

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:



DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE

Mémoire présenté pour l'obtention

Du diplôme de Master Académique

Par : NECHE BOCHRA, DJIDEL DOUNYA

MEDDAH ABIR

Intitulé

Le rôle de T3 et T4 dans la maladie de Basedow

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. BOUAZIZ SAMIA	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Président
Dr. BENCHEIKH DALILA	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Rapporteur
Dr. SAMARI HOSSEM	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur

Année universitaire : 2022 /2023

Dédicace

«MEDDAH ABIR»

Dieu soit loué ,qui nous a permis de conclure ce travail.

Ma première dédicace à la première personne qui m'a inculqué la passion du savoir, mon modèle est ma mère et mon héros est mon père.

À mon soutien dans la vie est mon mari. À tous les professeurs distingués qui m'ont croisé dans ma carrière universitaire. À mes sœurs, petit frère, et tous amis et compagnons.

« NECHE BOCHRA »

Tout d'abord, je remercie Dieu Tout-Puissant de m'avoir donné la volonté, la santé et le courage d'entreprendre ce travail.

Je dédie cette conclusion à fin d'étude :

À ma mère et mon père, que Dieu lui fasse miséricorde, qui m'ont encouragé et soutenu tout au long de ma vie. À mes chers frères et famille. À mes chère trinôme Dounya, Abir.

« DJIDEL DOUNYA »

Je dédie ce travail

A ma mère pour son amour, son soutien, son affection et la confiance qu'elle m'a accordé, ses encouragements et ses sacrifices

A ma chère sœur ibtissam, à mes frères isshak, ilyas pour son soutien moral et leur conseils précieux tout au long des mes études

A tout les membres de ma famille ...

A mes chère trinôme « Bochra », « Abir »

A tout mes amis... A tout mes enseignants tout au long de mon parcours académique, en particulier mon professeur qui nous a accompagné sur cette mémoire « Dr. BENCHÉIKH DALILA »

Remerciement

Tout d'abord, nous remercions Allah Tout-Puissant de nous avoir donné la force de la patience et du courage pour entreprendre ce travail

Sans oublier nos parents qui nous ont soutenus tout au long de notre vie

A la fin de ce travail de mémoire il est difficile de trouver les mots justes

*Nous remercions à notre encadrante Dr «**BENCHEIKH DALILA**» qui nous a aidé pendant cette période ,c'était agréable de travailler sous votre supervision.*

*Nos remerciements aux membres du jury «**BOUAZIZ SAMIA**» et «**SAMARI HOUSSEM**» qui nous ont fait l'honneur d'évaluer notre travail.*

Nous tenons également à remercier tous les enseignants qui nous ont accompagnés tout au long de notre parcours pédagogique.

Nous remercions tout le monde qui ont directement ou indirectement participé à la réalisation de cet humble travail.

Sommaire

ملخص.....	i
Abstract.....	ii
Résumé.....	iii
Liste des abréviations.....	iv
Liste des figures.....	vi
Liste des tableaux.....	vii
Introduction.....	1
Chapitre I. Généralités sur hormones thyroïdiennes.....	2
I.1. Anatomie et histologie de glande thyroïde.....	2
I.2. Rappel physiologique.....	3
I.2.1. Physiologie des hormones thyroïdiennes.....	3
I.2.2. La structure des hormones thyroïdiennes.....	4
I.2.3. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (T3, T4).....	5
I.2.3.1. Captage de l'iode.....	5
I.2.3.2. Oxydation des iodures.....	6
I.2.3.3. L'organification de l'iode.....	6
I.2.3.4. Couplage des iodotyrosines.....	7
I.2.3.5. Protéolyse.....	7
I.2.3.6. Désiodation des hormones thyroïdiennes.....	7
I.2.3.7. Transport plasmatique des HT.....	8
I.2.4. Transport des hormones thyroïdiennes.....	8
I.2.5. Régulation des hormones.....	9
I.2.5.1. Rôles de TSH et hormones régulations neuronales.....	9
I.2.5.2. Rôle de régulation minéral.....	9
I.2.5.3. Autre facteur régulant la fonction thyroïdienne.....	10
I.2.5.3.1 Régulation intrinsèque de la fonction thyroïdienne par la thyroglobuline... 10	

I.2.5.3.2	Endogène, spécifique à la thyroïde, composés bioactifs	11
I.2.6.	Les effets des T3 et T4	12
I.2.6.1.	Le rôle dans le développement embryonnaire et foetal	12
I.2.6.2.	Effet sur le métabolisme	12
I.2.6.2.1	Sur le métabolisme glucidique	13
I.2.6.2.2	Sur le métabolisme lipidique	13
I.2.6.2.3	Sur le métabolisme protéique	14
I.2.6.3.	Effet spécifique d'origines	14
I.2.6.3.1	Cardio-respiratoire	14
I.2.6.3.2	Les caractéristiques des fibres musculaires	14
I.2.6.3.3	Effet sur le système nerveux	15
I.2.6.3.4	Effet sur le tissu osseux	15
I.2.6.3.5	Effet sur le tube digestif	15
I.2.7.	Mode d'action des hormones	15
I.2.7.1.	Actions nucléaires de la T3	15
I.2.7.2.	Effets non génomiques	16
I.2.7.3.	Action mitochondriale des hormones thyroïdiennes	16
Chapitre II.	Généralité sur maladie de Basedow	18
II.1.	Définition	18
II.2.	Pathologie	18
II.3.	Épidémiologie	20
II.4.	Diagnostic	20
II.4.1.	Diagnostic clinique	21
II.4.2.	Diagnostic paraclinique	22
II.4.2.1.	Biologie	22
II.4.2.2.	Imagerie	23
II.4.3.	Diagnostic différentiel	24

II.4.4. Evaluation et complication.....	26
II.4.4.1. Evaluation	26
II.4.4.2. Complication.....	26
II.4.4.2.1 Complication cardiaque	26
II.4.4.2.2 Complication musculaire	27
II.4.4.2.3 Complications psychiatriques	27
II.5. Traitement	27
II.5.1. Traitement médical.....	28
II.5.2. Traitement chirurgical	29
II.5.3. Hyperthyroïdies induites à l'iode	30
Chapitre III. La relation entre les hormones thyroïdiennes et la maladie de Basedow.....	31
III.1. Hyperthyroïdie	31
III.2. La maladie de Basedow pendant la grossesse	31
III.3. Cancer de la thyroïde.....	32
III.4. Goitre et nodules thyroïdiens	32
III.5. Les cause des maladies de Basedow	33
III.6. La mutation	33
Traitement.....	34
Conclusion.....	36
Références bibliographique.	

ملخص

الغدة الدرقية هي غدة على شكل فراشة تقع في الرقبة، وتتكون من فصين متصلين بواسطة جزء مركزي يسمى البرزخ. تنتج الغدة الدرقية هرمونات الغدة الدرقية T3 و T4 . يحدث تحويل T4 إلى T3 في الكبد والأنسجة الأخرى. يتم نقل هرمونات الغدة الدرقية في الدم عن طريق بروتين يسمى الجلوبيولين المرتبط بهرمون الغدة الدرقية. ولإنتاج هرمونات الغدة الدرقية، تحتاج الغدة الدرقية اليوديد، وهو عنصر موجود في الماء والغذاء. عندما يستخدم الجسم هرمونات الغدة الدرقية، يتم إطلاق بعض اليوديد الخاص بها وإعادةه إلى الغدة الدرقية لإنتاج هرمونات الغدة الدرقية الأخرى. مرض باسيديو هو اضطراب في المناعة الذاتية للغدة الدرقية، حيث يهاجم الجهاز المناعي الغدة الدرقية. الأنسجة، مما يؤدي إلى فرط نشاط الغدة الدرقية الثانوي. تحفز الأجسام المضادة لـ R-TSH (TRAK) إفراز هرمونات الغدة الدرقية ويمكن أن تؤثر أيضًا على العينين؛ مرض باسيديو هو الشكل الأكثر شيوعًا لفرط نشاط الغدة الدرقية، ويصيب النساء أكثر من الرجال. له طبيعة وراثية ويظهر بشكل عام بين سن 30 و40، ويمثل أكثر من 60% من حالات فرط نشاط الغدة الدرقية.

الكلمات المفتاحية: الغدة الدرقية، هرمونات، اليوديد، مرض، الجهاز المناعي، فرط نشاط الغدة الدرقية، الأجسام

المضادة لـ R-TSH (TRAK).

Abstract

The thyroid is a butterfly-shaped gland located in the neck, consisting of two lobes connected by a central part called the isthmus. The thyroid hormones T4 and T3 are produced by the thyroid gland. The conversion of T4 to T3 takes place in the liver and other tissues. Thyroid hormones are carried in the blood by a protein called thyroxine-binding globulin. And to produce thyroid hormones, the thyroid needs iodide, an element found in water and food. When thyroid hormones are used by the body, some of their iodide is released and returned to the thyroid for the production of other thyroid hormones. Graves' disease is an autoimmune disorder of the thyroid in which the immune system attacks the thyroid gland's own tissue, resulting in secondary hyperthyroidism. Anti-TSH antibodies (TRAK) stimulate the secretion of thyroid hormones and can also affect the eyes. Graves' disease is the most common form of hyperthyroidism, affecting women more often than men. It is hereditary and usually appears between the ages of 30 and 40, accounting for more than 60% of hyperthyroidism cases.

Keywords: thyroid, hormones, iodide, disease, autoimmune, hyperthyroidism, Anti-TSH antibodies (TRAK).

Résumé

La thyroïde est une glande en forme de papillon située dans le cou, composée de deux lobes reliés par une partie centrale appelée isthme. Les hormones thyroïdiennes T4 et T3 sont produites par la glande thyroïde. La conversion de T4 en T3 a lieu dans le foie et dans d'autres tissus. Les hormones thyroïdiennes sont transportées dans le sang par une protéine appelée globuline liant la thyroxine. Pour produire des hormones thyroïdiennes, la thyroïde a besoin d'iodure, un élément présent dans l'eau et les aliments. Lorsque les hormones thyroïdiennes sont utilisées par l'organisme, une partie de leur iodure est libérée et retourne à la thyroïde pour la production d'autres hormones thyroïdiennes. La maladie de Basedow est une affection auto-immune de la thyroïde, dans laquelle le système immunitaire attaque les propres tissus de la glande thyroïde, ce qui entraîne une hyperthyroïdie secondaire. Les anticorps anti R-TSH (TRAK) stimulent la sécrétion des hormones thyroïdiennes et peuvent également affecter les yeux ; La maladie de Basedow est la forme la plus fréquente d'hyperthyroïdie, touchant plus souvent les femmes que les hommes. Elle a un caractère héréditaire et apparaît généralement entre 30 et 40 ans, représentant plus de 60% des cas d'hyperthyroïdie

Les mots clés : Thyroïde, hormones, iodure, maladie, auto-immune, hyperthyroïdie, anticorps anti R-TSH (TRAK).

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

AIT : Transporteur apical d'iode

ATA : Association Américaine de la Thyroïde

ATS : Antithyroïdiens de Synthèse

ClCn5 : (Chloride Voltage-Gated Channel 5)

DIT : Di Iodo-Tyrosine

EGF : Facteur de croissance épidermique

EGP : Production endogène de glucose

FA : Fibrillation auriculaire

FOXP1 : Forkhead box protein P1

Fp : Flavoprotéine

FT4 : Thyroxine Libre

GLUT2 : Transporteur de glucose

H₂O₂ : Peroxyde d'Hydrogène

HCG : hormone chorionique gonadotrope humaine

HDL : lipoprotéine de haute densité (high density lipoprotein)

HT : Hormone Thyroïdienne

I₂ : Iode

IGF-I : Facteur de croissance insuline-like

IRD : Inner ring deiodination

ITK : Inhibiteurs de tyrosine kinase

LDL : lipoprotéine de faible densité (low density lipoprotein)

MIT : Mono-iodo-tyrosine

Na : Sodium

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

O₂ : Dioxygène

ORD : Outer Ring Deiodination

Pax8 : Paired box gene 8

PEPCK : Phosphoénolpyruvate carboxykinase

PTU: Propylthiouracile

rT3 : Reverse T3

RXR : Récepteur Rétinoïde X

SLC5A8: Solute Carrier Family 5 Member 8

SNS : Système Nerveux Sympathique

T1-AM : 3-Iodothyronamine

T3: Tri-iodothyronine

T4: Thyroxine

TBG: Thyroxin Binding Globulin

TBPA: Thyroxin Binding Pre-Albumin

TFT : Tests de fonction thyroïdienne

Tg : Thyroglobuline

TKI : Tyrosine kinase régulation par médicament

TPO : Thyropéroxydase

TR : Récepteurs des hormones thyroïdiennes

TRH : Résistance aux hormones thyroïdiennes (Thyrotropin Releasing Hormone)

TR α : Récepteurs des hormones thyroïdiennes de type α

TR β : Récepteurs des hormones thyroïdiennes de type β

TSH : hormones de stimulation de la thyroïde, thyrotropine, (thyroid stimulating hormone)

TSHR : Récepteurs à la thyrotropine, Récepteurs de l'hormones de stimulation de la thyroïde

TTF1: Thyroid transcription factor-1

TTF2: Thyroid transcription factor- 2

TTR : Transthyrétine

5'DI : 5'-déiodase

% : Pourcentage

Liste des figures

Figure I.1: Anatomie thyroïdienne et rapports vasculaires..	2
Figure I.2: : Follicules thyroïdiens et parafolliculaires thyroïdiens ou cellules C	3
Figure I.3: Structure de hormones thyroïdiennes.	5
Figure I.4: Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	8
Figure II.1: Pathogénie proposée de la maladie de Basedow.....	19
Figure II.2 : Orbitopathie endocrinienne chez une patiente avec hyperthyroïdie	24

Liste des tableaux

Tableau II.1: Caractéristiques cliniques de la maladie de Basedow	22
Tableau II.2: Diagnostic différentiel de l'hyperthyroïdie	25
Tableau II.3 Traitement de la maladie de Basedow	28

Introduction

Introduction

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle clé dans le système endocrinien humain et contrôlent le métabolisme global du corps, la synthèse des protéines, le métabolisme des glucides et des graisses, le développement neuronal, la croissance et la maturation normales des os, ainsi que les fonctions cardiovasculaire et rénale (Mondal *et al.*, 2016).

