de la TSH au diagnostic (4,5,7). De ce fait, un score prédictif de récurrence après traitement médical a été élaboré : le Graves' Recurrent Events After Therapy (GREAT) (5). En cas de risque élevé de récurrence au diagnostic, la prise en charge pourrait être modifiée en proposant d'emblée un traitement radical. A ce jour, il n'y a pas de recommandations précises concernant la prise en charge en fonction de ces facteurs de risque de récurrence.

L'objectif de ce travail est d'identifier les facteurs de risques prédictifs de récurrence de la maladie de Basedow après traitement par antithyroïdiens de synthèse au sein de notre population réunionnaise, de comparer nos résultats aux scores de rechutes élaborés par d'autres équipes, afin de pouvoir adapter la prise en charge de la maladie de Basedow.

## 1.2 Epidémiologie et Physiopathologie :

La maladie de Basedow est la cause d'hyperthyroïdie la plus fréquente, avec une incidence annuelle à 0,25 / 1 000 habitants. C'est une maladie prédominante chez la femme jeune avec un sex-ratio à 4/1 et un pic maximal de survenue entre 33 et 56 ans (8).

Il existe une susceptibilité génétique à la maladie de Basedow, suggérée par la présence d'une agrégation familiale (jusqu'à 30% de cas similaires de dysthyroïdie auto-immune dans une même fratrie) et d'une concordance d'auto-immunité thyroïdienne chez les jumeaux monozygotes (9). Les gènes impliqués dans la prédisposition à l'auto-immunité thyroïdienne sont essentiellement des gènes de l'immunomodulation, mais le gène du récepteur de la TSH semble également impliqué.

Plusieurs facteurs de risques environnementaux ont également été identifiés : le stress (10), le tabagisme (11), les carences en vitamine D et en sélénium (12).

La maladie de Basedow est une maladie auto-immune caractérisée par la synthèse d'anticorps anti-récepteurs de la TSH stimulant la production d'hormones thyroïdiennes. Cette synthèse d'anticorps est la conséquence d'un processus immunologique médié par les lymphocytes B. Les anticorps anti-récepteurs de la TSH ont également un rôle majeur dans la survenue de l'orbitopathie Basedowienne. Sa physiopathologie précise reste encore débattue. L'orbitopathie résulterait de l'action directe des immunoglobulines dirigées contre les récepteurs de la TSH situés au niveau de la graisse orbitaire, responsable de l'inflammation, de l'accumulation de glycosaminoglycanes et de la libération de cytokines pro-inflammatoires. Il pourrait également s'agir d'une auto-immunité croisée entre un ou des antigènes thyroïdiens et un ou des antigènes orbitaires, entraînant les mêmes conséquences (13).

## 1.3 Présentation clinique

### 1.3.1 Symptomatologie de l'hyperthyroïdie

La présentation clinique de l'hyperthyroïdie dans la maladie de Basedow est riche et variée et peut parfois être trompeuse devant la multitude possible de formes symptomatiques.

- Manifestations générales : amaigrissement quasi-systématique (3 à 20 kg en quelques semaines) avec un appétit préservé voire augmenté, production de chaleur accrue avec thermophobie, sudation accrue et polydipsie secondaire.
- Goitre thyroïdien diffus, homogène et vasculaire (souffle continu à renforcement systolique).
- Manifestations cardiovasculaires : majoration du débit cardiaque (effet chronotrope et inotrope positif des hormones thyroïdiennes) pouvant démasquer une coronaropathie sous-jacente, tableau d'insuffisance cardiaque droite à débit conservé, palpitations et fibrillation atriale (10 % des patients hyperthyroïdiens) avec risques emboliques qu'elle entraîne.
- Manifestations digestives : Hyperphagie avec augmentation de la fréquence des selles, atteinte hépatique fréquente et de sévérité variable.

- Manifestations neurologiques : asthénie, nervosité, irritabilité et agitation, labilité de l'humeur, perte d'attention et difficultés relationnelles, amyotrophie prédominant aux quadriceps (signe du tabouret), possible encéphalopathie thyrotoxique (état maniaque associé à une confusion, une hyperthermie, des crises comitiales et des déficits musculaires, pouvant aboutir à un coma et au décès du patient), rare cas de paralysie thyrotoxique périodique (principalement décrit au Japon et se présentant sous la forme de crises de faiblesse musculaire accompagnée d'hypokaliémie).
- Manifestations osseuses : ostéopathie thyrotoxique (tableau clinique et radiologique correspondant à celui de l'ostéoporose avec des signes prédominant au niveau du rachis).
- Crise Aiguë thyrotoxique : tableau clinique grave correspondant à une exacerbation brutale de toutes les manifestations de l'hyperthyroïdie : encéphalopathie thyrotoxique, fièvre, trouble du rythme supraventriculaire associé à un tableau de décompensation cardiaque droite, vomissements et autres troubles digestifs et déshydratation. Elle survient généralement suite à un facteur intercurrent et peut également survenir dans les suites d'une prise en charge radicale (chirurgie ou irathérapie) chez des patients non préparés et dont le statut euthyroïdien n'a pas été obtenu en amont (14).

### 1.3.2 Manifestations cutanées

Le myxœdème pré tibial est une manifestation rare (0,5 à 4,3% des cas (15)) en lien avec un mécanisme immuno-inflammatoire des téguments de la face antérieure du membre inférieur. Il s'agit d'une dermohypodermite érythémateuse classiquement décrite « en peau d'orange ». Il constitue un signe pathognomonique du caractère auto-immun de l'hyperthyroïdie et s'associe presque toujours à une ophtalmopathie.

### 1.3.3 Orbitopathie basedowienne

L'orbitopathie dans la maladie de Basedow évolue indépendamment de l'évolution thyroïdienne. Elle est contemporaine des signes d'hyperthyroïdie dans 45% des cas, elle survient secondairement dans 40% des cas et elle les précède dans 15 % des cas (16). L'ophtalmopathie est plus fréquente chez l'homme (avec un sex ratio à 5/1) et chez les fumeurs où la symptomatologie est alors plus marquée.

L'évolution naturelle est constituée par la survenue d'une première phase « chaude » ou inflammatoire avec une alternance de poussée et de rémission suivie d'une deuxième phase « froide » ou fibreuse, séquellaire.

La sévérité clinique de l'orbitopathie peut être évaluée à l'aide de plusieurs classifications : NOSPECS, EUGOGO (European Group Of Graves' Orbitopathy) ou encore le score VISA (Vision, Inflammation, Strabismes, Appearance).

L'évaluation de l'activité inflammatoire se fait par le score CAS (Clinical Activity Score) avec une orbitopathie qualifiée d'active lorsque le score est supérieur ou égal à 3. La présence d'une orbitopathie active contre-indique une éventuelle prise en charge radicale.

La prise en charge de l'orbitopathie doit se faire conjointement entre l'endocrinologue et l'ophtalmologue (17).

Elle repose sur différentes mesures : le sevrage tabagique systématique, l'utilisation de mesures de confort (collyres mouillants) et de sélénium en cas d'orbitopathie modérée et bien tolérée, l'utilisation en urgence d'une corticothérapie intraveineuse en cas d'orbitopathie active (score CAS supérieur ou égal à 3), ou encore l'utilisation de radiothérapie orbitaire ou d'anticorps monoclonaux (Rituximab ou Tocilizumab) en cas de cortico-résistance.

Une prise en charge chirurgicale en urgence par décompression orbitaire s'impose en cas de neuropathie optique ou d'exophtalmie maligne résistante à la corticothérapie et aux anticorps monoclonaux.

La prise en charge chirurgicale d'éventuels troubles oculomoteurs et d'anomalies palpébrales résistantes aux injections de toxine botulique a lieu au cours de la phase froide, séquellaire.

## 1.4 Présentation paraclinique

### 1.4.1 Présentation biologique

La présentation biologique de la maladie de Basedow est celle d'une hyperthyroïdie périphérique : élévation des hormones thyroïdiennes T3 et T4 avec une TSH effondrée en regard. Il existe certains cas de maladie de Basedow avec élévation isolée de la T3 et TSH effondrée.

La présence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH dans un contexte d'hyperthyroïdie signe la maladie de Basedow. Ils sont présents dans 90 à 95 % des cas.

Les anticorps anti-récepteurs de la TSH ne sont pas nécessaires au diagnostic en cas de présentation clinique initiale typique (hyperthyroïdie chez une femme jeune avec un goitre homogène et la présence d'une ophtalmopathie) mais leurs taux au diagnostic apportent des informations sur le risque de récurrence après un traitement médical par ATS, ce qui peut permettre d'adapter la prise en charge thérapeutique.

### 1.4.2 Échographie thyroïdienne

L'échographie thyroïdienne n'est pas indispensable pour porter le diagnostic de maladie de Basedow mais elle reste utile afin d'apprécier finement le volume du goitre et de rechercher la présence d'éventuels nodules thyroïdiens.

Ces deux informations permettent d'adapter la prise en charge thérapeutique : proposition d'une prise en charge chirurgicale en cas de nodules thyroïdiens suspects de malignité et d'une prise en charge radicale en cas de goitre volumineux (facteur de risque de récurrence après traitement par antithyroïdiens de synthèse).

L'échographie retrouve alors une glande augmentée de volume avec un tissu thyroïdien classiquement décrit comme hypoéchogène, avec possibilité de retrouver quelques micronodules millimétriques. Par ailleurs, on retrouve une augmentation de la vitesse circulatoire dans les vaisseaux thyroïdiens, caractéristique de la maladie de Basedow.

### 1.4.3 Scintigraphie thyroïdienne

La scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123 n'est pas nécessaire au diagnostic de la maladie de Basedow. Elle peut toutefois être réalisée en cas de doute diagnostique, notamment en cas de présentation atypique avec anticorps anti-récepteurs de la TSH négatifs, et elle est à réaliser avant une prise en charge par iode radioactif afin d'évaluer la fixation thyroïdienne.

On retrouve alors une fixation élevée et une répartition homogène du traceur radioactif dans la glande thyroïde.

## 1.5 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique de la maladie de Basedow consiste à obtenir à la fois une amélioration rapide des symptômes (par l'utilisation d'un bêtabloquant) et également un contrôle de l'hypersécrétion hormonale (par l'utilisation des antithyroïdiens de synthèse, par la chirurgie ou par l'irathérapie).

### 1.5.1 Contrôle de la symptomatologie

Pour obtenir un contrôle rapide de la symptomatologie d'hyperthyroïdie, utilisation d'un bêtabloquant non cardiosélectif (Propranolol, Nadolol ou Pindolol) dès le diagnostic posé, sous réserve de l'absence de contre-indication (hypersensibilité, bradycardie ou hypotension artérielle, angor de Prinzmetal, phéochromocytome, bloc auriculo-ventriculaire ou anomalie de la conduction du sinus, insuffisance cardiaque non contrôlée ou choc cardiogénique, maladie de Reynaud).

L'efficacité des bêtabloquants réside dans leur capacité à contrôler la stimulation du système B-adrénergique induite par l'hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes.

De plus, le Propranolol entraîne une inhibition de la Désiodase de type 1, et donc une diminution du taux de T3L, expliquant son utilisation préférentielle (18).

### 1.5.2 Contrôle de l'hypersécrétion des hormones thyroïdiennes

Il existe trois stratégies de prises en charge dans la maladie de Basedow : le traitement médicamenteux avec l'utilisation des antithyroïdiens de synthèse, et les alternatives

« radicales » avec la prise en charge chirurgicale (thyroïdectomie totale) et l'irathérapie (iode radioactif).

Chaque stratégie possède ses propres avantages et inconvénients. Ces différentes prises en charge thérapeutiques ne sont pas exclusives, avec notamment une utilisation fréquente des antithyroïdiens de synthèse pour atteindre un état d'euthyroïdie avant une prise en charge radicale.

Les recommandations actuelles préconisent de tenir compte du contexte clinique et des préférences du patient afin de choisir la stratégie thérapeutique optimale. Ainsi, un traitement radical par irathérapie ou chirurgie pourra être discuté en première intention dans certaines circonstances, notamment en cas de faible probabilité de rémission (19,20). L'inconvénient principal de la stratégie médicale étant le risque de récurrence à l'arrêt des traitements.

Le choix de la stratégie thérapeutique dépend donc de plusieurs paramètres : le profil du patient (présence d'un goitre volumineux, de nodules thyroïdiens, d'un désir de grossesse, degré d'orbitopathie) avec notamment la mise en évidence d'éventuels facteurs de risques de récurrence et la discussion avec le patient afin d'obtenir une décision médicale partagée.

## 1.5.3 Antithyroïdiens de Synthèse (ATS)

### 1.5.3.1 Mode d'action

Ce sont les thionamides et les thio-uraciles qui agissent en bloquant la thyroperoxydase (enzyme clef de l'hormonosynthèse, qui intervient dans l'iodation de la thyroglobuline) :

- le carbimazole (Neo-Mercazole) et son métabolite actif : le méthimazole (Thyrozol)
- le benzylothio-uracile (Basdène) et le propylthio-uracile (Propylex)

A forte posologie, le Propylthio-uracile possède également la particularité d'inhiber la désiodase périphérique de type 1, entraînant donc une diminution du taux de conversion de T4 en T3 (hormone biologiquement active).

Les recommandations actuelles préconisent l'utilisation du carbimazole ou du méthimazole en première intention (21).

Les thio-uraciles ne sont plus utilisés en première ligne compte tenu d'un risque hépatique plus élevé (hépatopathies sévères et vasculaires des petits vaisseaux associées à la présence d'ANCA). Le propylthio-uracile sera donc réservé à certaines situations particulières : premier trimestre de la grossesse en cas de nécessité de traitement, antécédent d'allergies mineures au thiamazole ou au carbimazole.

### 1.5.3.2 Inconvénients et effets secondaires

La stratégie thérapeutique médicale n'est pas dénuée de risques et comporte de nombreux effets secondaires possibles, les plus fréquents étant relativement bénins (16) :

- Élévation modérée des transaminases hépatiques (14 à 28% des cas), survenant préférentiellement dans les deux premiers mois de traitements et de normalisation spontanée sans nécessité d'arrêter le traitement (22)

- Rashes cutanés et éruptions urticariennes relativement fréquentes (4 à 6% des patients traités), habituellement transitoires et répondant bien aux antihistaminiques
- Arthralgies et pics fébriles (1 à 5% des patients traités), imposant l'arrêt du traitement, car ils peuvent précéder l'apparition d'une polyarthrite
- Troubles digestifs (1 à 5% des patients traités)
- Agranulocytose, définie par la présence de moins de 500 granulocytes / mm<sup>3</sup>, complication la plus sévère et pouvant engager le pronostic vital (0,1 à 0,5% des patients traités). Il s'agit d'une réaction immune allergique, de survenue brutale (parfois en moins de 48 heures) et souvent précédée par une angine ou un état fébrile. Elle survient préférentiellement chez les patients âgés, avec des doses de thionamides importantes et dans les trois premiers mois de traitement. Elle impose l'arrêt du traitement par ATS, la réalisation d'un hémogramme en urgence et une prise en charge par antibiothérapie adaptée avec l'isolement du patient.
- Vascularite (concernant surtout le PTU), thrombopénie, anémie et cholestase hépatique (de survenue rare)
- Hépatite immune allergique, survenant préférentiellement avec le PTU (0,1 à 1,0% des patients traités)
- Hypoglycémie avec apparition d'anticorps anti-insuline (syndrome de Hirata), de survenue exceptionnelle.

En cas de survenue d'effets secondaires mineurs (cutanés ou digestifs), il est possible d'introduire l'autre classe d'ATS (benzyl-thiouracile ou PTU), car il n'existe de réaction croisée que dans 50% des cas. Afin de faciliter un éventuel switch thérapeutique, la société française d'endocrinologie considère que 20 mg de Carbimazole équivaut à 15 mg de Méthimazole et à 200 mg de PTU.

### 1.5.3.3 Modalités pratiques

La posologie initiale du carbimazole est généralement entre 30 et 40 mg et 30 mg pour le méthimazole. Des doses supérieures initiales n'ont pas de réelle utilité clinique et exposent à un risque accru de mauvaise tolérance. Le contrôle des hormones thyroïdiennes survient à partir de 3 à 6 semaines, il convient donc d'effectuer un premier contrôle biologique à 3 semaines - 1 mois puis à 4 à 6 semaines et ensuite tous les 3 mois afin d'adapter la posologie des ATS et de surveiller l'éventuelle survenue d'une hypothyroïdie iatrogène (21).

Le bilan pré-thérapeutique comporte un bilan biologique avec une numération formule sanguine et un bilan hépatique. De plus, il convient de remettre au patient une ordonnance pour réaliser en urgence une numération formule sanguine en cas de suspicion de neutropénie fébrile.

Il existe deux modalités de traitement par ATS : la stratégie « block and replace » qui consiste à maintenir une posologie élevée d'ATS tout au long de la durée de la cure avec adjonction en parallèle, à partir de la 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> semaine, d'une supplémentation thyroïdienne par levothyrox avec majoration progressive jusqu'à atteindre une posologie de 100 - 125 µg/jour et la stratégie d'adaptation des doses d'ATS selon les différents contrôles biologiques afin de se maintenir à un état d'euthyroïdie. Il n'a pas été montré de différence significative sur le taux

de récurrence entre les deux méthodes. Cependant, la stratégie block-replace expose à un risque plus important d'effets secondaires et d'inobservance thérapeutique (23)

La durée du traitement par ATS recommandée est de 12 à 18 mois. Le taux de récurrence apparaît plus élevé avec un traitement plus court (23). Certaines études récentes suggèrent une diminution du risque de récurrence en maintenant une faible dose d'ATS sur une durée plus longue (jusqu'à 36 mois de traitement) (24).

Plusieurs paramètres peuvent aider à décider de l'arrêt du traitement par ATS dans cet intervalle de 12 à 18 mois : la normalisation de la TSH, la négativité des anticorps anti-récepteurs de la TSH, la possibilité de diminuer la posologie d'ATS (en cas de stratégie adaptative) et la réduction du goitre et de son caractère hypervasculaire.

#### 1.5.3.4 Place dans la stratégie thérapeutique

L'une des principales faiblesses du traitement par ATS est le risque de récurrence à son arrêt, de l'ordre de 50 % avec la majorité des récurrences survenant dans les 12 premiers mois suivant l'arrêt (5).

La stratégie thérapeutique par ATS est donc à privilégier chez les patients que l'on considère à faible risque de récurrence : volume du goitre non important, taux faible d'anticorps anti-récepteurs de la TSH, faible taux de T4L, absence d'orbitopathie. Elle est également à privilégier chez les patients refusant la chirurgie ou l'irathérapie.

Malgré le taux de récurrence non négligeable et les effets secondaires potentiels des ATS, ils restent la stratégie thérapeutique encore la plus utilisée dans le monde : 60 % des médecins aux Etats-Unis et 80 % des médecins en Europe et en Asie en 2020 (2,25).

Les antithyroïdiens de synthèse sont également utilisés afin d'atteindre un état d'euthyroïdie avant une éventuelle prise en charge radicale par iode radioactif ou chirurgie. L'état d'euthyroïdie étant généralement atteint en 3 à 8 semaines de traitement.

### 1.5.4 Prise en charge chirurgicale

#### 1.5.4.1 Modalités pratiques

Le geste chirurgical consiste en une thyroïdectomie totale. Le geste subtotal n'est plus recommandé, car il ne diminue pas le risque de complications et majore le risque de récurrence de l'hyperthyroïdie (19).

Il est nécessaire d'obtenir un statut d'euthyroïdie avant la prise en charge chirurgicale, par l'utilisation des ATS pendant une durée minimale de 3 à 8 semaines pour plusieurs raisons :

- Éviter le risque de thyrotoxicose cardiaque peropératoire.
- Réduction de l'hypervascularisation thyroïdienne et donc d'hématome suffocant en postopératoire immédiat. L'utilisation de solution de Lugol fort (10 à 15 gouttes, 3 fois

par jour pendant 1 à 2 semaines en préopératoire) peut également aider à diminuer l'hypervascularisation du goitre (26).