L'hyperthyroïdie, l'une des maladies endocriniennes les plus répandues, a pour cause principale la maladie de Basedow (Diagne *et al.*, 2016b). La maladie de Basedow est une pathologie auto-immune qui affecte la glande thyroïde. Elle se manifeste généralement par la présence d'auto-anticorps circulant dans le sang qui ont la capacité de se lier au récepteur de l'hormone thyroïdienne (TSHR) et de le stimuler (Menconi *et al.*, 2014). Il est également responsable de la synthèse excessive d'hormones thyroïdiennes (Berrajaa *et al.*, 2017).

Le traitement de la maladie de Basedow fait appel à trois modalités thérapeutiques que sont : le traitement médical par les antithyroïdiens de synthèse (ATS) associés ou non aux bêtabloquants et aux anxiolytiques, l'iode radioactif (ira thérapie) et la chirurgie (Bellakhdhar *et al.*, 2018; Stålberg *et al.*, 2008).

Chapitre I : les hormones thyroïdiennes

Chapitre I. Généralités sur hormones thyroïdiennes

I.1. Anatomie et histologie de glande thyroïde

La glande thyroïde réside dans la ligne médiane du bas du cou, après sa descente de la base de la langue le long du le canal thyroéoglosse, comme décrit précédemment. La glande est composée de lobes droit et gauche, généralement reliés entre eux par un isthme sur la ligne médiane, situé antérolatéralement au larynx et à la trachée à peu près au niveau des deuxième et troisième anneaux trachéaux (Ozgur *et al.*, 2011). C'est une minuscule glande de 5 à 6 cm de haut, 2 cm de large et environ 2 cm d'épaisseur, ce qui lui donne la forme globale d'un H ou papillon (Brouet, 2011). Il pèse 30g en moyenne (Figure I,1).

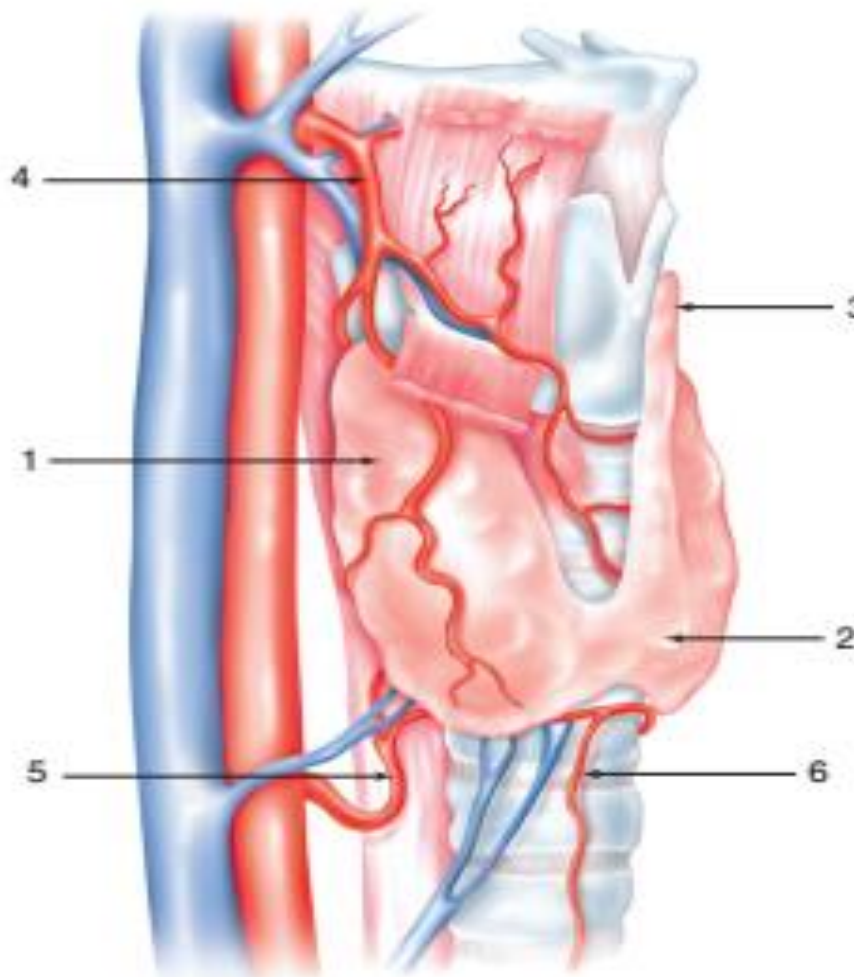


Figure I.1: Anatomie thyroïdienne et rapports vasculaires. Lobe thyroïdien droit, (2) Isthme, (3) Pyramide de Lalouette, (4) Artère thyroïdienne supérieure, (5) Artère thyroïdienne inférieure, (6) Artère thyroïdienne médiane (Ryndak-Swiercz, 2010).

La thyroïde a une structure adaptée à la synthèse hormonale. La thyroïde est entourée par la capsule thyroïdienne, une couche mince et dense de tissu conjonctif qui alimente le septum dans le parenchyme thyroïdien, subdivisant la thyroïde en lobules. Chacun de ces lobules est composé de 20 à 40 follicules. Chaque follicule thyroïdien est tapissé d'un épithélium cubique (Figure I.2) et contient une réserve centrale de colloïde sécrétée par l'épithélium sous l'influence de la thyroïdostimuline hypophysaire (Cummings *et al.*, 1998; Williams, 1973). Deux types de cellule composent l'épithélium : les cellules folliculaires proprement dites, ou thyrocytes, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes et les cellules C ou parafolliculaires sécrétant la thyrocalcitonine (Brouet, 2011).

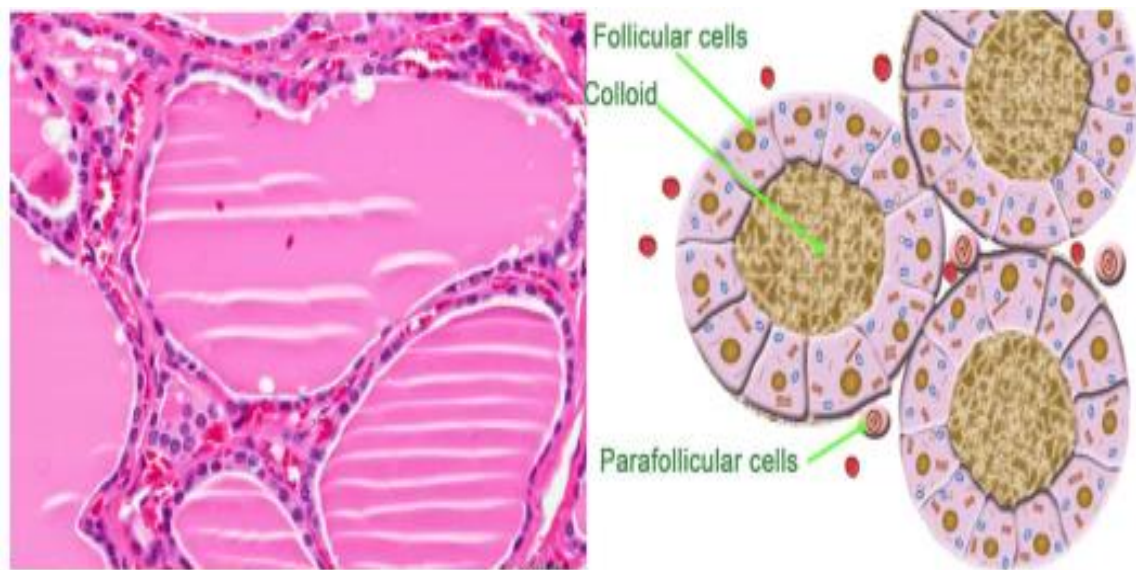


Figure I.2: : Follicules thyroïdiens et parafolliculaires thyroïdiens ou cellules C (Arrangoiz *et al.*, 2018).

I.2. Rappel physiologique

I.2.1. Physiologie des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle clé dans la croissance et la régulation métabolique. Une glande thyroïde normalement développée, un axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien intact, un apport nutritionnel adéquat en iode et une séquence d'étapes biochimiques régulées dans les cellules folliculaires thyroïdiennes sont tous essentiels à une synthèse appropriée des hormones thyroïdiennes (Soundarrajan & Kopp, 2019). Les hormones thyroïdiennes agissent en grande partie en régulant les facteurs de transcription nucléaires, les récepteurs des hormones thyroïdiennes α et β ($TR\alpha$, $TR\beta$), pour modifier l'expression des gènes. La régulation transcriptionnelle est positive ou négative, selon le gène cible (Soundarrajan & Kopp, 2019). En plus de la régulation transcriptionnelle, les hormones thyroïdiennes peuvent également exercer des effets non génomiques, qui ne sont pas bien caractérisés. Dans l'ensemble, les maladies

thyroïdiennes sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes (Aoki *et al.*, 2007). Ainsi, ces entités sont d'une importance clinique significative. Il est important de noter que l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien et les protéines de liaison aux hormones thyroïdiennes subissent des modifications importantes pendant la grossesse (Alexander *et al.*, 2017). S'il est bien admis que des altérations importantes de la fonction thyroïdienne ont également un impact sur les résultats fœtaux, les conséquences d'un dysfonctionnement thyroïdien subclinique (hypo- et hyperthyroïdie subclinique) restent controversées (Cooper & Pearce, 2017).

I.2.2. La structure des hormones thyroïdiennes

Les cellules folliculaires sont responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes, dont la triiodothyronine (T3) et la tétraiodothyronine (T4 ou thyroxine). Ces hormones sont produites à partir d'une structure organique commune appelée thyronine, dérivée de l'acide aminé tyrosine. La thyronine est constituée de deux cycles phénoliques reliés par un pont diphényléther (Figure I.3). La différence entre les hormones thyroïdiennes réside uniquement dans le nombre et l'emplacement des atomes d'iode qu'elles contiennent (Ryndak-Swiercz, 2010).