- Éviter le risque d'aggravation d'une éventuelle orbitopathie sous-jacente.

#### 1.5.4.2 Inconvénients et effets secondaires

A l'instar des ATS et de l'irathérapie, la prise en charge chirurgicale peut également comporter certains risques et inconvénients (16) :

- Hématome suffocant (0,2 % à 2,0 % des chirurgies), notamment du fait de l'hypervascularisation du goitre basedowien
- Crise thyrotoxique (0,25 à 1,7 % des chirurgies) de plus en plus rare du fait de l'obtention d'un état d'euthyroïdie en amont de la chirurgie
- Paralysie récurrentielle et hypoparathyroïdie permanente (1 à 2 % des chirurgies)
- Hypothyroïdie définitive (effet secondaire attendu), nécessitant une supplémentation à vie par hormones thyroïdiennes
- Risques liés à l'anesthésie générale

#### 1.5.4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Il existe certaines indications dans lesquelles la prise en charge chirurgicale est à privilégier en première intention (27) :

- La présence d'un goitre important, constituant un facteur de risque de récurrence clairement établi et pouvant être à l'origine d'une symptomatologie compressive.
- La présence de nodules thyroïdiens associée à une maladie de Basedow. Certaines études suggèrent une fréquence accrue de carcinomes thyroïdiens différenciés dans les nodules retrouvés au cours d'une maladie de Basedow (28,29).
- En cas d'orbitopathie de Basedow modérée à sévère, avec recommandations d'encadrer la chirurgie par cure de corticothérapie intraveineuse. Plusieurs études rapportent en effet, une amélioration de la symptomatologie ophtalmique avec la prise en charge chirurgicale (30).
- Chez la femme enceinte avec mauvaise tolérance ou réponse aux ATS (chirurgie à privilégier à partir du deuxième trimestre dans ce cas) ou en cas de désir de grossesse imminent (délai à respecter d'au moins un an après l'iode radioactif et risque tératogène avec les ATS).

### 1.5.5 Irathérapie

#### 1.5.5.1 Modalités pratiques

Il faut réaliser systématiquement une préparation par bêtabloquants et obtenir un statut euthyroïdien par ATS avant l'irathérapie. Le traitement par iode radioactif peut être responsable, par effet cytotoxique, d'une exacerbation précoce et transitoire de

l'hyperthyroïdie (10 à 15 % des cas selon les études (31)) voire même d'une crise thyrotoxisque sévère dans 0,3 à 0,5 % des cas. L'utilisation des ATS pendant l'irathérapie peut toutefois diminuer l'efficacité de l'iode radioactif (en diminuant la captation thyroïdienne et en diminuant la production de radicaux libres (32)). Il faut donc les arrêter 3 à 7 jours avant l'administration d'iode radioactif et il est possible de les reprendre à J10.

Il existe deux modalités de détermination de la dose d'iode radioactif nécessaire :

- La dose fixe avec une dose standardisée fixe pour tous les patients (généralement 10 à 15 mCi) avec comme principal intérêt de simplifier les pratiques
- La dose ajustée, calculée selon le volume thyroïdien et la fixation thyroïdienne estimée par une dose-test en amont de l'irathérapie. L'intérêt de la dose ajustée étant d'obtenir l'euthyroïdie avec la plus faible dose d'iode radioactif possible.

Plusieurs études ont été réalisées et ne retrouvent pas de différences significatives entre les deux modalités de dosage, que ce soit en ce qui concerne l'obtention de l'euthyroïdie ou la guérison de l'hyperthyroïdie (33). Certaines études ont également démontré qu'une dose supérieure à 15 mCi n'apporte pas de bénéfice supplémentaire, même en cas de volumineux goitres (34).

Les hormones thyroïdiennes se normalisent habituellement en 2 à 6 mois et l'hypothyroïdie définitive survient généralement en 6 à 12 mois (16).

Il est impératif de surveiller le bilan fonctionnel thyroïdien dès la 4<sup>ème</sup> semaine après l'irathérapie, puis régulièrement, afin de ne pas méconnaître la survenue d'une hypothyroïdie ou d'une éventuelle exacerbation de l'hyperthyroïdie.

### 1.5.5.2 Irathérapie et orbitopathie

L'administration d'iode radioactif dans la maladie de Basedow peut s'accompagner d'une aggravation d'une orbitopathie préexistante, voire de l'apparition d'une orbitopathie (38 % dans une méta-analyse incluant 425 adultes versus 19 % dans le bras ATS (35)). Ceci s'explique par le relargage massif d'anticorps anti-récepteurs de la TSH lors de la lyse cellulaire induite par l'iode radioactif.

Il existe certains facteurs de risque prédisposant à l'exacerbation d'une orbitopathie sous-jacente ou à l'apparition d'une orbitopathie en post irathérapie : retard à la prise en charge d'une hypothyroïdie séquellaire, taux d'anticorps anti-récepteurs de la TSH élevé et présence d'un tabagisme actif.

Il est possible de minimiser ce risque en sélectionnant attentivement les patients : pas d'orbitopathie sévère, pas d'orbitopathie active avec CAS score inférieur à 3 (36).

Par ailleurs, l'utilisation d'une corticothérapie encadrant l'irathérapie est recommandée en cas d'orbitopathie ou de facteurs de risque d'apparition ou d'exacerbation d'une orbitopathie en post irathérapie (tabagisme actif, taux d'anticorps anti-récepteurs de la TSH élevé). Corticothérapie à 0,4 - 0,5 mg/kg/jour pendant 3 mois en cas d'orbitopathie (37) et 0,2 à 0,3 mg/kg/jour en cas de facteurs de risque isolés (36).

### 1.5.5.3 Inconvénients, effets secondaires et contre-indications

L'irathérapie est généralement bien tolérée, ce qui constitue l'une des forces de cette stratégie thérapeutique. Les effets secondaires classiquement décrits consistent en l'aggravation ou l'apparition d'une orbitopathie, une exacerbation transitoire de la symptomatologie thyroïdienne, la survenue d'une hypothyroïdie séquellaire (qui est de plus en plus considérée comme un objectif thérapeutique), la survenue d'une thyroïdite, d'une sialadénite aiguë ou plus rarement chronique, de cervicalgies, ou encore d'une augmentation du volume du goitre pouvant entraîner une symptomatologie compressive rapidement résolutive sous corticothérapie (38).

La grande majorité des études réalisées avec un suivi prolongé de patients atteints d'une maladie de Basedow et traités par irathérapie ne retrouvent aucune majoration du risque de carcinogénèse ou de mortalité en lien avec un cancer (39,40).

Cette option thérapeutique n'est pas adaptée à tous les patients et il existe plusieurs contre-indications absolues et relatives qu'il convient de prendre en compte (38).

Contre-indications absolues :

- Grossesse ou allaitement en cours et projet de grossesse dans l'année à venir
- Nodules thyroïdiens suspects de malignité
- Mauvaise observance prévisible des règles de radioprotection

Contre-indications relatives :

- Incontinence urinaire et dialyse rénale, rendant la radioprotection moins optimale
- Goitre compressif
- Critères en faveur d'un échec thérapeutique de l'irathérapie : Faible fixation thyroïdienne à la scintigraphie, goitre volumineux (> 60 g)
- Orbitopathie modérée à sévère et / ou orbitopathie active (clinical activity score > 3)

### 1.5.5.4 Place dans la stratégie thérapeutique

En utilisant des doses ablatives (10 à 15 mCi), le taux de succès de l'irathérapie dépasse les 80 % (défini comme l'obtention d'un état d'euthyroïdie ou d'hypothyroïdie à 12 mois de l'irathérapie) (38,41).

Il existe certains critères pouvant prédire un échec du traitement par iode radioactif (défini comme la persistance d'une hyperthyroïdie à 12 mois de l'irathérapie) : âge jeune, sexe masculin, volume thyroïdien important (> 60 g), faible taux de captation iodée thyroïdienne et utilisation d'ATS en parallèle de l'irathérapie (41).

Il existe certaines situations pouvant amener à privilégier la prise en charge par iode radioactif en première intention : présence de comorbidités individuelles majorant le risque chirurgical ou absence d'accès à un centre chirurgical spécialisé, présence de contre-indications aux ATS, symptomatologie cardiologique prédominante ou présentation sous la forme d'une paralysie thyrotoxique périodique (19). Il faut également s'assurer de l'absence de grossesse,

d'allaitement ou de projet de grossesse imminent, de l'absence de goitre très volumineux et de l'absence d'orbitopathie sévère ou active.

En seconde intention, l'irathérapie a une place de choix en cas de récurrence après cure d'ATS, en cas de rare récurrence après une prise en charge chirurgicale (difficulté technique et faible taux de réussite d'une réintervention chirurgicale) ou en cas d'échec d'une première cure d'irathérapie (en évitant les activités trop faibles).

## 1.6 Récurrence après ATS

### 1.6.1 Facteurs de risque de récurrence

L'un des inconvénients majeurs de la stratégie thérapeutique par antithyroïdiens de synthèse est le risque de récurrence à l'arrêt du traitement.

Ce risque est régulièrement évalué à 50 % dans les différentes études : 51,9 % au cours des douze premiers mois suivants l'arrêt du traitement par ATS dans une méta-analyse regroupant 3242 patients et 53,4 % dans une autre méta-analyse regroupant 4346 patients avec une médiane de suivi plus longue (4,5). Ce taux peut atteindre jusqu'à 70 % de risque de récurrence dans certaines études avec un suivi sur quatre ans (6).

L'essentiel des récurrences survient dans la première année avec la moitié des récurrences survenant généralement dans les six premiers mois suivants l'arrêt des antithyroïdiens de synthèse (42).