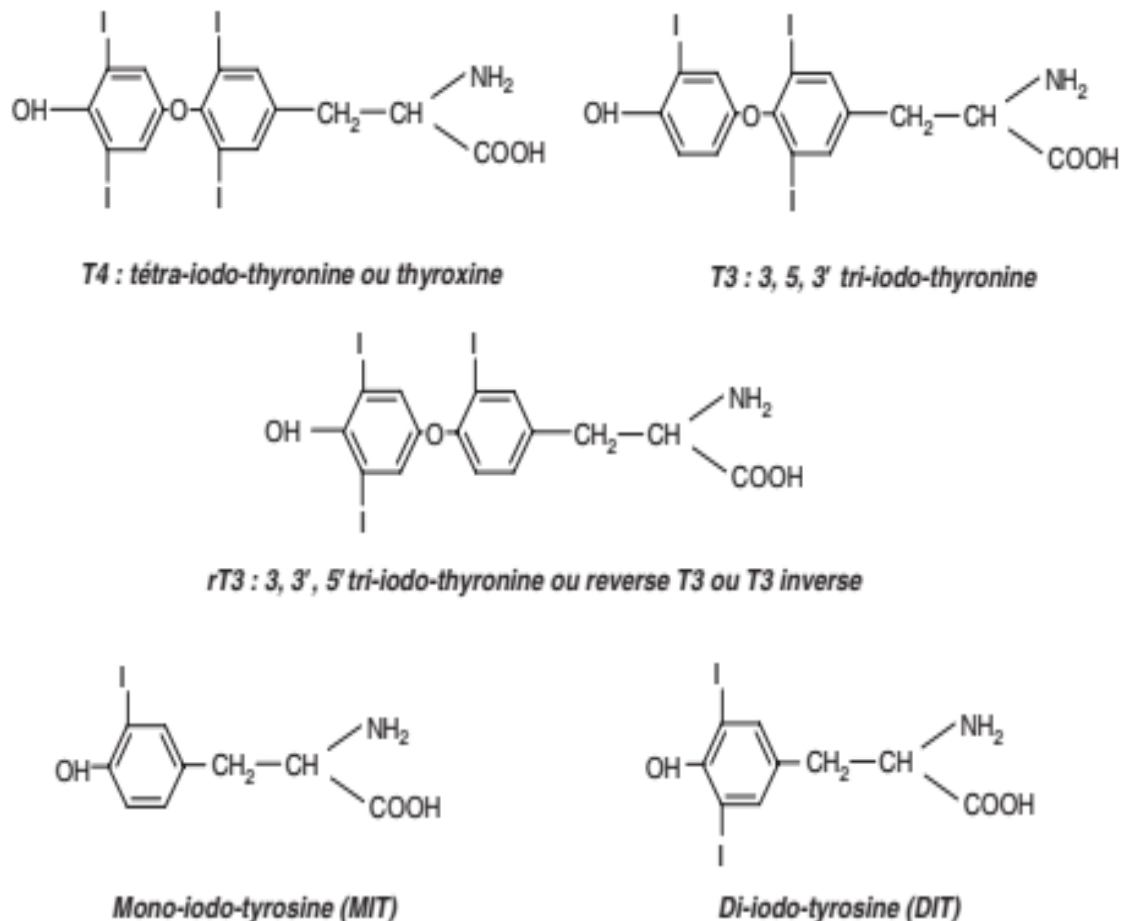


Figure I.3: Structure de hormones thyroïdiennes (Ryndak-Swiercz, 2010).

I.2.3. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (T3, T4)

I.2.3.1. Captage de l'iode

L'ingrédient clé nécessaire à la création des hormones thyroïdiennes est l'iode. Moins de 1 % de l'iode contenu dans une glande thyroïde "normale", qui contient environ 10 g d'iode, est sous forme d'iodure I⁻ (Brouet, 2011; Gallois, 2008).

➤ Origine de l'iode

Les coquillages et les crustacés sont souvent une source importante d'iode pour l'organisme. En effet, l'iode est principalement présent dans l'eau de mer. Pour augmenter la consommation d'iode dans les régions où elle est faible, le sel de table est la source alimentaire la plus simple et la plus efficace. De plus, l'iode peut être administré par le biais de médicaments, d'agents de contraste radiographiques, d'applications de produits de contraste ou d'applications antiseptiques (Guillem-Vlaeminck, 2011).

Il est estimé que les adultes ont besoin de 100 à 150 microgrammes d'iode par jour, tandis que les femmes enceintes peuvent en consommer jusqu'à 300 microgrammes par jour. L'iode est recyclé en interne par la dégradation de la thyroglobuline (Wémeau, 2010) .

➤ **Transport de l'iode au pôle basolatéral**

La réabsorption de l'iode se produit au niveau du pôle basolatéral des cellules folliculaires à l'aide d'un transporteur membranaire appelé le symporteur sodium-iodure. Ce processus est actif, saturable et réversible (Guillem-Vlaeminck, 2011; Wémeau, 2010).

➤ **Transport transmembranaire de l'iodure au pôle apical**

La pendrine, un transporteur protéique actif, joue un rôle essentiel dans le transport transmembranaire de l'iodure au pôle apical des cellules folliculaires thyroïdiennes. Bien que ce transport ait été initialement considéré comme passif, il a été découvert que la présence de la pendrine était nécessaire. Lorsque l'iode pénètre dans la cellule folliculaire, il peut diffuser soit vers l'extérieur de la cellule, soit pénétrer dans la lumière folliculaire et colloïdale. Cependant, pour le transport de l'iodure vers le pôle apical, la pendrine joue un rôle crucial. La pendrine est principalement exprimée dans la glande thyroïde, près du pôle apical des cellules thyroïdiennes. Son niveau d'expression peut varier d'une cellule thyroïdienne à l'autre et d'un follicule à l'autre. On pense qu'elle peut faire partie d'un complexe multiprotéique qui comprend le transporteur apical de l'iodure (AIT), codé par le gène SLC5A8, ainsi que ClCn5 (Guillem-Vlaeminck, 2011).

I.2.3.2. Oxydation des iodures

La thyroperoxydase (TPO) possède la capacité de catalyser l'oxydation de l'iode en iode organique hautement réactif (I_2), qui se lie ensuite aux radicaux tyrosyles de la thyroglobuline sous l'influence du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Cette enzyme oxydative essentielle est située au pôle apical des cellules thyroïdiennes et joue un rôle crucial dans la synthèse des hormones thyroïdiennes. La production de TPO est induite par son récepteur transmembranaire activé par la thyroïdostimuline (TSH), les facteurs de transcription TTF1, TTF2 et Pax8. De plus, la TPO ne peut fonctionner que en présence de H_2O_2 (Wémeau, 2010).

I.2.3.3.L'organification de l'iode

La thyroglobuline contient de l'iode qui pénètre dans la cellule folliculaire et est ensuite libéré dans le colloïde. Après cette inclusion, l'iode est qualifié d'"organique" et ce processus est défini comme une "régulation" (Guillem-Vlaeminck, 2011) . La mono-iodotyrosine (MIT), qui est iodée en cinq pour produire de la di-iodotyrosine (DIT), est un résidu de tyrosine qui peut être iodé sous le contrôle d'une peroxydase membranaire spécifique (Wémeau, 2010).

I.2.3.4. Couplage des iodotyrosines

Les iodotyrosines sont couplées les unes aux autres par la thyroperoxydase pour créer les iodothyronines (Wémeau, 2010).

- MIT + DIT = T3 : Tri-iodothyronine.
- DIT + DIT = T4 : Tétra-iodothyronine ou thyroxine.

Jusqu'à ce qu'elles soient prêtes à être libérées pour la sécrétion, ces substances restent liées à la thyroglobuline (Wémeau, 2010).

I.2.3.5. Protéolyse

La protéolyse est le processus enzymatique de dégradation des protéines. Dans le contexte de l'endocytose dans la glande thyroïde, la thyroglobuline iodée est absorbée. Cette thyroglobuline contient les hormones T3 et T4. Les vésicules contenant du colloïde, émises lors de l'endocytose, fusionnent ensuite avec des enzymes lysosomales. L'action de ces enzymes lysosomales provoque la protéolyse de la thyroglobuline, libérant ainsi les hormones T3 et T4 dans le cytoplasme. Ces hormones sont ensuite sécrétées dans la circulation sanguine à partir de la base de la boucle cellulaire (Wémeau, 2010).

I.2.3.6. Désiodation des hormones thyroïdiennes

La monoglycolyse, processus qui convertit la thyroxine (T4) en triiodothyronine (T3), donne lieu à la production de deux formes de T3 : la T3 active et la T3 inverse (reverse T3 ou rT3) qui est une version inactive de la T3. Ainsi, la voie déiodase est responsable de 80% de la production de T3. Ces trois sélénoprotéines jouent un rôle crucial dans la régulation des hormones thyroïdiennes en éliminant un atome d'iode (Guillem-Vlaeminck, 2011; Wémeau, 2010) :

- **Déiodase de type I** : Elle est connue sous le nom de 5'-déiodase (5'DI) et se trouve dans plusieurs organes tels que l'hypophyse, la glande thyroïde, le foie et les reins. Bien que le rT3 soit le substrat préféré, la T3 active peut également être produite en éliminant l'iode de la T4. On estime que 70% de la T3 circulante est produite grâce à l'activité hépatique de cette enzyme. En effet, l'amiodarone et le propylthiouracile (PTU) inhibent le fonctionnement du 5'DI.
- **Désiodase de type II** : Elle est généralement connue sous le nom de 5'-déiodase de type II (5'DII). La thyroxine (T4) est son substrat préféré, et on la trouve principalement dans le tissu adipeux brun et le système nerveux central. Pratiquement parlant, le propylthiouracile (PTU) ne semble pas interférer avec son fonctionnement.

- **Désiodase de type III** : À la position 5 (ou la position 3 correspondante), il y a une clivaison d'un atome d'iode. Par conséquent, cette enzyme (5DIII) ou (3DIII) inactive l'hormone thyroïdienne (HT) et ses métabolites. La T3 est le substrat préféré de cette enzyme, mais elle inactive également la T4 en rT3. Cette enzyme est produite par la plupart des tissus, y compris le placenta, mais pas par le foie, les reins, la glande thyroïde ou l'hypophyse.

I.2.3.7. Transport plasmatique des HT

Les HT peuvent être liées à un certain nombre de protéines plasmatiques. Elles agissent comme des lieux de stockage, des systèmes d'acheminement plasmatique des HT vers les organes auxquels elles sont destinées et des régulateurs de leur biodisponibilité. La fraction libre de l'HT ne représente que 0,02 % de la quantité totale de T4 et 0,3 % de la quantité totale de T3 dans le sérum, et c'est ce qu'elles contrôlent. La globuline liant la thyroxine (TBG), la transthyrétine (TTR, ou pré-albumine liant la thyroxine (TBPA) et l'albumine sont les trois principales (Sissoko, 2022).

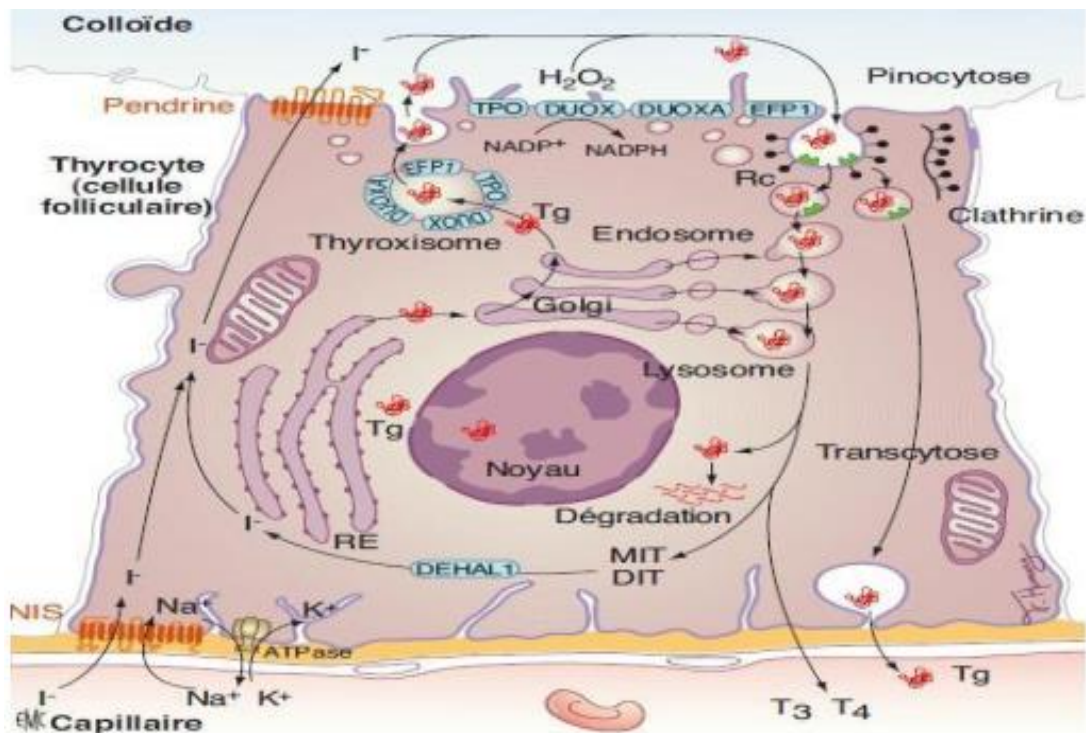


Figure I.4: Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Guillem-Vlaeminck, 2011)..