Plusieurs études ont permis d'identifier certains facteurs de risques de récurrences (4,5,7) :

- L'importance du goitre au diagnostic, évalué par le volume thyroïdien à l'échographie ou par l'évaluation clinique à la palpation
- Le taux élevé d'anticorps anti-récepteurs de la TSH au diagnostic et/ou à la fin du traitement par ATS
- Un taux élevé d'hormones thyroïdiennes (T4L ou T3L) au diagnostic
- Certaines caractéristiques génétiques : le PTPN22 SNP (un polymorphisme faux-sens nucléotidique d'une protéine tyrosine phosphatase non-récepteur de type 22) et certains polymorphismes du complexe majeur d'histocompatibilité humaine (HLA) : DRB1-03, DQA1-05 et DQB1-02. Ces caractéristiques génétiques ont un intérêt clinique quotidien limité (43).
- La présence d'une orbitopathie a été associée dans certaines études à un risque plus élevé de récurrence. Ce critère n'est pas retrouvé dans toutes les études, cela peut s'expliquer par les différentes méthodes d'évaluation de l'ophtalmopathie et par son évolution dissociée à l'évolution thyroïdienne.
- L'âge au diagnostic < 40 ans a été décrit dans plusieurs études mais n'est pas systématiquement retrouvé.
- Le sexe masculin et le tabagisme actif sont également deux critères non systématiquement retrouvés, cela peut s'expliquer pour le sexe masculin par la présence d'effectif plus réduits.

Une vigilance accrue s'impose également dans le post-partum, une période particulièrement à risque de récurrence (jusqu'à 70 % de risques de récurrence) (44).

En cas de récurrence, la prise en charge s'oriente alors généralement vers une alternative radicale (chirurgie ou iode radioactif). Il est également possible de réaliser une éventuelle cure supplémentaire d'antithyroïdiens de synthèse, au risque de s'exposer une nouvelle fois à un risque élevé de récurrences.

## 1.6.2 Scores prédictifs de récurrence :

### 1.6.2.1 GREAT score

A partir de certains de ces facteurs de risques de récurrence, il a été élaboré un score en 2016 permettant de prédire, lors de la prise en charge initiale, le risque de récurrence d'un patient atteint de la maladie de Basedow après un traitement médical par ATS (7). Il s'agit du GREAT score (Graves' Recurrent Events After Therapy) qui existe sous deux formes :

- le GREAT score qui inclut l'âge du patient au diagnostic, le taux d'hormones T4L au diagnostic, le taux d'anticorps anti-récepteurs de la TSH au diagnostic et l'importance clinique du goitre
- le GREAT + score incluant, en plus des critères du GREAT score, les caractéristiques génétiques du patient (polymorphisme HLA et PTPN22)

Tableau 1 GREAT Score

Marqueurs de risque de récurrence	GREAT Score	GREAT + Score
Age : ≥ 40 ans < 40 ans	0 + 1	0 + 1
Taux de T4L : < 40 pmol/L ≥ 40 pmol/L	0 + 1	0 + 1
Taux d'Ac anti-récepteurs de la TSH : < 6 UI/L 6 à 19,9 UI/L ≥ 20 UI/L	0 + 1 + 2	0 + 1 + 2
Évaluation clinique du goitre* : 0 - I II - III	0 + 2	0 + 2
Polymorphisme HLA** : Aucun 1 à 2 3		0 + 2 + 3
SNP PTPN22 : Absence Présence		0 + 1
Stratification du risque	0 à 1 point = Class I 2 à 3 points = Class II 4 à 6 points = Class III	0 à 2 points : Classe I + 3 à 4 points : Classe II + 5 à 6 points : Class III + 7 à 10 points : Class IV +

\* *L'évaluation clinique du goitre est réalisée selon la classification OMS 1960 (45) : le grade 0 correspond à une thyroïde non palpable ou difficilement palpable et non visible, le grade I à une thyroïde facilement visible lorsque la tête est en extension, le grade II à une thyroïde facilement visible lorsque la tête est en position normale et le grade III à un goitre visible à distance.*

\*\* *La recherche de polymorphismes HLA concerne : DRB1-03, DQA1-05 et DQB1-02.*

Ces deux scores permettent donc d'estimer le risque de récurrence d'un patient dans les 24 mois suivant la fin du traitement médical. Plus le score est élevé et plus le risque est important.

Avec le GREAT score, les patients sont classés en trois groupes. Chaque groupe possède un risque de récurrence :

- Class I (0 à 1 points) = 33,8 % de risque de récurrence
- Class II (2 à 3 points) = 59,4 % de risque de récurrence
- Class III (4 à 6 points) = 73,6 % de risque de récurrence

Le GREAT score apporte donc une aide pour pouvoir adapter la stratégie thérapeutique au profil du patient. Ainsi il peut orienter vers une prise en charge radicale chez un patient à risque élevé de récurrence après traitement médical par ATS (class III du GREAT score). Au contraire, cela peut conforter la proposition d'une prise en charge médicale par ATS chez les patients à faible risque de récurrence (class I du GREAT score).

Concernant le GREAT+ score, il classe les patients en quatre groupes, permettant d'apporter une plus grande discrimination dans les extrêmes (patient à très faible risque de récurrence et patient à très haut risque de récurrence) :

Class I + : 4 % de risque de récurrence

Class II + : 21 % de risque de récurrence

Class III + : 49 % de risque de récurrence

Class IV + : 84 % de risque de récurrence

L'apport génétique permet d'affiner le GREAT + score, mais limite son utilisation clinique quotidienne (coût du dosage et délai d'attente des résultats).

Le GREAT score possède plusieurs limites et inconvénients à son utilisation.

Il semble manquer de pouvoir discriminant chez les patients considérés comme à faible risque de récurrence (Class I). Un taux de récurrence de 34 % à 24 mois ne permet pas de prédire efficacement une absence de récurrence dans ce groupe de patients.

Par ailleurs, son élaboration s'est fondée sur une cohorte néerlandaise (prédominance caucasienne) pouvant limiter son application à d'autres populations.

### 1.6.2.2 CSS score

Le CSS score (Clinical Severity Score) a été initialement conçu en 2016 comme un score de sévérité de la maladie de Basedow (46).

Il comporte plusieurs critères clinico-biologiques : volume thyroïdien à l'échographie, taux d'hormones T4L au diagnostic et sévérité d'une éventuelle orbitopathie. Il permet de classer les patients en trois groupes de sévérité croissante de la maladie : légère, modérée ou sévère. Il a été montré que le contrôle de la maladie était alors inversement proportionnel à la sévérité de la maladie estimée par le CSS score. De ce fait le risque de récurrence était plus important lorsque le CSS score était élevé. Les critères qui le constituent faisant partie des facteurs de risques de récurrences identifiés. On peut donc s'aider de ce score pour essayer de prédire le risque de récurrence d'un traitement après traitement médical et ainsi adapter la stratégie thérapeutique.

Tableau 2 CSS Score

Paramètres	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4
Volume thyroïdien, en mL	≤ 14 (femmes) ≤ 18 (hommes)	15 à 21 (femmes) 19 à 27 (hommes)	22 à 35 (femmes) 28 à 45 (hommes)	≥ 36 (femmes) ≥ 44 (hommes)
Taux de T4L, en pg/mL	≤ 18	18,1 à 27,0	27,1 à 44	> 44
Orbitopathie	Absence	Légère	Modérée à sévère	Menaçant le pronostic visuel
Score pour chaque paramètre	1	2	4	8

Score CSS 3 à 5 : Maladie de Basedow d'intensité légère

Score CSS 6 à 8 : Maladie de Basedow d'intensité modérée

Score CSS 9 à 24 : Maladie de Basedow d'intensité sévère

### 1.6.2.3 Adaptation thérapeutique en fonction du risque de récurrence

Il existe donc certaines caractéristiques cliniques, biologiques, échographiques et génétiques chez les patients atteints de la maladie de Basedow, statistiquement associées à un risque plus important de récurrences après un traitement par antithyroïdiens de synthèse. Certains de ces facteurs de risques de récurrence ont donné lieu à la création de scores, ayant pour objectif de prédire le risque de récurrence d'un patient lors de la prise en charge initiale.

La finalité de cette démarche est de pouvoir identifier les patients à haut risque de récurrence afin de proposer une prise en charge radicale (chirurgie ou iode radioactif) en première intention, et d'éviter un traitement par ATS comportant des risques fréquents d'effets secondaires et ne permettant pas de maintenir une rémission prolongée.

Il s'agit donc des patients ayant un goitre volumineux, un taux d'anticorps anti TSH élevé au diagnostic, un taux élevé de T4L au diagnostic, la présence d'une orbitopathie, d'un âge jeune, le sexe masculin et le statut tabagique.

Au contraire, l'absence de ces différents facteurs de risque de récurrence peut encourager un traitement par antithyroïdiens de synthèse, maximisant les prédictions de succès.

Ces critères et ces scores de risque apportent des renseignements, mais ne permettent toutefois pas de prédire avec certitude le risque de récurrence lors de l'initiation du traitement.

Il convient donc de réaliser des études supplémentaires afin de prédire au mieux le risque de récurrence de chaque patient et ainsi de proposer la stratégie thérapeutique optimale.

## 2 ARTICLE

## 2.1 Contexte

La maladie de Basedow, maladie auto-immune thyroïdienne, est la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie (8). Elle est responsable d'une symptomatologie invalidante liée aux manifestations de la thyrotoxicose et de ses complications potentielles telles que l'orbitopathie.

Il existe trois principales modalités de prise en charge thérapeutiques : le traitement médical par les antithyroïdiens de synthèse, le traitement par iode radioactif et la chirurgie thyroïdienne (19,20). La première ligne de traitement dans le monde consiste fréquemment en l'utilisation des antithyroïdiens de synthèse (60 % aux Etats-Unis et 80 % en Europe et en Asie en 2020 (1,2). Ce traitement par antithyroïdiens de synthèse est prolongé (12 à 18 mois) et n'est pas dénué d'inconvénients ni de potentiels effets secondaires (hypothyroïdie, exanthèmes cutanés, cytolyse hépatique, agranulocytose... (16)).

Son principal inconvénient réside dans le risque de récurrence élevé après arrêt du traitement (de l'ordre de 50 % (4,5). Cela aboutit fréquemment à une prise en charge radicale de la récurrence de la maladie de Basedow (iode radioactif ou chirurgie).