I.2.4. Transport des hormones thyroïdiennes

Dans le compartiment plasmatique, la proportion d'hormones libres circulantes est faible, 0,02 % des hormones totales 0,3 % des T4 et T3. Les hormones restantes sont liées protéine plasmatique. Les trois principaux sont Thyroxine-binding globulin (TBG), transthyrétine et Albumine pour assurer des niveaux d'hormones stables Plasma gratuit par mise en mémoire tampon. TBG a une forte affinité pour T4, mais Faible capacité de liaison. Transthyrétine et

albumine A une faible affinité mais une bonne capacité de liaison le meilleur. Dans le déficit congénital en TBG, T4 totale Très faible tout en maintenant les niveaux d'hormones libres. En raison des effets compensateurs de la transthyrétine et albumine. La grossesse, les œstrogènes et certains opioïdes peuvent augmenter les taux de TBG. Résultat, taux Augmentez ensuite le T4 total, mais la fraction libre restez normal. l'inverse, les androgènes et les glucocorticoïdes abaissent le TBG (Ryndak-Swiercz, 2010).

I.2.5. Régulation des hormones

La régulation de la fonction thyroïdienne est contrôlée par plusieurs régulations externes.

I.2.5.1. Rôles de TSH et hormones régulations neuronales

La HT est sécrétée par la glande thyroïde sous la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. La TRH, sécrétée par l'hypothalamus, agit sur l'hypophyse la glande hypophysaire se liant aux récepteurs TRH couplés aux protéines G sur la thyrotrope, entraînant une augmentation de l'AMPC intracellulaire, et la libération subséquente de thyrotropine (TSH) (Hershman, 1974). Signaux hormone qui ont des effets modulateurs sur la sécrétion de TSH comprennent la dopamine (Scanlon *et al.*, 1979), la somatostatine (van der Deure *et al.*, 2010) et la leptine (Seoane *et al.*, 2000), qui fonctionnent comme un point de régulation centrale délibération d'hormones thyroïdiennes (Ghamari-Langroudi *et al.*, 2010). La sécrétion de TSH et sa sensibilité à la stimulation de la TRH sont affectées par l'insuffisance rénale, la famine, la privation de sommeil, la dépression et les hormones, y compris le cortisol, l'hormone de croissance et les stéroïdes sexuels (Gary *et al.*, 1996).

Le système nerveux sympathique (SNS) et le HT régulent un nombre processus métaboliques de manière complémentaire (Silva & Bianco, 2008). Les cellules folliculaires de la glande thyroïde sont également innervé par des fibres sympathiques , qui peut influencent la réponse mitotique à la stimulation par la TSH (Sundler *et al.*, 1989). La synergie entre le SNS et le HT est mieux caractérisé dans les études de thermogénèse facultative (Ribeiro *et al.*, 2001) . Le rôle de HT dans le système nerveux central évolue et comprend désormais des altérations neuroendocriniennes peptides en relation avec l'apport énergétique, les adipokines, les actions non génomiques de la TH dans l'hypothalamus et l'action des analogues décarboxylés et désiodés de la TH (López *et al.*, 2013).

I.2.5.2. Rôle de régulation minéral

L'iodure est un minéral essentiel nécessaire à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes et au bon fonctionnement ultérieur des voies métaboliques de tous les organes du corps ,Les troubles résultant d'une carence ou d'une insuffisance en iodure sont un problème mondial qui

touche environ deux milliards de personnes, y compris les enfants d'âge scolaire (De Benoist *et al.*, 2004). L'exigence de niveaux suffisants d'iodure englobe toutes les étapes de la vie (Ahad & Ganie, 2010; De Benoist *et al.*, 2004). Premièrement, des niveaux accrus d'iodure sont nécessaires pendant la grossesse, et des quantités réduites entraînent des fausses couches et des échecs de reproduction (Dillon & Milliez, 2000; Sukkhajaiwaratkul *et al.*, 2014). Ceci est en partie dû au rôle des hormones thyroïdiennes dérivées de l'iodure, la thyroxine et la triiodothyronine (T3), pour le développement optimal du cerveau fœtal (Kapil, 2007; Pharoah *et al.*, 2012). Deuxièmement, l'hypothyroïdie congénitale, définie par une réduction des hormones thyroïdiennes entraînant un retard de développement mental et physique pendant la petite enfance, est causée par des apports insuffisants en iodure (Ahad & Ganie, 2010; De Benoist *et al.*, 2004; Laurberg & Andersen, 2014). Chez les adultes, un apport en iodure non optimal provoque une hypothyroïdie et la formation de goîtres qui pourraient être inversés par une augmentation des apports en iode ou une supplémentation. Par conséquent, l'iodure est nécessaire à tous les stades de la vie, et sa diminution de l'absorption entraînera des conditions potentiellement mortelles ou une réduction sévère de la qualité de vie (Ahad & Ganie, 2010; De Benoist *et al.*, 2004; Dumont *et al.*, 1995; Wilders-Truschnig *et al.*, 1993).

I.2.5.3. Autre facteur régulant la fonction thyroïdienne

I.2.5.3.1 Régulation intrinsèque de la fonction thyroïdienne par la thyroglobuline

Tg, longtemps considéré uniquement comme le poids moléculaire élevé précurseur de la formation de HT, il a maintenant été démontré qu'ils possèdent des propriétés régulatrices intrinsèques sans rapport avec le HT lié de manière covalente en son sein. De plus, les effets directs de Tg sur la fonction des cellules thyroïdiennes indiquent l'existence d'une régulation par rétroaction négative intrinsèque de la production de HT complétant l'axe HPT contrôlé de manière extrinsèque pour exercer contrôle exquis des niveaux de HT en circulation. De plus, l'énigme de longue date de l'hétérogénéité de la thyroïde la morphologie et la fonction des follicules face à l'exposition présumée homogène du tissu thyroïdien à la TSH et d'autres hormones peuvent maintenant être expliquées comme une conséquence de la rôle autorégulateur de la Tg (Sellitti & Suzuki, 2014).

L'interaction avec et la neutralisation de la Tg par des régulateurs thyroïdiens connus, par exemple la TSH, l'insuline/IGF et l'iodure. Des analyses détaillées de ces les interactions complexes nécessiteront l'utilisation de modèles préserver un plus grand degré de la cytoarchitecture thyroïdienne normale, comme les systèmes de culture de cellules thyroïdiennes en trois dimensions qui ont été utilisés dans plusieurs études antérieures (Toda *et al.*, 2002; Yamazaki *et al.*, 2010). Une description complète de l'action réglementaire de Tg comprendrait à

la fois une identification de la surface cellulaire et/ou des systèmes de reconnaissance intracellulaire impliqués, et aussi quel(s) domaine(s) de la molécule Tg sont reconnus par ces systèmes pour générer un signal réglementaire (Sellitti & Suzuki, 2014).

I.2.5.3.2 Endogène, spécifique à la thyroïde, composés bioactifs

Dans les cultures primaires, les cellules seront remplies de réserves de thyroglobuline iodée qui seront dégradées par les protéases intracellulaire ou sécrétée dans le milieu. Cette volonté entraîner la libération d'hormones thyroïdiennes. Les déiodinases vont convertir T4 en T3. Au fur et à mesure que le temps de culture augmente et que de nouvelles le milieu est remplacé, les quantités diminueront si l'iodure est non complété. Il s'agit d'un fond variable qui peut contribuer à l'hétérogénéité en réponse à des facteurs ajoutés de manière exogène. L'hormone thyroïdienne était trouvé pour potentialiser l'action du facteur de croissance épidermique (EGF) dans certaines cellules (LIN *et al.*, 1999) et l'EGF est un puissant stimulateur de la croissance thyroïdienne et un inhibiteur de la thyroïde. fonction (Eggo *et al.*, 1984). Les hormones thyroïdiennes sont également connues pour effectuer la libération et modifier la transcription de certains facteurs de croissance (Tomanek *et al.*, 1998; Wang *et al.*, 2003). Un corollaire de cette prise en compte des effets autocrines potentiels des hormones thyroïdiennes est le maintien de la capacité de cultures de cellules thyroïdiennes pour absorber et organiser l'iodure. Ceci est souvent ignoré, ce qui est un oubli surprenant. L'iodure est connu pour être un régulateur essentiel de la croissance de la thyroïde et fonction (Eggo *et al.*, 2003). Cela peut être dû à l'iodure en soi ainsi que les intermédiaires organifiés. Justifier l'utilisation des cultures primaires, il appartient au chercheur de montrer que des cellules thyroïdiennes normales cultivées *in vitro* peuvent effectuer la fonction qu'ils remplissent *in vivo* et répondent à l'iodure de manière appropriée, c'est-à-dire le piégeage, l'organification, la T3 dépendante de l'iodure et Synthèse T4 et effet Wolff-Chaikoff. S'ils ne peuvent pas, alors le modèle est invalide. Il y a peu d'informations sur la capacité des cellules thyroïdiennes du chien à organiser l'iodure. Ovins et porcins les cellules thyroïdiennes en culture métabolisent l'iodure lorsqu'elles sont cultivées de manière appropriée, mais dans les cellules thyroïdiennes humaines, de nombreuses études ne traite pas cette fonctionnalité et les travailleurs ne complètent pas les médias avec de l'iodure pour permettre le maintien de la synthèse des hormones thyroïdiennes. T3 et T4 étant présentes et probablement localement actives dans la thyroïde *in vivo*, elles ne doivent pas être ignorées *in vitro*. Un autre facteur autocrine bioactif spécifique de la thyroïde est la thyroglobuline. Celui-ci est libéré ou sécrété dans le milieu et Il a récemment été démontré qu'il avait un rôle de signalisation dans les cellules thyroïdiennes (Suzuki *et al.*, 1999). Des quantités variables de celui-ci, de statut d'iodation variable, seront s'accumuler dans le milieu conditionné des cellules et peut affecter les voies de signalisation. Granulés

insolubles égaux ou plus gros que les follicules, sont un contaminant fréquent de digestes de collagénase de tissu nodulaire thyroïdien humain et dans certaines préparations peuvent comprendre la moitié de l'isolat. Ces peut être des globules de thyroglobuline condensée décrite par qui peut avoir des effets sur les cellules thyroïdiennes signalisation ou ils peuvent être des dépôts calcifiés, également connus pour augmentation du goitre multinodulaire (Herzog *et al.*, 1992).

I.2.6. Les effets des T3 et T4

I.2.6.1. Le rôle dans le développement embryonnaire et fœtal

La production de T4 par la glande thyroïde fœtale humaine a été démontrée après 10 à 12 semaines de grossesse (Burrow *et al.*, 1994). Jusque-là, toute la T4 dans la circulation fœtale provient de l'apport maternel à travers le placenta. Cependant, même après le développement de la glande thyroïde fœtale, l'approvisionnement maternel reste probablement une source importante des hormones thyroïdiennes fœtales (Burrow *et al.*, 1994; Vulsma *et al.*, 1989). Les taux sériques de T4 et de FT4 augmentent régulièrement au cours du développement fœtal jusqu'à atteindre des niveaux similaires à ceux de la circulation maternelle à la fin de la grossesse. La T3 sérique est très basse et la rT3 sérique est élevée chez le fœtus humain, en particulier au cours des 2 premiers trimestres, suggérant une plus grande contribution de l'IRD par rapport à l'ORD au métabolisme des hormones thyroïdiennes fœtales. Les découvertes récentes concernant l'ontogénie des iodothyronine déiodinases dans le foie et le cerveau au cours du développement fœtal. Le foie est un site important pour la régulation des niveaux d'hormones thyroïdiennes circulantes, tandis que les déiodases dans le cerveau contrôlent plutôt les niveaux locaux d'hormones thyroïdiennes, ce qui est particulièrement important pour le développement du cerveau (Darras *et al.*, 1999).

I.2.6.2. Effet sur le métabolisme

Le métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes est un élément essentiel de l'impact de ces hormones sur la fonction intracellulaire. Les hormones thyroïdiennes peuvent être métabolisées dans les tissus périphériques par des réactions enzymatiques de déiodination, conjugaison, désamination et décarboxylation. Par conséquent, les altérations de ces voies métaboliques peuvent avoir un impact significatif sur la quantité de métabolites spécifiques des hormones thyroïdiennes qui influencent la fonction au niveau cellulaire. Les données disponibles suggèrent également que, dans certaines circonstances, l'activité des systèmes enzymatiques antioxydants hépatiques et la peroxydation des lipides pourraient influencer le métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes. Plusieurs syndromes, tels que le "syndrome de la maladie euthyroïdienne" et le "syndrome de la faible T3", ont été classés dans la littérature médicale. La caractéristique commune de ces troubles est un faible taux de T3 circulant, avec des

taux sanguins de T4 généralement normaux ou légèrement élevés et des taux de TSH normaux ou légèrement supprimés. Il est généralement admis que cette altération des taux d'hormones thyroïdiennes résulte d'une altération du métabolisme périphérique extra-thyroïdien. Les pathologies hépatiques et rénales, ainsi que les états cataboliques tels que ceux induits à la suite d'une blessure grave, d'une maladie ou d'un traumatisme, entraînent des modifications constantes du profil des hormones thyroïdiennes, en raison de leur impact sur les voies enzymatiques périphériques (Kelly, 2000).

I.2.6.2.1 Sur le métabolisme glucidique

Il y a des études récentes ont rapporté des associations subtiles entre les concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes et paramètres de sensibilité à l'insuline même dans la gamme euthyroïdienne, une thyrotoxicose manifeste est associée à une large éventail d'altérations du métabolisme et de l'énergie homéostasie (Kim *et al.*, 2009; Roos *et al.*, 2007).

L'activité accrue des enzymes de la gluconéogenèse hépatique telles que la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK) et la pyruvate carboxylase et l'expression hépatique accrue du transporteur de glucose GLUT2 contribuent à l'augmentation de l'EGP (Weinstein *et al.*, 1994). Les altérations du métabolisme systémique des lipides au cours de la thyrotoxicose s'accompagnent de changements tissulaires spécifiques dans l'absorption des acides gras dérivés des triglycérides, avec une augmentation de l'absorption dans les muscles et le cœur et une diminution de l'absorption de la graisse des tissus bruns (Klieverik *et al.*, 2009).

I.2.6.2.2 Sur le métabolisme lipidique

Les hormones thyroïdiennes T3 et T4 affectent directement la synthèse et le métabolisme du cholestérol et des acides gras. Des taux sériques élevés de cholestérol LDL et HDL peuvent être associés à l'hypothyroïdie, tandis que leurs taux sont diminués par l'administration d'hormones thyroïdiennes et l'hyperthyroïdie. De même, les taux sériques de triglycérides peuvent être élevés chez les patients hypothyroïdiens, alors que l'inverse est vrai chez les patients hyperthyroïdiens (Duntas, 2002). La T3 à haute dose a déjà été utilisée pour favoriser la perte de poids chez les patients obèses et pour traiter l'hypercholestérolémie. Bien que des effets bénéfiques aient été rapportés, de graves problèmes cardiaques et une perte de masse corporelle maigre ont limité le développement ultérieur de la T3 en tant que thérapie (Krotkiewski, 2000).

La plupart des effets des hormones thyroïdiennes sur l'homéostasie des lipides hépatiques sont contrôlés par la régulation transcriptionnelle des gènes cibles impliqués dans ces voies homéostatiques. Cependant, de nombreuses enzymes, transporteurs, protéines porteuses et protéines de signalisation cellulaire impliquées dans l'homéostasie des lipides hépatiques peuvent

également être régulées par les concentrations de métabolites énergétiques cellulaires. Statut et modifications post-traductionnelles qui se produisent en aval de la transcription des hormones thyroïdiennes (Singh *et al.*, 2016; Singh *et al.*, 2013).

Bien que l'on en sache beaucoup sur la synthèse des lipides et le métabolisme au niveau biochimique et physiologique niveaux, examen de la signalisation cellulaire et métabolique changements en conjonction avec les effets transcriptionnels par hormones thyroïdiennes a fourni une compréhension plus détaillée des actions des hormones thyroïdiennes sur les lipides dans le foie (Sinha *et al.*, 2018).

I.2.6.2.3 Sur le métabolisme protéique

Les hormones thyroïdiennes sont des régulateurs clés du métabolisme qui régulent la transcription via les récepteurs nucléaires. L'hyperthyroïdie est associée à une augmentation du taux métabolique, à la dégradation des protéines et à la perte de poids. Les actions moléculaires des hormones thyroïdiennes ont été largement étudiées et leurs effets pléiotropes sont médiés par des changements complexes dans l'expression d'un nombre inconnu de gènes cibles (Clément *et al.*, 2002).

I.2.6.3. Effet spécifique d'origines

I.2.6.3.1 Cardio-respiratoire

Les hormones thyroïdiennes ont une influence importante sur le développement du système cardiovasculaire. Les réseaux neuronaux de contrôle de la respiration et le réflexe respiratoire hypoxique sont particulièrement affectés mais liés à l'âge. L'inhibition du système cardiorespiratoire est trop profonde. Les hormones thyroïdiennes sont essentielles au bon développement du système nerveux central, et l'hypothyroïdie maternelle peut avoir de graves conséquences sur la mise en place des fonctions critiques. L'immaturité du système nerveux qui en résulte peut affecter la fonction cardiorespiratoire du nouveau-né. L'immaturité du système de contrôle respiratoire est souvent associée à des maladies respiratoires, ce qui entraîne une réduction des taux de ventilation chez ces enfants, en particulier chez les prématurés. La supplémentation en hormones thyroïdiennes à la naissance est une des solutions pour rétablir une certaine normalité de la fonction respiratoire chez le nouveau-né (Rousseau, 2020).

I.2.6.3.2 Les caractéristiques des fibres musculaires

De nombreuses données démontrent l'importance des hormones thyroïdiennes (triiodothyronine : T3 et thyroxine : T4) pour le développement postnatal du tissu musculaire (SCOW, 1951) a établi le premier que ces hormones participent à la régulation de la croissance du muscle squelettique. L'augmentation du diamètre des fibres est liée à la stimulation de la synthèse

protéique par des doses physiologiques de T3 et de T4 (Brown, 1966). Au contraire, la thyroïdectomie néonatale s'accompagne d'une réduction de la synthèse et de l'accumulation des protéines musculaires, en particulier de la myosine (Scow, 1953). Les hormones thyroïdiennes augmentent la taille et le nombre de fibres musculaires et accroissent la proportion de fibres rapides. L'influence positive des hormones thyroïdiennes sur le nombre de fibres semble résulter d'une influence précoce au cours du développement embryonnaire ou fœtal (Marchal *et al.*, 1996).

I.2.6.3.3 Effet sur le système nerveux

L'hormone thyroïdienne a un effet bénéfique sur la croissance corporelle de la crétine congénitale, il a peu d'influence sur le développement mental (Lewis *et al.*, 1937). Dans l'hypothyroïdie plus tardive vie (myxœdème), il améliore à la fois les états mentaux et corporels (Means, 1948).

I.2.6.3.4 Effet sur le tissu osseux

Les hormones thyroïdiennes sont nécessaires au développement du squelette et à l'établissement du pic de masse osseuse. Chez l'enfant, l'hypothyroïdie entraîne un retard de croissance et un retard du développement du squelette, tandis que la thyrotoxicose accélère la maturation osseuse. Chez l'adulte, la T3 régule le renouvellement osseux et la densité minérale osseuse, et un état euthyroïdien normal est essentiel pour maintenir une solidité osseuse optimale (Williams, 2009).

I.2.6.3.5 Effet sur le tube digestif

Le tractus gastro-intestinal interagit activement avec les hormones thyroïdiennes T4 et T3. La T4 et la T3 sont bien absorbées, mais de manière incomplète, par l'intestin, et de nombreux facteurs influencent cette absorption. Le mécanisme d'absorption est inconnu. L'absorption semble être réduite en présence d'un excès de T4 et augmentée en cas d'hypothyroïdie. Le foie absorbe une grande partie de la T4 et de la T3 de sa circulation et renvoie une partie de l'hormone portale dans l'intestin par l'intermédiaire de la bile. Il existe également une sécrétion directe de T4 et de T3 dans l'intestin à partir de la circulation mésentérique. Des études récentes suggèrent que l'intestin joue un rôle majeur en tant que réservoir d'hormones thyroïdiennes, en particulier de T3, et qu'il pourrait également jouer un rôle dans la régulation de l'activité hormonale (Hays, 1988).

I.2.7. Mode d'action des hormones

I.2.7.1. Actions nucléaires de la T3

Les hormones thyroïdiennes agissent par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires (TR) spécifiques. Ils sont codés par deux gènes. Un pour le récepteur α sur le chromosome 17 et un pour

le récepteur β sur le chromosome 3, qui génèrent plusieurs isoformes par épissage alternatif. TR β 2 est présent dans le cerveau, tandis que TR α 1, TR α 2 et TR β 1 sont omniprésents. TR α 2 n'a pas de site de liaison pour T3. TR a plusieurs domaines fonctionnels. Le domaine C en forme de doigt de zinc qui permet l'interaction avec l'ADN, le site de liaison E pour l'hormone thyroïdienne, les domaines A/B pour la régulation de la transcription et enfin le domaine D-hinge. Lors de l'activation par l'hormone thyroïdienne, le TR se lie à l'ADN sous forme d'homodimères ou d'hétérodimères, et le récepteur de l'acide rétinoïque RXR reconnaît des séquences nucléotidiques spécifiques appelées éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes (TRE). Par conséquent, l'expression du gène cible est soit régulée positivement, soit régulée négativement. Les cofacteurs centraux forment des complexes avec les TR et fonctionnent comme des coactivateurs ou des corépresseurs (Ryndak-Swiercz, 2010).

I.2.7.2. Effets non génomiques

En outre, les hormones thyroïdiennes ont des actions non génomiques immédiates qui s'ajoutent aux effets précédents. Les hormones thyroïdiennes ou leurs sous-produits métaboliques semblent être responsables d'activations cytoplasmiques ou mitochondriales indépendamment de la transcription sur les récepteurs nucléaires (Ryndak-Swiercz, 2010).

En conséquence, la T1-AM, qui est produite à partir de la T3, est sujette à des effets paradoxaux rapides tels que l'abaissement de la température corporelle, de la contractilité et du débit cardiaque (Köhrle, 2019).

Des isoformes tronquées du récepteur alpha de l'hormone thyroïdienne ont été trouvées dans les mitochondries et on pense qu'elles provoquent la production de protéines impliquées dans la chaîne respiratoire mitochondriale en se liant à l'ADN mitochondrial. Au niveau mitochondrial, il a été démontré que le 3,5-T2 a un impact particulier sur la consommation d'oxygène, l'épuisement des lipides et le métabolisme du glucose (Köhrle, 2019).

I.2.7.3. Action mitochondriale des hormones thyroïdiennes

Des isoformes à tronquées du récepteur aux hormones thyroïdiennes ont été activées dans la mitochondrie et sont susceptibles d'induire leur liaison à l'ADN l'expression de protéines activées dans la chaîne respiratoire mitochondriale (Ryndak-Swiercz, 2010).

Chapitre II : Généralité de maladie de Basedow

Chapitre II. Généralité sur maladie de Basedow

II.1. Définition

Maladie de Basedow est une maladie auto-immune impliquant la glande thyroïde, généralement caractérisée par la présence d'auto-anticorps circulants qui se lient et stimulent le récepteur de l'hormone thyroïdienne (TSHR), entraînant une hyperthyroïdie et un goitre (Menconi *et al.*, 2014).

II.2. Pathologie

La pathogenèse de la maladie de Basedow est illustrée à la figure (Figure II.1). L'hyperthyroïdie et le goitre de la maladie de Basedow sont causés par la stimulation de la thyroïde par les anticorps anti-récepteurs de la TSH (Rapoport *et al.*, 1998).

Il existe des preuves substantielles liant la maladie de Basedow et Thyroïdite de Hashimoto. Ces maladies peuvent se regrouper dans même famille ou même coexistent chez le même patient. Les sérums de patients atteints de la maladie de Basedow peuvent contenir des anticorps « à prédominance de Hashimoto » contre la thyroglobuline et la peroxydase thyroïdienne. Rarement, les « anticorps de Hashimoto », qui se lient au récepteur de la TSH et, au lieu de stimuler, bloquent l'action de la TSH (anticorps bloquant la TSH), se développent au cours de la maladie et expliquent les améliorations observées de l'état thyroïdien du patient atteint de la maladie de Basedow (Tamai *et al.*, 1989).

Une hypothèse proposée pour la pathogenèse de l'ophtalmopathie est que la réponse immunitaire à une protéine semblable au récepteur de la TSH dans le tissu conjonctif orbitaire initie la formation de cytokines, favorisant la production par les fibroblastes orbitaux de glycosaminoglycanes hydrophiles, entraînant une augmentation de la pression osmotique, des effets extraoculaires. volume musculaire, accumulation de liquide et ophtalmopathie clinique (Bahn & Heufelder, 1993). Cependant, des antigènes musculaires oculaires tels que la sous-unité flavoprotéine (Fp) de la succinate déshydrogénase drial mitochondriale, G2s et la protéine FOX P1, un facteur de transcription en hélice ailée, ont également été décrits et leurs anticorps respectifs sont des marqueurs cliniquement utiles de la maladie. Les rôles respectifs de la réponse du tissu conjonctif et des anticorps des muscles oculaires dans la pathogenèse de l'ophtalmopathie font l'objet d'études en cours (Wall, 2002).