Il a été mis en évidence certains facteurs prédisposant à une récurrence après le traitement médical : volume du goitre, taux élevé d'anticorps anti-récepteurs de la TSH au diagnostic, taux élevé d'hormones thyroïdiennes T4 au diagnostic, certaines caractéristiques génétiques (polymorphisme HLA et SNP PTPN22), âge au diagnostic, tabagisme actif, sexe masculin ou encore présence d'une orbitopathie (4,5,7,47).

Un score prédictif de récurrence après traitement médical a été élaboré à partir de certains de ces facteurs de risque : le GREAT score (Graves' Recurrent Events After Therapy) (5). Il est composé de l'âge au diagnostic, du taux d'hormones thyroïdiennes T4L, du taux d'anticorps anti-récepteurs de la TSH et du volume clinique du goitre. Les patients sont alors classés en trois groupes, chaque groupe possédant un risque de récurrence (42) : Class I (0 à 1 points) correspond à 33,8 % de risque de récurrence, le Class II (2 à 3 points) correspond à 59,4 % de risque de récurrence et le Class III (4 à 6 points) correspond à 73,6 % de risque de récurrence. Le GREAT score apporte donc des renseignements permettant une adaptation de la stratégie thérapeutique mais ne permet pas de prédire avec certitude le risque de récurrence. Il semble notamment manquer de pouvoir discriminant chez les patients considérés comme à faible risque de récurrence (33,8 % de récurrence chez les patients avec un Great score Class I). Par ailleurs, son élaboration s'est fondée sur une cohorte néerlandaise (prédominance caucasienne) pouvant limiter son application à d'autres populations. Enfin le volume du goitre est apprécié cliniquement, ce qui peut minimiser sa fiabilité.

Il existe une version du score GREAT (le score GREAT +) intégrant les caractéristiques génétiques et permettant d'affiner la précision de la prédiction du risque de récurrence.

L'objectif de cette étude est d'identifier les facteurs de risques prédictifs de récurrence de la maladie de Basedow après traitement par antithyroïdiens de synthèse au sein de notre population réunionnaise et de comparer nos résultats au GREAT score.

## 2.2 Méthodologie

## 2.2.1 Population étudiée

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle de cohorte. Nous avons analysé les données des patients suivis pour une maladie de Basedow au CHU Sud de La Réunion et en libéral (1 praticien). Il s'agit d'un recueil de données rétrospectif de 2015 à 2022, réalisé à partir de l'analyse de toutes les consultations médicales pour hyperthyroïdie lors de cette période. Le recueil des données hospitalières a été possible grâce au codage systématique des consultations et hospitalisations auprès du département d'informatique médical. Le recueil des données libérales a été limité aux praticiens pouvant retrouver l'ensemble des dossiers sur la période sélectionnée.

Les critères d'inclusion étaient la survenue d'un premier épisode de maladie de Basedow (défini par la présence d'une TSH basse associée à une élévation des hormones thyroïdiennes périphériques et une positivité des anticorps anti-récepteurs de la TSH) traité par antithyroïdiens de synthèse. Les critères d'exclusion comportaient une durée de traitement par antithyroïdiens de synthèse de moins de 12 mois ou de plus de 18 mois, la présence d'un suivi médical après l'arrêt du traitement médical inférieur à 24 mois ou la survenue d'un traitement radical (chirurgie ou iode radioactif) avant la fin du traitement médical par antithyroïdiens de synthèse.

Il n'y avait pas de restriction sur le type d'antithyroïdiens de synthèse utilisés ni sur la posologie ou la modalité de traitement utilisés (stratégie block/replace ou à dose d'ATS adaptée).

La récurrence était définie par la survenue d'une diminution de la TSH avec élévation des hormones thyroïdiennes périphériques après l'arrêt du traitement médical par antithyroïdiens de synthèse.

L'étude a été réalisée conformément aux règles énoncées par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Une lettre de non-opposition a été adressée à tous les patients.

## 2.2.2 Données cliniques et paracliniques

Nous avons collecté les paramètres cliniques suivants au diagnostic : âge, sexe, statut tabagique, pourcentage de perte pondérale, présence d'une tachycardie ( $> 90$  bpm).

Nous avons collecté les paramètres biologiques suivants au diagnostic : taux de T4I (norme entre 9,01 et 19,05 pmol/L) et de T3I en pmol/L (norme entre 6,9 à 11,7 pmol/L), taux d'anticorps anti-récepteurs de la TSH en mUI/L (norme  $< 1,75$  UI/L), taux d'anticorps anti-thyroperoxydase en UI/mL (norme  $< 5,61$  UI/mL).

Nous avons collecté le volume du goitre thyroïdien en mL à partir des données de l'échographie thyroïdienne (norme :  $< 18$  mL chez la femme et  $< 20$  mL chez l'homme).

## 2.2.3 Analyse Statistique

Il a été réalisé des analyses descriptives. Les caractéristiques des patients sont exprimées en effectifs (pourcentages) pour les variables qualitatives, et en moyennes ( $\pm$  écart-type) pour les variables quantitatives. Il y a également eu des analyses stratifiées. Un test de t-student a été utilisé pour chaque variable quantitative après vérification des conditions de validité du test. Un test du Chi-2 a également été effectué pour l'analyse des variables qualitatives.

Nous avons réalisé une régression logistique afin d'étudier l'association des différents paramètres cliniques, biologiques et échographies avec la récurrence de la maladie de Basedow. Calcul des Odds Ratio (OR) du modèle de la régression logistique avec leurs intervalles de confiance (IC). Le seuil de significativité est fixé à 5 %, une valeur p de 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

Les analyses et les tests statistiques ont été réalisés avec le logiciel R version 3.5.1.

## 2.3 Résultats

Dans cette cohorte, 113 patients ont été inclus, comprenant 88 femmes (77,9 %) et une moyenne d'âge de 44 ans. 55 patients (48,7 %) ont présenté une récurrence de la maladie de Basedow dans les 24 mois suivant l'arrêt du traitement médical par antithyroïdiens de synthèse. Les récurrences sont survenues en moyenne à 11 mois de la fin du traitement, avec une médiane à 9 mois.

### 2.3.1 Facteurs de risques de récurrence

La table 1 montre la comparaison des caractéristiques du groupe du patient « sans récurrence » avec les caractéristiques du groupe du patient « avec récurrence ».

La table 2 montre l'association des caractéristiques étudiées avec le risque de récurrence.

Certaines caractéristiques sont statistiquement associées au risque de récurrence : le sexe masculin avec OR : 4,17 [1.58 – 12.5] et p = 0,005, la présence d'une orbitopathie avec OR 5,88 [2.04 – 25 .0] et p = 0,002, le volume important du goitre avec OR : 1,04 [1.01 – 1.08] et p = 0,015 et le taux élevé d'anticorps anti-récepteurs de la TSH avec OR : 1,05 [1.01 – 1.10] et p = 0,026.

L'âge, la présence d'une tachycardie, le taux des hormones thyroïdiennes T3 et T4, le taux des anticorps anti-thyroperoxydase et la présence d'un tabagisme actif n'ont pas de lien statistiquement significatif avec la survenue d'une récurrence de la maladie de Basedow dans notre cohorte.

### 2.3.2 Risque de récurrence selon le GREAT score

Dans notre cohorte réunionnaise composée de 113 patients, la présence d'un GREAT score Class I était associée à 37,8 % de risque de récurrence. La présence d'un GREAT score Class II était associée à 38,1 % de risque de récurrence. Et enfin, la présence d'un GREAT score Class III était associée à 73,5 % de risque de récurrence.

### 2.3.3 Étude des patients atypiques

Une attention particulière a été apportée aux patients décrits comme atypiques : les patients avec un GREAT score Class I et ayant récidivé, ainsi que les patients avec un GREAT score Class III mais n'ayant pas récidivé. Leurs caractéristiques sont retranscrites dans la Table 4 et la Table 5.

Parmi les patients avec un score GREAT Class I avec récurrence : 50 % étaient des hommes (versus 13 % chez les patients avec GREAT score Class I et sans récurrence) et 35,7 % présentaient une orbitopathie (versus 0 % dans le groupe GREAT I sans récurrence).

Concernant les patients avec un score GREAT Class III sans récurrence : 88,9 % ne présentaient pas d'orbitopathie (versus 68 % dans le groupe GREAT class III avec récurrence) et le taux moyen d'anticorps anti-récepteurs de la TSH était de 13,7 mUI/L (versus 18,6 mUI/L dans le groupe GREAT Class III avec récurrence).

## 2.4 Discussion

Dans notre cohorte réunionnaise, le taux de récurrence est de 48,7 %, ce qui est concordant avec les données de la littérature (3–6). Certains patients ayant un goitre volumineux (constituant un facteur de risque de récurrence reconnu) ont bénéficié, de ce fait, d'une prise en charge chirurgicale en première intention (27). Le risque de récurrence est donc probablement sous-estimé, ne prenant pas en compte les patients avec prise en charge initiale radicale.

Nous avons choisi une durée de suivi de 24 mois après la fin du traitement par antithyroïdiens de synthèse, ce qui permettait de garantir un suivi minimal afin de détecter le maximum de récurrences, tout en garantissant l'inclusion d'un certain nombre de patients, et donc la puissance de l'étude. La majorité des récurrences dans la littérature semble survenir dans les 6 premiers mois (4,5,42). Dans notre étude, les récurrences sont survenues en moyenne à 11 mois après l'arrêt du traitement médical, avec une médiane à 9 mois. Il faut néanmoins prendre en compte la possibilité de ne pas avoir eu un suivi suffisamment long pour détecter la récurrence de la maladie pour certains patients.

Il a été choisi une durée de traitement par antithyroïdiens de synthèse de 12 à 18 mois, en accord avec les recommandations actuelles (20,21,48). Il est admis qu'une durée de traitement plus courte est associée à un taux de récurrence plus élevé (23). Certaines études récentes suggèrent une diminution du risque de récurrence en maintenant une faible dose d'antithyroïdien de synthèse sur une durée plus longue, mais ces données ne font pas consensus et ne sont pas intégrées aux recommandations actuelles (24).

Les différentes modalités de traitement par antithyroïdien de synthèse (stratégie « block and replace » ou stratégie à dose adaptée) ne semblent pas entraîner de différence significative sur le risque de récurrence (1). Cela n'a pas été évalué dans notre étude.

Afin de maximiser la fiabilité de l'évaluation du volume thyroïdien, il a été décidé d'utiliser les données échographiques plutôt que l'évaluation clinique. En effet, l'évaluation clinique isolée souffre d'une mauvaise sensibilité (49).

Nous avons utilisé les normes du score de sévérité clinique de la maladie de Basedow (score CSS) afin de déterminer le volume du goitre thyroïdien correspondant à un grade II de la classification clinique OMS de 1960 et rapportant 2 points dans le score GREAT. Cela correspond donc à 28 mL ou plus chez l'homme et 22 mL ou plus chez la femme (50).

Cette méthode d'évaluation du goitre diffère de celle utilisée dans le calcul du GREAT score (évaluation clinique selon la classification OMS 1960 (45)). Cela peut donc limiter, dans une moindre mesure, la comparaison de nos résultats avec le score GREAT.

Dans notre étude, le sexe masculin, la présence d'une orbitopathie, le volume important du goitre et le taux élevé d'anticorps anti-récepteurs de la TSH sont statistiquement associés à la survenue d'une récurrence de la maladie de Basedow. Ces facteurs de risques de récurrence avaient déjà été rapportés dans certaines études (4,5,7). Notre étude permet donc de confirmer leur importance dans la survenue d'une récurrence de la maladie de Basedow.

Le taux élevé d'hormones thyroïdiennes au diagnostic est un facteur de risque fréquemment rapporté dans la littérature. L'association n'apparaît pas significative dans notre étude avec toutefois une tendance à la significativité (OR à 1,04 [1.00 - 1.09] pour le taux de T3 et OR à 1,01 [0.99 - 1.03] pour le taux de T4). Cette absence de significativité peut être due à un manque de puissance de notre étude. Il est également possible que des facteurs intrinsèques à notre population diffèrent d'autres cohortes. En effet, il a été montré que des caractéristiques génétiques étaient associées à des modifications du phénotype de la maladie de Basedow (43).

L'âge au diagnostic et le tabagisme actif, décrits de façon moins constante en fonction des études comme des facteurs de risque de récurrence dans la littérature, ne sont pas associés à la récurrence dans notre étude.

D'autres caractéristiques ont été étudiées : le taux d'anticorps anti-thyroperoxydase, le pourcentage de perte pondérale, ou encore la présence d'une tachycardie. Ils ne sont pas associés à une récurrence de la maladie de Basedow.

Certaines caractéristiques génétiques constituent des facteurs de risques de récurrence reconnus : le PTPN22 SNP (un polymorphisme faux-sens nucléotidique d'une protéine tyrosine phosphatase non-récepteur de type 22) et certains polymorphismes du complexe majeur d'histocompatibilité humain (HLA DRB1-03, DQA1-05 et DQB1-02)(7,43). Ces caractéristiques génétiques, associées aux critères du GREAT score, constituent le GREAT + score. Ce score « amélioré » permet d'apporter une plus grande précision chez les patients à faible risque de récurrence (4 % de risque de récurrence dans le groupe class I +) ainsi que chez les patients à haut risque de récurrence (84 % de risque de récurrence dans le groupe Class IV +). Sa plus grande limite consiste dans les modalités pratiques limitant la réalisation des analyses génétiques dans la pratique clinique courante. Ces caractéristiques n'ont donc pas pu être évaluées dans notre étude.

Dans notre cohorte réunionnaise, le risque de récurrence associé au GREAT score concorde avec les données de la littérature pour le Class I (37,8 % dans notre étude versus 33,8 % dans la littérature) et le Class III (73,5 % dans notre étude versus 73,6 % dans la littérature). En revanche, le risque de récurrence est moins important que celui attendu pour le Class II (38,1 % dans notre étude versus 59,4 % dans la littérature) (42).

L'âge au diagnostic et le taux d'hormones thyroïdiennes T4 au diagnostic ne sont pas associés significativement à la récurrence dans notre cohorte réunionnaise. Ces deux caractéristiques font partie du calcul du score GREAT, avec jusqu'à 2 points sur 6 pour les hormones thyroïdiennes. Il semble donc difficile de valider l'utilisation du score de récurrence GREAT dans notre cohorte réunionnaise.

Par ailleurs, en examinant plus en détail les caractéristiques des patients qualifiés d'« atypiques » (GREAT Class I avec récurrence et GREAT Class III sans récurrence), il semblerait que le sexe masculin et la présence d'une orbitopathie soient plus fréquemment retrouvés chez les patients GREAT Class I avec récurrence ; ce qui concorde avec la corrélation statistique retrouvée dans notre étude pour ces deux caractéristiques. Au contraire, l'absence d'orbitopathie semble plus fréquemment retrouvée chez les patients GREAT Class III sans récurrence.

Une analyse statistique n'a pas été réalisée pour confirmer ces observations et l'étude n'a pas été élaborée pour cela initialement, ceci reste donc des hypothèses.

Au total, ce score semble peu adapté sur le plan individuel pour déterminer la stratégie thérapeutique car environ un tiers des patients classés à faible risque récidivent et environ un tiers des patients classés à haut risque ne récidivent pas (42).

Il sera possible, dans une prochaine étude, d'élaborer un score de récurrence local à partir des facteurs de risques de récurrence retrouvés dans notre cohorte réunionnaise (sexe masculin, présence d'une orbitopathie, volume du goitre et taux d'anticorps anti-récepteurs de la TSH). Ce score pourrait avoir comme objectif principal de déterminer les patients à très faible risque de récurrence et qui pourraient donc bénéficier du traitement médical par antithyroïdiens de synthèse en minimisant le risque de récurrence.

Notre étude possède plusieurs forces mais également certaines faiblesses.

Concernant les forces, il s'agit d'une étude monocentrique hospitalière, auquel s'ajoute l'apport d'un praticien libéral, avec un recueil exhaustif des patients. Il s'agit donc d'un échantillon représentatif de la population réunionnaise. Par ailleurs, il n'y avait que très peu de données manquantes concernant les différents items étudiés.

La principale faiblesse de notre étude concerne son caractère rétrospectif. De plus, nous n'avons pas pu analyser les données génétiques, ce qui aurait pu permettre de comprendre certaines discordances avec les données de la littérature. Toutefois, l'intérêt de notre étude est d'envisager une adaptation pratique des conduites et ces analyses génétiques ne font pas partie du soin courant.

## 2.5 Conclusion

Le sexe masculin, la présence d'une orbitopathie, le volume du goitre et le taux d'anticorps anti-récepteurs de la TSH sont associés à une majoration du risque de récurrence de la maladie de Basedow dans notre cohorte réunionnaise.

Le score de risque de récurrence GREAT comporte dans son calcul le taux d'hormones thyroïdiennes T4 au diagnostic et l'âge au diagnostic et n'intègre ni la présence d'une orbitopathie, ni le sexe masculin. Il ne semble donc pas applicable dans notre cohorte réunionnaise.

Figure 1 Comparaison des caractéristiques du groupe « sans récurrence » et du groupe « avec récurrence »

	<b>Sans récidive 58 (51,3 %)</b>	<b>Avec récidive 55 (48,7 %)</b>	<b>p</b>
<b>Age (moyenne (DS))</b>	44.5 (15.5)	43.5 (14.6)	0.733
<b>Sexe</b>			0.007
Féminin	52 (89.7%)	37 (67.3%)	
Masculin	6 (10.3%)	18 (32.7%)	
<b>Poids (moyenne (DS))</b>	66.4 (13.6)	67.6 (15.7)	0.676
<b>Pourcentage Perte de poids pondérale (moyenne (DS))</b>	27.9 (22.3)	30.5 (24.9)	0.573
<b>Tabac</b>			0.090
Non	45 (77.6%)	43 (78.2%)	
Sevré	10 (17.2%)	4 (7.3%)	
Actif	3 (5.2%)	8 (14.5%)	
<b>Tachycardie &gt; 90 bpm</b>	28 (48.3%)	30 (54.5%)	0.633
<b>Orbitopathie</b>			0.002
Non	54 (93.1%)	38 (69.1%)	
Oui	4 (6.9%)	17 (30.9%)	
<b>GREAT score</b>			0.002
I	23 (39.7%)	14 (25.5%)	
II	26 (44.8%)	16 (29.1%)	
III	9 (15.5%)	25 (45.5%)	
<b>Ac anti-TPO</b>			0.966
Négatif	24 (41.4%)	23 (42.6%)	
Légèrement élevé (< 200 UI/mL)	9 (15.5%)	9 (16.7%)	
Élevé	25 (43.1%)	22 (40.7%)	
<b>Ac anti-RTSH ( moyenne (DS))</b>	9.5 (8.5)	13.9 (11.1)	0.020
<b>T3L (moyenne (DS))</b>	13.9 (9.8)	18.1 (11.1)	0.064
<b>T4L (moyenne (DS))</b>	39.6 (21.9)	44.7 (21.9)	0.223
<b>Volume goitre (moyenne (DS))</b>	21.2 (12.04)	28.2 (15.9)	0.009

Figure 2. Association des caractéristiques étudiées avec le risque de récidive

<b>Caractéristique</b>	<b>Nombre</b>	<b>OR, 95% CI</b>	<b>p-value</b>
<b>Age</b>	113	1.00 [0.98 - 1.03]	0.73
<b>Tachycardie</b>	113		
Absence (< 90 bpm)	55	Référence	
Présence (> 90bpm)	58	1.28 [0.61 – 2.70]	0.51

<b>T3L</b>	91	1.04 [1.00 - 1.09]	0.069
<b>T4L</b>	113	1.01 [0.99 - 1.03]	0.22
<b>Ac anti-RTSH</b>	113	1.05 [1.01 - 1.10]	0.026
<b>Ac anti-TPO</b>	112		
Négatif	47	Référence	
Légèrement élevé (< 200 UI/mL)	18	1.04 [0.35 - 3.13]	0.94
Élevé (> 200 UI/mL)	47	0.92 [0.41 - 2.08]	0.84
<b>Orbitopathie</b>	113		
Non	92	Référence	
Oui	21	5.88 [2.04 - 25.00]	0.002
<b>Tabac</b>	113		
Non	88	Référence	
Sevré	14	0.42 [0.11 - 1.35]	0.17
Actif	11	2.77 [0.75 - 14.29]	0.15
<b>Sexe</b>	113		
Féminin	89	Référence	
Masculin	24	4.17 [1.58 - 12.5]	0.005
<b>Volume goitre</b>	113	1.04 [1.01 - 1.08]	0.015