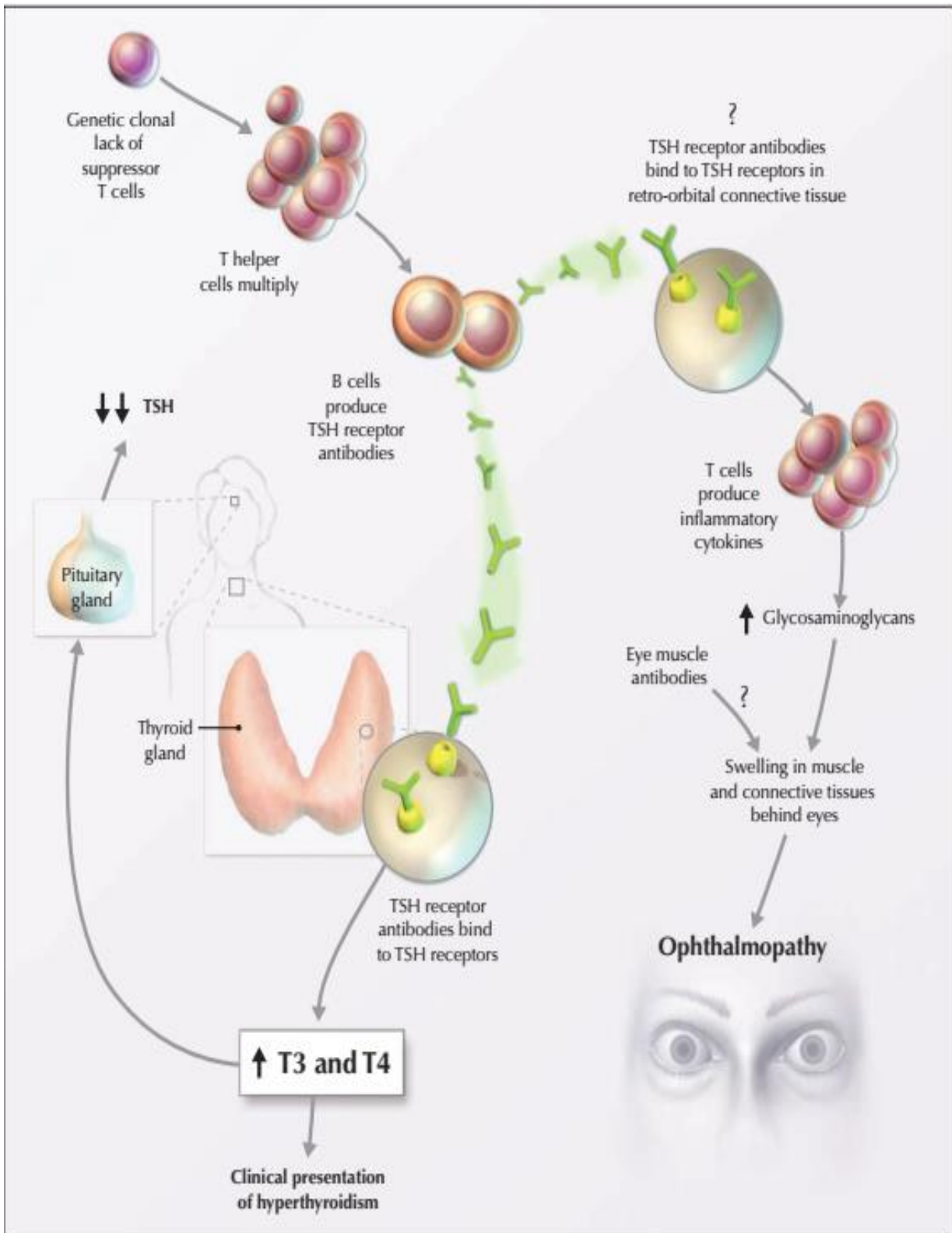


Figure II.1: Pathogénie proposée de la maladie de Basedow. **TSH** = thyroïdostimuline, **T3** = triiodothyronine, **T4** = thyroxine (Ginsberg, 2003).

II.3. Épidémiologie

La maladie de Basedow est la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie, avec une incidence annuelle de 20 à 50 cas pour 100 000 personnes (Zimmermann & Boelaert, 2015). L'incidence culmine entre 30 et 50 ans, mais les personnes peuvent être touchées à tout âge. Le risque à vie est de 3 % pour les femmes et de 0,5 % pour les hommes. Les variations à long terme de l'apport en iode n'influencent pas le risque de maladie, mais une réplétion rapide peut augmenter transitoirement l'incidence. L'incidence annuelle de l'ophtalmopathie associée à la maladie de Basedow est de 16 cas pour 100 000 femmes et de 3 cas pour 100 000 hommes. Elle est plus fréquente chez les Blancs que chez les Asiatiques (Tellez *et al.*, 1992). Une ophtalmopathie sévère est plus susceptible de se développer chez les hommes âgés que chez les personnes plus jeunes (Bahn, 2010). L'imagerie orbitaire révèle des anomalies subtiles chez 70 % des patients atteints de la maladie de Basedow (Villadolid *et al.*, 1995). Dans les centres spécialisés, l'ophtalmopathie cliniquement conséquente est détectée chez jusqu'à 50 % des patients atteints de la maladie de Basedow, et elle menace la vue en raison d'une dégradation de la cornée ou d'une neuropathie optique chez 3 à 5 % de ces patients (Bartalena & Tanda, 2009). L'hyperthyroïdie et l'ophtalmopathie surviennent généralement dans l'année qui suit être séparés par des décennies. Chez 10 % des personnes atteintes d'ophtalmopathie, soit les niveaux de la thyroïde restent normaux, soit une hypothyroïdie auto-immune se développe (Bahn, 2010; Bartalena & Tanda, 2009).

II.4. Diagnostic

L'hyperthyroïdie observée dans la maladie de Basedow peut être classée comme manifeste, biochimique ou subclinique. Dans tous les cas, les patients présentent un taux faible ou supprimé de thyroïdostimuline (TSH). Le diagnostic d'hyperthyroïdie est confirmé par un taux élevé de thyroxine libre (FT4). Cependant, environ 10 % des patients peuvent présenter des taux élevés de triiodothyronine totale ou libre (T3) tout en conservant un taux normal de FT4 et une TSH supprimée. Cet état est connu sous le nom de "toxicose à la T3" (Becker *et al.*, 1993)

Pour confirmer le diagnostic de maladie de Basedow, il est recommandé de mesurer la captation d'iode radioactif sur 24 heures. Cette mesure permet de différencier la thyroïdite indolore de la maladie de Graves, car ces affections peuvent survenir chez le même patient à des moments différents (Umena *et al.*, 1995). À l'avenir, la mesure des anticorps circulants anti-récepteurs de la TSH pourrait remplacer la RAIU pour confirmer le diagnostic. Étant donné que les nodules thyroïdiens associés à la maladie de Graves présentent un risque plus élevé de malignité et peuvent être plus agressifs s'ils sont cancéreux, une scintigraphie thyroïdienne est recommandée pour tous les patients (Stocker *et al.*, 2002). Si la scintigraphie révèle un défaut de photogénie, un examen

complémentaire par palpation ou échographie est nécessaire pour confirmer la présence d'un nodule. Si la présence d'un nodule est confirmée, une biopsie par aspiration à l'aiguille fine doit être effectuée. Dans les cas où le scanner montre une captation diffuse et inégale avec des zones autonomes et des régions photogéniques, une évaluation et une prise en charge plus approfondies peuvent être nécessaires (Ginsberg, 2003).

II.4.1. Diagnostic clinique

La maladie de Basedow présente les mêmes signes et symptômes cliniques que les autres formes de thyrotoxicose (Franklyn & Boelaert, 2012). Cependant, elle présente des manifestations extra thyroïdiennes distinctes, notamment une ophtalmopathie de Basedow (ML, 2009; Piantanida *et al.*, 2013) des modifications cutanées et parfois des anomalies au niveau du bout des doigts et des ongles. Le diagnostic de la maladie de Basedow est simple lorsque ces symptômes caractéristiques sont associés à une hyperthyroïdie et à un goitre diffus (Fatourechi, 2012).

Cependant, chez les patients ne présentant pas d'hyperthyroïdie évidente ou de signes oculaires, et ayant un goitre nodulaire ou absent, il est nécessaire de distinguer la maladie de Basedow d'autres causes potentielles d'hyperthyroïdie, telles que l'adénome toxique ou le goitre multinodulaire toxique. Les patients âgés posent un problème particulier dans le diagnostic de la maladie de Basedow, car l'hyperthyroïdie dans cette tranche d'âge se manifeste souvent par des symptômes et des signes minimes (Boelaert *et al.*, 2010). En outre, il existe de rares cas de patients atteints d'ophtalmopathie de Graves sans hyperthyroïdie, appelés maladie de Basedow euthyroïdienne ou maladie ophtalmique euthyroïdienne (Bartalena *et al.*, 2000). Ces personnes présentent les signes cliniques et radiologiques typiques de l'ophtalmopathie de Graves et développent souvent la maladie de Basedow classique progressivement sur plusieurs mois ou années (Bartalena *et al.*, 2000).

Tableau II.1: Caractéristiques cliniques de la maladie de Basedow (Ginsberg, 2003).

État de santé	Symptômes	Signes
Hyperthyroïdie	Intolérance à la chaleur, transpiration, palpitations, prurit, dyspnée à l'effort, perte de poids, prise de poids, hyperdéfécation, tremblements, faiblesse, fatigue, fréquence urinaire, nycturie, soif, anxiété, labilité émotionnelle, insomnie, agitation, incapacité à se concentrer, Oligoménorrhée /aménorrhée	Tachycardie, fibrillation auriculaire, augmentation de la pression du pouls, circulation hyperdynamique, tremblements, réflexes hyperactifs, myopathie proximale
Ophthalmopathie	Irritation des yeux, sécheresse, larmoiement excessif, troubles visuels, Diplopie, gêne rétro-orbitaire, douleur lors du mouvement des yeux, perte visuelle.	Cedème périorbitaire, érythème conjonctival, chémosis, proptose, ophtalmoplégie, perte de la vision des couleurs, œdème papillaire, perte de la vision des couleurs.

II.4.2. Diagnostic paraclinique

II.4.2.1. Biologie

➤ Bilan de retentissement

Ce test permet d'identifier des anomalies variées et non spécifiques pouvant indiquer l'existence d'une maladie, notamment :

- Une baisse des globules blancs avec une augmentation relative des lymphocytes
- Augmentation des taux d'enzymes hépatiques
- Réduction des taux de triglycérides et du cholestérol
- Une légère augmentation du taux de calcium dans le sang
- Parfois une légère augmentation de la glycémie, ainsi qu'une détérioration d'un diabète préexistant (Dembélé, 2021)

➤ Immunologie

Sur le plan immunologique, chez 80% des personnes atteintes de la maladie de Basedow, des auto-anticorps contre la thyroperoxydase et l'antithyroglobuline sont détectés, semblables à la thyroïdite auto-immune, mais à des taux peu élevés. En outre, les anticorps anti-récepteurs de la TSH, dont le test est le plus spécifique, sont les auto-anticorps typiques de cette condition que l'on retrouve chez 95% des patients. Il convient de souligner que ni le titre initial de ces anticorps tout au long du traitement ne peuvent être utilisés pour prédire le résultat. Cependant, à la fin du traitement, leur dose permet de diviser les patients en deux groupes : un groupe avec des élévations persistantes, peu susceptible d'être en rémission avec un taux de rechute avoisinant les 80 à 100%, et une autre groupe qui ont des taux faibles ou indétectables sont plus susceptibles d'avoir une rémission et ont des taux de rechute allant jusqu'à 20 à 30 %, mais cela ne signifie pas une récupération complète (Chatenoud & Bach, 2012; Dembélé, 2021).

II.4.2.2. Imagerie

➤ Imagerie morphologique (Echographie thyroïdienne)

Une échographie Doppler thyroïde peut ne pas être nécessaire, cela dépendra principalement des compétences de l'opérateur. Cependant, cette évaluation peut rapidement offrir de l'information sur la cause et le pronostic de la maladie et est abordable et non invasive. Dans le cas de la maladie de Basedow, le parenchyme thyroïdien (parfois appelé la "thyroïde infernale") peut montrer l'hypoéchogénicité mondiale, l'hétérogénéité et l'hypervascularisation. L'imagerie Doppler peut être utile pour identifier cette hypervascularisation et déterminer la vitesse de l'artère thyroïde inférieure. Parce que la permanence de l'hypervascularisation suggère la persistance d'un processus thyroïdien stimulant, et l'absence de celui-ci est en faveur d'un remède, ces données peuvent avoir une signification pronostique (Dembélé, 2021; Leung & Braverman, 2014).