Figure 3. Great score et risque de récurrence

<b>Class de Great score</b>	<b>Risque de récurrence</b>
I	37,8 % (14/37)
II	38.1 % (16/42)
III	73.5 % (25/34)

Figure 4. Caractéristiques des patients avec GREAT score Class I

	<b>GREAT score Class I et récurrence N = 14</b>	<b>GREAT score Class 1 sans récurrence N = 23</b>

<b>Age (moyenne (DS) )</b>	56.9 (11.1)	53,8 (14,8)
<b>Sexe</b>		
Masculin	7 (50%)	3 (13 %)
Féminin	7 (50%)	20 (87 %)
<b>Tabac</b>		
Non	11 (78.6%)	19 (82 %)
Sevré	1 (7.1%)	3 (13 %)
Actif	2 (14.3%)	1 (5 %)
<b>Orbitopathie</b>		
Non	9 (64.3%)	23 (100 %)
Oui	5 (35.7%)	0 (0 %)
<b>Ac anti-RTSH ( moyenne (DS))</b>	6.9 (4.9)	5,6 (3,2)
<b>T3L (moyenne (DS))</b>	12.3 (7.3)	9,6 (5,4)
<b>T4L (moyenne (DS))</b>	28.7 (10.5)	29,1 (11,9)
<b>Volume goitre ( moyenne (DS))</b>	15.1 (4.7)	15,4 (3,5)

Figure 5. Caractéristiques des patients GREAT score Class III

	<b>GREAT score Class III sans récidive N = 9</b>	<b>GREAT score Class III et récidive N = 25</b>
<b>Age (moyenne (DS) )</b>	37.4 (12.4)	37,1 (10,1)
<b>Sexe</b>		
Masculin	2 (22.2%)	7 (28 %)
Féminin	7 (77.8%)	18 (72 %)
<b>Tabac</b>		
Non	7 (77.8%)	18 (72 %)
Sevré	1 (11.1%)	2 (8,0 %)
Actif	1 (11.1%)	5 (20 %)
<b>Orbitopathie</b>		
Non	8 (88.9%)	17 (68 %)
Oui	1 (11.1%)	8 (32 %)
<b>Ac anti-RTSH (moyenne (DS))</b>	13.7 (8.5)	18,6 (10,4)
<b>T3L (moyenne (DS))</b>	23.5 (12.3)	22,1 (10,7)
<b>T4L (moyenne (DS))</b>	66.9 (25.5)	57,7 (22,2)
<b>Volume goitre ( moyenne (DS))</b>	34.4 (7.4)	37,9 (14,3)

### 3 ANNEXES

## 3.1 Résumé de l'article en Français

**Contexte :** Le principal inconvénient de la prise en charge thérapeutique par antithyroïdiens de synthèse de la maladie de Basedow consiste dans le risque de récurrence à l'arrêt du traitement. Il est donc primordial de déterminer le risque initial de récurrence de chaque patient par la mise en évidence des facteurs de risque de récurrence afin d'adapter la stratégie thérapeutique de la maladie de Basedow.

**Objectifs :** L'objectif de cette étude est d'identifier les facteurs de risques prédictifs de récurrence de la maladie de Basedow après traitement par antithyroïdiens de synthèse au sein de notre population réunionnaise et de comparer nos résultats au GREAT score.

**Méthodologie :** Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle de cohorte incluant 113 patients ayant présenté un premier épisode de maladie de Basedow, traités par antithyroïdiens de synthèse pour une durée de 12 à 18 mois et avec un suivi de 24 mois après l'arrêt du traitement médical.

**Résultats :** 55 patients (48,7 %) ont présenté une récurrence de la maladie de Basedow dans les 24 mois suivant l'arrêt du traitement médical. Le sexe masculin (OR : 0,24 [0.08 - 0.63] et p : 0,005), la présence d'une orbitopathie (OR 0,17 [0.04 - 0.49] et p : 0,002), le volume important du goitre (OR 0,96 [0.93 - 0.99] et p : 0,015) et le taux élevé d'anticorps anti-récepteurs de la TSH (OR : 0,95 [0.91 - 0.99] et p : 0,026) sont significativement associés à la survenue d'une récurrence de la maladie de Basedow. Le GREAT score, incluant l'âge au diagnostic et le taux d'hormones thyroïdiennes ne semble pas applicable dans notre cohorte réunionnaise.

**Conclusion :** Le sexe masculin, la présence d'une orbitopathie, le volume du goitre et le taux d'anticorps anti-récepteurs de la TSH sont associés à une majoration du risque de récurrence de la maladie de Basedow dans notre cohorte réunionnaise. L'évaluation du risque de récurrence par le GREAT score n'est pas approprié à notre cohorte réunionnaise.

## 3.2 Abstract

**Context :** The main drawback of therapeutic management with synthetic antithyroid drugs in Graves' disease is the risk of recurrence after treatment discontinuation. Therefore, it is essential to determine the initial risk of recurrence for each patient by identifying the risk factors for recurrence in order to adapt the therapeutic strategy for Graves' disease.

**Objectives :** The objective of this study is to identify predictive risk factors for recurrence of Graves' disease after treatment with synthetic antithyroid drugs within our Reunionese population and compare our results to the GREAT score.

**Methodology :** This is a retrospective, observational cohort study including 113 patients who experienced their first episode of Graves' disease and were treated with synthetic antithyroid drugs for a duration of 12 to 18 months, with a follow-up of 24 months after discontinuation of medical treatment.

**Results** : Within 24 months after discontinuation of medical treatment, 55 patients (48.7%) experienced a recurrence of Graves' disease. Male gender (OR: 0.24 [0.08 - 0.63], p: 0.005), presence of orbitopathy (OR: 0.17 [0.04 - 0.49], p: 0.002), significant goiter volume (OR: 0.96 [0.93 - 0.99], p: 0.015), and high levels of anti-TSH receptor antibodies (OR: 0.95 [0.91 - 0.99], p: 0.026) are significantly associated with the occurrence of Graves' disease recurrence. The GREAT score, which includes age at diagnosis and thyroid hormone levels, does not seem applicable in our Reunionese cohort.

**Conclusion** : Male gender, presence of orbitopathy, goiter volume, and anti-TSH receptor antibody levels are associated with an increased risk of recurrence of Graves' disease in our Reunionese cohort. The evaluation of recurrence risk using the GREAT score is not appropriate for our Reunionese cohort.

### 3.3 Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

## 4 Bibliographie

1. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2012;97(12):4549-58.
2. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* janv 2016;84(1):115-20.
3. Bouziane T, Larwanou M, El Ouahabi H. Les facteurs prédictifs de rechute de la maladie de Basedow traitée par ATS : à propos de 72 cas. *Ann Endocrinol.* sept 2017;78(4):331.
4. Shi H, Sheng R, Hu Y, Liu X, Jiang L, Wang Z, et al. Risk Factors for the Relapse of Graves' Disease Treated With Antithyroid Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther.* avr 2020;42(4):662-675.e4.
5. Struja T, Fehlberg H, Kutz A, Guebelin L, Degen C, Mueller B, et al. Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* janv 2017;176(1):87-97.
6. Tun NNZ, Beckett G, Zammitt NN, Strachan MWJ, Seckl JR, Gibb FW. Thyrotropin Receptor Antibody Levels at Diagnosis and After Thionamide Course Predict Graves' Disease Relapse. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* août 2016;26(8):1004-9.
7. Vos XG, Endert E, Zwinderman AH, Tijssen JGP, Wiersinga WM. Predicting the Risk of Recurrence Before the Start of Antithyroid Drug Therapy in Patients With Graves' Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2016;101(4):1381-9.
8. Hussain YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease-real life data. *Endocrine.* juin 2017;56(3):568-78.
9. Milgrom E. [Recent data on the physiopathology of hyperthyroidism]. *Bull Acad Natl Med.* 2003;187(4):671-80; discussion 680-682.
10. Chiovato L, Pinchera A. Stressful life events and Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* juin 1996;134(6):680-2.
11. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf).* août 2013;79(2):145-51.
12. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet Lond Engl.* 27 août 2016;388(10047):906-18.
13. Memoire Online - La maladie de Basedow: rôle du système immunitaire - Karim CHAJAI [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.memoireonline.com/10/13/7481/m\\_La-maladie-de-Basedow-rle-du-systeme-immunitaire14.html](https://www.memoireonline.com/10/13/7481/m_La-maladie-de-Basedow-rle-du-systeme-immunitaire14.html)
14. Devereaux D, Tewelde SZ. Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. *Emerg Med Clin North Am.* mai 2014;32(2):277-92.
15. Fatourechi V. Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(5):295-309.
16. Philippe Chanson, Jacques Young. *Traité d'endocrinologie*, 2e édition. In.
17. Drui D, Du Pasquier Fediaevski L, Vignal Clermont C, Daumerie C. Graves' orbitopathy: Diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol.* déc 2018;79(6):656-64.
18. Geffner DL, Hershman JM. Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med.* juill 1992;93(1):61-8.
19. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism - PubMed [Internet]. [cité 19 avr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30283735/>
20. 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 Off J Am Thyroid Assoc.* oct 2016;26(10):1343-421.