➤ Imagerie fonctionnelle (Scintigraphie thyroïdienne)

La scintigraphie thyroïdienne peut être évitée dans les cas typiques de la maladie de Basedow, tels que le goitre diffus soufflant et l'orbitopathie basedowienne typique. Cependant, cet examen est très utile pour déterminer le mécanisme des hyperthyroïdies qui sont difficiles à diagnostiquer. Il est également essentiel avant de procéder à un traitement radio-isotopique. La grossesse est la seule contre-indication à cet examen, mais il peut être effectué en toute sécurité chez les personnes ayant des allergies à l'iode, car les phénomènes allergiques sont principalement liés aux produits radiologiques de contraste iodés. La scintigraphie thyroïdienne révèle une hyperfixation diffuse et homogène de l'isotope dans le tissu thyroïdien (Dembélé, 2021; Wémeau *et al.*, 2014).

II.4.3. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel d'une hyperthyroïdie est large, ce qui signifie qu'il peut y avoir plusieurs maladies et substances toxiques qui peuvent causer une hyperthyroïdie (Figure II.2). Les thyroïdites, telles que la thyroïdite d'Hashimoto ou la thyroïdite de Quervain, ainsi que les intoxications par des substances contenant de l'iode, telles que l'amiodarone et certains produits de contraste, sont moins fréquentes que la maladie de Basedow et l'autonomie fonctionnelle. Enfin, il existe des causes très rares d'hyperthyroïdie, notamment une hyperthyroïdie consécutive à un cancer thyroïdien différencié, une tumeur sécrétant de l'HCG ou un goitre ovarien (Fajfr *et al.*, 2003).



Figure II.2 : Orbitopathie endocrinienne chez une patiente avec hyperthyroïdie (Fajfr *et al.*, 2003)

Tableau II.2: Diagnostic différentiel de l'hyperthyroïdie (Fajfr *et al.*, 2003).

	Mécanisme physiopathologique	Captation de radionucléides dans la thyroïde
Maladie de Basedow	Anticorps stimulant le récepteur de la TSH	Diffusément augmentée
Thyroïdites -thyroïdite subaiguë granulomateuse de De Quervain - phase initiale de la thyroïdite de Hashimoto - thyroïdite silencieuse y c. celle du postpartum - phase initiale après iode radioactif	Libération d'hormones thyroïdiennes par destruction des thyrocytes, facteur déclenchant auto-immun, éventuellement infection virale (thyroïdite de De Quervain) Toxique (iode radioactif)	Diminuée à absente
Autonomie fonctionnelle (uni-/multifocale ou disséminée)	Mutation activatrice du récepteur de la TSH ou mutation de la protéine G	Focale/diffusément augmentée
Hyperthyroïdie induite par l'amiodarone de type I, Produit de contraste iodé	Production d'hormones thyroïdiennes non contrôlée par excès d'iode	Diminuée à absente
Hyperthyroïdie induite par l'amiodarone de type II. Interféron-alpha, lithium	Thyroïdite destructrice, effet toxique direct	Diminuée à absente
Hyperthyroïdie gravidique, tumeur cellules germinales productrice d'HCG	Effet thyroïdrotrope de l'HCG	Diffusément augmentée

TSHome	Adénome hypophysaire producteur de TSH	Diffusément augmentée
Thyrotoxicose factice	Prise inadéquate d'hormones thyroïdiennes	Diminuée à absente
Mutation activatrice du récepteur de la TSH	Mutation du récepteur des hormones thyroïdiennes	Augmentée
Goitre ovarien	Adénome toxique dans tumeur dermoïde de l'ovaire	Diminuée à absente, captation ectopique de radionucléides
Carcinome thyroïdien folliculaire métastatique	Foyers avec autonomie fonctionnelle	Focalement augmentée

II.4.4. Evaluation et complication

II.4.4.1. Evaluation

La maladie de Basedow reste la principale cause des hyperthyroïdies, et certains symptômes tels que les problèmes cardiovasculaires et le goitre sont fréquents. L'exophtalmie est également souvent observée dans cette maladie. La cardiomyopathie est une complication grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital. Bien que le traitement médical puisse être efficace dans la moitié des cas, une récurrence est courante après l'arrêt du traitement. Si le traitement médical échoue, la thyroïdectomie, qui est rarement pratiquée en Afrique, est la seule option de traitement radical (Diagne *et al.*, 2016a).

II.4.4.2. Complication

II.4.4.2.1 Complication cardiaque

Les complications associées peuvent être significatives, sérieuses et affectent particulièrement les individus vulnérables tels que les personnes âgées ou celles souffrant d'une pathologie cardiaque préexistante (Dembélé, 2021).

➤ Troubles du rythme cardiaque

Le problème principal ici concerne les irrégularités du rythme cardiaque supraventriculaires, notamment la fibrillation auriculaire (FA). La probabilité d'FA chez les personnes âgées dont la TSH s'est effondrée est d'environ 30 % (Dembélé, 2021).

➤ **Insuffisance cardiaque**

En général, il est associé à la fibrillation auriculaire, qui est souvent caractérisée par une prédominance du côté droit et un débit cardiaque élevé ou normal (Dembélé, 2021).

II.4.4.2.2 Complication musculaire

La Myopathie thyrotoxique commune est caractérisée par une forte diminution de la force musculaire, qui peut affecter les membres supérieurs. Elle coexiste fréquemment avec une atrophie musculaire symétrique qui se concentre principalement sur les racines des membres. La thyrotoxicose est un facteur dans la gravité de cette maladie (Dembélé, 2021).

II.4.4.2.3 Complications psychiatriques

La confusion extrême, les syndromes d'agitation sévère, et les illusions sont parmi les signes d'attaques d'hyperthyroïdie qui pourraient entraîner l'émergence de ce qu'on appelle la folie basedowienne (Dembélé, 2021).

II.5. Traitement

La gestion des objectifs de traitement de la maladie de Basedow vise à contrôler efficacement les symptômes et à rétablir un état d'euthyroïdie. Les options de traitement comprennent les médicaments antithyroïdiens, l'iode radioactif et la chirurgie, qui peuvent tous restaurer efficacement l'euthyroïdie, mais comportent également des effets secondaires potentiellement graves. Il est donc essentiel que les patients soient bien informés des différentes options de traitement disponibles, ainsi que de leurs effets potentiels sur leur santé future, afin de participer à la décision concernant le choix de la thérapie (Ginsberg, 2003)

L'iode radioactif est le traitement le plus couramment utilisé pour la maladie de Basedow en Amérique du Nord. Cette popularité reflète la confiance en son innocuité et en son efficacité globales, ainsi que les préoccupations liées aux conséquences potentielles de la chirurgie et à un taux élevé de rechute après un traitement avec des médicaments antithyroïdiens. D'après mon expérience, le fait de ne pas traiter définitivement l'hyperthyroïdie causée par la maladie de Basedow peut entraîner des rechutes ultérieures et une morbidité subséquente (Solomon *et al.*, 1990).

En résumé, la prise en charge de la maladie de Basedow vise à contrôler les symptômes et à rétablir un état d'euthyroïdie. Les patients doivent être bien informés des différentes options de traitement disponibles et participer activement à la décision concernant leur choix de thérapie. La collaboration entre spécialistes et médecins de premier recours est essentielle pour assurer un suivi approprié et des ajustements de traitement continus (Ginsberg, 2003).

Tableau II.3 Traitement de la maladie de Basedow (Ginsberg, 2003)

Thérapie	Ophtalmopathie	Pendant la grossesse	Avantages Inconvénients
Médicaments antithyroïdiens	Oui	Rétablissement rapide de l'euthyroïdie, possibilité de rémission immunologique potentielle	Effets secondaires, rechute extrêmement fréquente
L'iode radioactif Généralement	Contre-indiqué	Correction permanente de l'hyperthyroïdie, sûre, facile à administrer	Hypothyroïdie, précautions environnementales nécessaires, délai de grossesse de 3 à 6 mois nécessaire.
Chirurgie	Oui, au cours de la deuxième trimestre	Correction permanente de l'hyperthyroïdie habituelle	Hypothyroïdie, anesthésie générale nécessaire ;1%-2 % complications : hypoparathyroïdie, parésie du nerf laryngé récurrent

II.5.1. Traitement médical

Le traitement médical pour les problèmes de thyroïde fait appel à des médicaments appelés antithyroïdiens de synthèse, qui sont généralement associés à un bêta-bloquant et à une préparation calmante. Les antithyroïdiens de synthèse sont des thionamides dérivés de thio-urée, utilisés depuis plus de 50 ans. Il existe deux familles d'antithyroïdiens de synthèse : le thiouracile et ses dérivés (Basdène"), qui sont prescrits à une dose de 300mg par jour au début, et les dérivés du mercaptan (Neomercazole), qui sont prescrits à une dose de 50mg par jour au début. Ces médicaments commencent à agir au bout de 6 à 8 jours et doivent être pris pendant 12 à 24 mois. Cependant, une surveillance hématologique est nécessaire pour détecter tout risque de leucopénie, voire d'aplasie médullaire. Des effets secondaires tels que des rashes, des arthralgies et des hépatites ont également été décrits .Chez les femmes enceintes, ces médicaments peuvent causer un goitre et une hypothyroïdie chez le fœtus en l'absence de surveillance (Oumar, 2004).

➤ **Le Lugol**

Utilisé sous forme de solution forte (iodure de potassium : 10g, eau distillée Q.S.P : 100ml, iode : 5g) à une dose de trois fois 20 gouttes par jour, est le traitement le plus ancien et doit être pris en cure prolongée de 12 à 18 mois. Il bloque la sécrétion des hormones thyroïdiennes en saturant la glande en iode. Cependant, son action est rapide mais incomplète et transitoire. Il est généralement utilisé en association avec d'autres moyens thérapeutiques (Oumar, 2004).

➤ **Les bêta-bloquants**

Tels que le propranolol, sont souvent prescrits pour ralentir le rythme cardiaque et améliorer une insuffisance cardiaque due à la tachycardie. Ils réduisent également la conversion périphérique de T4 en T3. La posologie recommandée est habituellement de 1 comprimé, 3 à 4 fois par jour (Oumar, 2004).

➤ **La sédation**

La plupart du temps, l'hospitalisation n'est pas requise pour les problèmes physiques et mentaux. Cependant, dans les cas graves, une hospitalisation peut être nécessaire. Pour les cas moins sévères, un arrêt de travail allant de 15 jours à un mois est souvent suffisant. Les anxiolytiques, tels que les benzodiazépines, peuvent être utilisés pour traiter l'anxiété et l'irritabilité (Oumar, 2004).

II.5.2. Traitement chirurgical

C'est correct, il existe trois types de thyroïdectomie qui peuvent être utilisés pour traiter la maladie de Basedow (Oumar, 2004):

➤ **Thyroïdectomie partielle bilatérale**

Cette procédure consiste en l'ablation partielle des deux lobes de la thyroïde. Cette technique est parfois utilisée pour les cas plus légers de maladie de Basedow.

➤ **Lobo-isthmectomie complète d'un côté avec résection partielle controlatérale, connue sous le nom de procédure de Dunhill**

Cette procédure consiste en l'ablation complète du lobe et de l'isthme de la thyroïde d'un côté, et une résection partielle du lobe de l'autre côté. Cette technique peut être utilisée pour les cas plus graves de maladie de Basedow.

➤ **Thyroïdectomie totale**

Cette procédure consiste en l'ablation complète de la thyroïde. Cette technique est souvent utilisée pour les cas les plus graves de maladie de Basedow ou lorsque les autres traitements ne

sont pas efficaces. Le choix de la technique de thyroïdectomie dépendra de nombreux facteurs, notamment de la gravité de la maladie, de l'âge et de la santé générale du patient, ainsi que de l'avis du chirurgien et de l'endocrinologue (Oumar, 2004).