21. [recommandation\\_prise\\_en\\_charge\\_des\\_hyperthyroidies\\_chez\\_ladulte\\_mel.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/recommandation_prise_en_charge_des_hyperthyroidies_chez_ladulte_mel.pdf) [Internet]. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/recommandation\\_prise\\_en\\_charge\\_des\\_hyperthyroidies\\_chez\\_ladulte\\_mel.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/recommandation_prise_en_charge_des_hyperthyroidies_chez_ladulte_mel.pdf)
22. Incidence of abnormal liver biochemical tests in hyperthyroidism - PubMed [Internet]. [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28199740/>
23. Abraham P, Avenell A, Watson WA, Park CM, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 avr 2005;(2):CD003420.
24. Benefits of Long-Term Continuation of Low-Dose Methimazole Therapy in the Prevention of Recurrent Hyperthyroidism in Graves' Hyperthyroid Patients: A Randomized Prospective Controlled Study - PubMed [Internet]. [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36267362/>
25. Brito JP, Payne S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Sangaralingham LR, et al. Patterns of Use, Efficacy, and Safety of Treatment Options for Patients with Graves' Disease: A Nationwide Population-Based Study. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* mars 2020;30(3):357-64.
26. Reddy A, Chand G, Mayilvaganan S. Effectiveness and Mechanism of Preoperative Lugol Solution for Reducing Thyroid Blood Flow in Patients with Euthyroid Graves' Disease. *World J Surg.* janv 2017;41(1):333.
27. Linos DA, Karakitsos D, Papademetriou J. Should the primary treatment of hyperthyroidism be surgical? *Eur J Surg Acta Chir.* sept 1997;163(9):651-7.
28. Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Maréchaud R, Barbier J. [Thyroid nodules associated with Graves' disease: another argument for surgical treatment]. *Chir Memoires Acad Chir.* 1997;122(8-9):488-90.
29. Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Mathonnet M, De Calan L, Ronceray J, Visset J, et al. Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. *Br J Surg.* août 2000;87(8):1111-3.
30. Claret-Gardette M, Lalanne-Mistrih ML, Verges B, Goudet P, Brun JM, Cougard P. [Does thyroidectomy worsen Graves' ophthalmopathy?]. *Ann Chir.* mars 2003;128(2):88-93.
31. Nakajo M, Tsuchimochi S, Tanabe H, Nakabeppu Y, Jinguji M. Three basic patterns of changes in serum thyroid hormone levels in Graves' disease during the one-year period after radioiodine therapy. *Ann Nucl Med.* juin 2005;19(4):297-308.
32. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marving J, Hegedüs L. Continuous methimazole therapy and its effect on the cure rate of hyperthyroidism using radioactive iodine: an evaluation by a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2006;91(8):2946-51.
33. de Rooij A, Vandenbroucke JP, Smit JWA, Stokkel MPM, Dekkers OM. Clinical outcomes after estimated versus calculated activity of radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* nov 2009;161(5):771-7.
34. Dora JM, Escouto Machado W, Andrade VA, Scheffel RS, Maia AL. Increasing the radioiodine dose does not improve cure rates in severe graves' hyperthyroidism: a clinical trial with historical control. *J Thyroid Res.* 2013;2013:958276.
35. Ma C, Xie J, Wang H, Li J, Chen S. Radioiodine therapy versus antithyroid medications for Graves' disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 févr 2016;2:CD010094.
36. Watanabe N, Noh JY, Kozaki A, Iwaku K, Sekiya K, Kosuga Y, et al. Radioiodine-

- Associated Exacerbation of Graves' Orbitopathy in the Japanese Population: Randomized Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2015;100(7):2700-8.
37. Shiber S, Stiebel-Kalish H, Shimon I, Grossman A, Robenshtok E. Glucocorticoid regimens for prevention of Graves' ophthalmopathy progression following radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* oct 2014;24(10):1515-23.
38. Sellem A, Elajmi W, Mhamed RB, Oueslati N, Ouertani H, Hammami H. [Role and effectiveness of radioactive-iodine therapy for the treatment of Grave's disease]. *Pan Afr Med J.* 2020;36:341.
39. Ron E, Doody MM, Becker DV, Brill AB, Curtis RE, Goldman MB, et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA.* 22 juill 1998;280(4):347-55.
40. Saenger EL, Thoma GE, Tompkins EA. Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism. Preliminary report of the Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-Up Study. *JAMA.* 16 sept 1968;205(12):855-62.
41. Boelaert K, Syed AA, Manji N, Sheppard MC, Holder RL, Gough SC, et al. Prediction of cure and risk of hypothyroidism in patients receiving 131I for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* janv 2009;70(1):129-38.
42. Struja T, Kaeslin M, Boesiger F, Jutzi R, Imahorn N, Kutz A, et al. External validation of the GREAT score to predict relapse risk in Graves' disease: results from a multicenter, retrospective study with 741 patients. *Eur J Endocrinol.* avr 2017;176(4):413-9.
43. Susceptibility influence of a PTPN22 haplotype with thyroid autoimmunity in Koreans - PubMed [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22069277/>
44. Corvilain B, Hamy A, Brunaud L, Borson-Chazot F, Orgiazzi J, Bensalem Hachmi L, et al. Treatment of adult Graves' disease. *Ann Endocrinol.* déc 2018;79(6):618-35.
45. 924256060x\_fre.pdf [Internet]. [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40111/924256060x\\_fre.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40111/924256060x_fre.pdf?sequence=1)
46. Bartalena L, Masiello E, Magri F, Veronesi G, Bianconi E, Zerbini F, et al. The phenotype of newly diagnosed Graves' disease in Italy in recent years is milder than in the past: results of a large observational longitudinal study. *J Endocrinol Invest.* déc 2016;39(12):1445-51.
47. Susceptibility influence of a PTPN22 haplotype with thyroid autoimmunity in Koreans - PubMed [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22069277/>
48. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism - PubMed [Internet]. [cité 19 avr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30283735/>
49. Jarlöv AE, Nygaard B, Hegedüs L, Hartling SG, Hansen JM. Observer variation in the clinical and laboratory evaluation of patients with thyroid dysfunction and goiter. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* mai 1998;8(5):393-8.
50. Masiello E, Veronesi G, Gallo D, Premoli P, Bianconi E, Rosetti S, et al. Antithyroid drug treatment for Graves' disease: baseline predictive models of relapse after treatment for a patient-tailored management. *J Endocrinol Invest.* déc 2018;41(12):1425-32.

## Évaluation des facteurs de risque prédictifs de récurrence après traitement médical dans la maladie de Basedow, au sein d'une cohorte réunionnaise

### Résumé

**Contexte** : Le principal inconvénient de la prise en charge thérapeutique par antithyroïdiens de synthèse de la maladie de Basedow consiste dans le risque de récurrence à l'arrêt du traitement. Il est donc primordial de déterminer le risque initial de récurrence de chaque patient par la mise en évidence des facteurs de risque de récurrence afin d'adapter la stratégie thérapeutique de la maladie de Basedow.

**Objectifs** : L'objectif de cette étude est d'identifier les facteurs de risques prédictifs de récurrence de la maladie de Basedow après traitement par antithyroïdiens de synthèse au sein de notre population réunionnaise et de comparer nos résultats au GREAT score.

**Méthodologie** : Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle de cohorte incluant 113 patients ayant présenté un premier épisode de maladie de Basedow, traités par antithyroïdiens de synthèse pour une durée de 12 à 18 mois et avec un suivi de 24 mois après l'arrêt du traitement médical.

**Résultats** : 55 patients (48,7 %) ont présenté une récurrence de la maladie de Basedow dans les 24 mois suivant l'arrêt du traitement médical. Le sexe masculin (OR : 0,24 [0.08 - 0.63] et p : 0,005), la présence d'une orbitopathie (OR 0,17 [0.04 - 0.49] et p : 0,002), le volume important du goitre (OR 0,96 [0.93 - 0.99] et p : 0,015) et le taux élevé d'anticorps anti-récepteurs de la TSH (OR : 0,95 [0.91 - 0.99] et p : 0,026) sont significativement associés à la survenue d'une récurrence de la maladie de Basedow. Le GREAT score, incluant l'âge au diagnostic et le taux d'hormones thyroïdiennes ne semble pas applicable dans notre cohorte réunionnaise.

**Conclusion** : Le sexe masculin, la présence d'une orbitopathie, le volume du goitre et le taux d'anticorps anti-récepteurs de la TSH sont associés à une majoration du risque de récurrence de la maladie de Basedow dans notre cohorte réunionnaise. L'évaluation du risque de récurrence par le GREAT score n'est pas approprié à notre cohorte réunionnaise.

**Discipline** : Endocrinologie

**Mots Clés** : Maladie de Basedow / Récurrence / Antithyroïdiens de synthèse

## Evaluation of predictive risk factors for recurrence after medical treatment in Graves' disease in a Reunionese cohort

### Abstract

**Context** : The main drawback of therapeutic management with synthetic antithyroid drugs in Graves' disease is the risk of recurrence after treatment discontinuation. Therefore, it is essential to determine the initial risk of recurrence for each patient by identifying the risk factors for recurrence in order to adapt the therapeutic strategy for Graves' disease.

**Objectives** : The objective of this study is to identify predictive risk factors for recurrence of Graves' disease after treatment with synthetic antithyroid drugs within our Reunionese population and compare our results to the GREAT score.

**Methodology** : This is a retrospective, observational cohort study including 113 patients who experienced their first episode of Graves' disease and were treated with synthetic antithyroid drugs for a duration of 12 to 18 months, with a follow-up of 24 months after discontinuation of medical treatment.

**Results** : Within 24 months after discontinuation of medical treatment, 55 patients (48.7%) experienced a recurrence of Graves' disease. Male gender (OR: 0.24 [0.08 - 0.63], p: 0.005), presence of orbitopathy (OR: 0.17 [0.04 - 0.49], p: 0.002), significant goiter volume (OR: 0.96 [0.93 - 0.99], p: 0.015), and high levels of anti-TSH receptor antibodies (OR: 0.95 [0.91 - 0.99], p: 0.026) are significantly associated with the occurrence of Graves' disease recurrence. The GREAT score, which includes age at diagnosis and thyroid hormone levels, does not seem applicable in our Reunionese cohort.

**Conclusion** : Male gender, presence of orbitopathy, goiter volume, and anti-TSH receptor antibody levels are associated with an increased risk of recurrence of Graves' disease in our Reunionese cohort. The evaluation of recurrence risk using the GREAT score is not appropriate for our Reunionese cohort.

**Discipline** : Endocrinology

**Keywords** : Graves' disease / Recurrence / Synthetic antithyroid drugs