II.5.3. Hyperthyroïdies induites à l'iode

En cas d'hyperthyroïdie causée par l'exposition à l'iode, il est important d'arrêter le médicament responsable et d'éviter toute exposition supplémentaire à l'iode. Si l'hyperthyroïdie est causée par l'amiodarone, il doit être remplacé par un autre médicament qui ne contient pas d'iode. Différentes formes d'hyperthyroïdies induites par l'amiodarone ont été décrites. La forme I est non-destructive et se caractérise par une synthèse excessive d'hormones thyroïdiennes. Elle est traitée par des thionamides, souvent en combinaison avec du perchlorate de potassium. Cependant, cela peut ne pas être suffisant. La forme II est inflammatoire-destructive et se caractérise par une libération excessive d'hormones thyroïdiennes. Elle est traitée avec des corticostéroïdes pendant environ 2 à 3 mois, généralement avec une dose de prednisone de 40 mg par jour ou l'équivalent. Les formes mixtes nécessitent un traitement combiné avec des corticostéroïdes et des thionamides, éventuellement associés avec du perchlorate de potassium si nécessaire. Si le traitement médicamenteux échoue, une thyroïdectomie est nécessaire (Martino *et al.*, 2001).

**Chapitre III : le rôle des
hormones thyroïdiennes dans
la maladie de Basedow**

Chapitre III. La relation entre les hormones thyroïdiennes et la maladie de Basedow

III.1. Hyperthyroïdie

Les causes les plus fréquentes d'hyperthyroïdie sont la maladie de Basedow, suivie du goitre multinodulaire toxique, tandis que les causes plus rares incluent l'adénome thyroïdien autonome ou la thyroïdite. Dans les études épidémiologiques, cependant, l'étiologie est rarement établie. La prévalence de l'hyperthyroïdie chez les femmes est comprise entre 0,5 et 2 %, et est 10 fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes dans les communautés. Dans la NHANES III, chez les sujets qui étaient ne pas prendre de médicaments pour la thyroïde ni avoir signalé d'antécédents de thyroïde maladie, 2 sur 1000 avaient une hyperthyroïdie « cliniquement significative », définie comme une concentration sérique de TSH de 0,1 mUI/l et une concentration sérique de T4 totale de 0,170 nmol/l (Hollowell *et al.*, 2002). Les données de prévalence chez les personnes âgées montrent une large fourchette entre 0,4 et 2,0 % (Gussekkloo *et al.*, 2004; Kanaya *et al.*, 2002; Parle *et al.*, 1991) et une prévalence plus élevée est vu dans les zones carencées en iode (Aghini-Lombardi *et al.*, 1999; Knudsen *et al.*, 1999)

III.2. La maladie de Basedow pendant la grossesse

Il est conseillé que les femmes atteintes d'hyperthyroïdie de Basedow de retarder leur grossesse jusqu'à ce que leur hyperthyroïdie soit correctement traitée. Ceci est important car les femmes non traitées atteintes d'hyperthyroïdie de Basedow ont un taux élevé de perte fœtale. Si l'hyperthyroïdie de Basedow survient ou réapparaît pendant la grossesse, la femme doit recevoir la dose la plus faible possible d'un médicament antithyroïdien pour maintenir sa concentration sérique de thyroxine libre dans la partie supérieure de la plage de référence normale ou légèrement au-dessus (Mandel *et al.*, 1994). Un traitement correctement surveillé avec un médicament antithyroïdien est considéré comme sûr pour les femmes enceintes. Il existe une faible association entre l'aplasie cutanée congénitale (une affection caractérisée par l'absence d'une partie de la peau) et l'utilisation de méthimazole ou de carbimazole par la mère pendant la grossesse. Le risque reste cependant incertain, les études évaluant la fréquence de cette complication étant insuffisantes pour établir l'absence de risque (Wing *et al.*, 1994). Par conséquent, le propylthiouracile, qui est tout aussi efficace et non suspecté d'avoir des effets tératogènes, est généralement utilisé chez les femmes enceintes souffrant d'hyperthyroïdie (Mandel *et al.*, 1994).

III.3. Cancer de la thyroïde

Le cancer de la thyroïde se manifeste généralement par un nodule unique ou une hypertrophie de la glande thyroïde. Bien que les nodules thyroïdiens soient courants, le cancer de la thyroïde est relativement rare. Bien qu'elle représente moins de 1 % de toutes les tumeurs malignes au Royaume-Uni, c'est la tumeur endocrinienne la plus fréquente avec une prévalence de 90 %. L'incidence du cancer de la thyroïde est en augmentation. En 2001, Cancer Research UK (Association, 2007) a signalé 1 200 nouveaux cas en Angleterre et au Pays de Galles avec un taux d'incidence annuel de 3,5 pour 100 000 femmes et de 1,3 pour 100 000 hommes au Royaume-Uni. Cette augmentation est due en grande partie à la prévalence du cancer papillaire de la thyroïde mesurant 2 cm (Davies & Welch, 2006). Des études menées sur des échantillons de population indiquent que les microcarcinomes papillaires de la thyroïde, qui mesurent moins de 1 cm, sont présents dans jusqu'à un tiers des populations adultes à l'autopsie.

III.4. Goitre et nodules thyroïdiens

Le goitre physiologique simple (diffus) est la maladie thyroïdienne la plus répandue dans la communauté. Des études épidémiologiques ont utilisé l'échographie pour estimer la taille de la thyroïde, ce qui a entraîné des taux de prévalence de goitre plus élevés que ceux obtenus par examen physique (Vanderpump & Tunbridge, 2005). La prévalence du goitre diffus diminue avec l'âge dans les enquêtes transversales, les taux les plus élevés étant observés chez les femmes préménopauses. Les femmes sont au moins quatre fois plus (Tunbridge *et al.*, 1977) susceptibles de développer un goitre diffus que les hommes, ce qui contraste avec l'incidence plus élevée de nodules thyroïdiens et d'anticorps observée avec l'âge. Des nodules thyroïdiens cliniquement apparents sont présents chez 6,4% des femmes et 1,5% des hommes âgés de 60 ans ou plus (Vander *et al.*, 1968), selon une étude de 5 234 sujets à Framingham. La prévalence des nodules thyroïdiens uniques était de 3 %, tandis que le goitre multinodulaire était présent chez 1 % de la population. Les premières enquêtes d'autopsie ont montré que jusqu'à 50 % des patientes avaient des nodules thyroïdiens, et l'échographie a révélé que 20 à 76 % des femmes avaient au moins un nodule thyroïdien (Vanderpump & Tunbridge, 2005). En Allemagne, où la carence en iode est relativement courante, un dépistage échographique de 96 278 adultes actifs âgés de 18 à 65 ans a révélé que des nodules thyroïdiens ou un goitre étaient présents chez 33 % de la population (Reiners *et al.*, 2004). Parmi ce groupe, 12 % avaient des nodules thyroïdiens de plus de 1 cm, et la prévalence de nodules supplémentaires chez les patients présentant un seul nodule palpable se situait entre 20 % et 48 %, tel que détecté par échographie.

III.5. Les cause des maladies de Basedow

La question la plus importante pour les patients est l'étiologie de la maladie. Pour les patients, c'est la cause profonde de la maladie. Parce que le comprendre peut conduire à la prévention des AITD cliniques. De nombreuses idées ont été proposées, mais aucune n'a été prouvée. Il y a un consensus croissant sur le fait qu'il existe un « mécanisme » plutôt qu'une « cause ». Bien que ce ne soit pas la "cause", plusieurs facteurs travaillent ensemble pour produire le phénotype clinique (Degroot & Quintans, 1989), notamment :

- Infection virale.
- Mutation lymphocytaire.
- Prédisposition génétique.
- Immunorégulation aberrante et expression aberrante des antigènes de classe II sur les cellules thyroïdiennes.
- Les antigènes à réaction croisée.
- Anti-idiotypes.
- Auto-immunité normale.
- Effet des médicaments antithyroïdiens sur la réponse immunitaire.

III.6. La mutation

Dans 85 % des cas de résistance aux hormones thyroïdiennes observés en pathologie, des mutations hétérozygotes de la THR sont présentes. Bien que les taux de T4 et T3 libres soient élevés physiologiquement, la manifestation clinique de cette maladie autosomique dominante est un goitre avec une caractéristique clinique d'euthyroïdie. Le taux de TSH est normal ou légèrement augmenté, ce qui est une preuve de résistance. Selon un mécanisme de dominance négative, l'anomalie du THR mutant entraîne la perte de fonction du récepteur de type sauvage en modifiant les lieux de liaison à la T3 ou d'interaction avec les cofacteurs nucléaires (Ryndak-Swiercz, 2010).

Discussion

Traitement

La maladie de Basedow est une affection auto-immune de la glande thyroïde, qui est la principale cause d'hyperthyroïdie clinique et biologique (Orgiazzi, 2011). Lorsqu'un diagnostic de la maladie de Basedow est posé, le praticien dispose de trois méthodes thérapeutiques : le traitement médical à base d'antithyroïdiens, l'irathérapie utilisant des cures espacées d'iode radioactif, et la chirurgie (Bellakhdhar *et al.*, 2018; Stålberg *et al.*, 2008). Les modalités, précautions, avantages et effets indésirables du traitement doivent être discutés avec le patient.

Dans les pays européens, les antithyroïdiens sont généralement le traitement de choix pour la maladie de Basedow. La chirurgie et l'irathérapie sont réservées aux cas où les antithyroïdiens sont inefficaces ou entraînent des effets indésirables (Bojic *et al.*, 2015). Cependant, aux États-Unis, l'irathérapie à l'iode radioactif est généralement considérée comme le traitement de référence. La chirurgie est indiquée en cas de suspicion de malignité, de goitres volumineux avec des signes de compression, ou en cas d'échec du traitement à l'iode radioactif (Fadeyev & Karseladse, 2011).

Les antithyroïdiens de synthèse sont généralement prescrits en première intention dès le diagnostic de la maladie (Corvilain *et al.*, 2018). Ils sont également utilisés pour préparer les patients à la chirurgie ou au traitement à l'iode radioactif. En général, environ 40% des patients sont en rémission après 12 à 18 mois de traitement par les antithyroïdiens (Bellakhdhar *et al.*; Corvilain *et al.*, 2018). Pendant la grossesse, la prescription d'antithyroïdiens doit être rigoureusement surveillée pour prévenir le risque d'hypothyroïdie fœtale. Le traitement antithyroïdien n'est pas une contre-indication à l'allaitement (Bellakhdhar *et al.*, 2018).

Le taux d'incidence des effets indésirables mineurs des ATS tels que l'urticaire, la myalgie et l'arthralgie est d'environ 4 à 5%. En revanche, le taux d'incidence des effets indésirables majeurs tels que l'agranulocytose, l'hépatite avec un risque d'insuffisance hépatique, est beaucoup plus faible, se situant entre 0,1 et 0,7% (Bellakhdhar *et al.*, 2018).

L'utilisation de l'iode radioactif, qui a été utilisé pour la première fois en 1940 par Hertz et Roberts dans le traitement de l'hyperthyroïdie, peut être une approche thérapeutique efficace pour certains patients, mais ses résultats ne sont pas immédiats (Orgiazzi, 2011). Il faut généralement attendre de 4 à 6 semaines après le traitement à l'iode radioactif pour obtenir une euthyroïdie, et parfois cela peut prendre jusqu'à 6 mois (Stålberg *et al.*, 2008). Diverses études ont démontré qu'un traitement à l'iode radioactif peut aggraver une orbitopathie baséeowienne, ce qui nécessite une évaluation préalable avant le traitement (Corvilain *et al.*, 2018; Wu *et al.*, 2017). Les

recommandations actuelles de l'Association Américaine de la Thyroïde (ATA) indiquent que la chirurgie ou le traitement par les médicaments antithyroïdiens (ATS) devraient être privilégiés en cas d'orbitopathie modérée ou sévère (Fadeyev & Karseladse, 2011). La grossesse, l'allaitement et un âge inférieur à 5 ans sont des contre-indications absolues pour le traitement à l'iode radioactif (Barbuscia *et al.*, 2015; Bellakhdhar *et al.*, 2018).

La chirurgie joue un rôle essentiel dans le traitement de la maladie de Basedow (Bellakhdhar *et al.*, 2018; Le Clech *et al.*, 2005; Stålberg *et al.*, 2008). Cependant, la principale indication est l'échec du traitement médical. Dans notre étude, la chirurgie a été recommandée dans 85 % des cas après l'échec des traitements par les médicaments antithyroïdiens ou l'iode radioactif. Il existe plusieurs indications pour la chirurgie : une intolérance sévère à la thyrotoxicose, une évolution de l'ophtalmopathie, un jeune âge, le désir de grossesse, une suspicion de nodule malin et la présence de symptômes de compression (Bellakhdhar *et al.*, 2018; Lal *et al.*, 2005; Witte *et al.*, 2000).

Conclusion

Conclusion

La maladie de Basedow est la principale cause d'hyperthyroïdie et représente un défi en termes de choix et d'observance thérapeutique. Elle se caractérise par une affection auto-immune dans laquelle le système immunitaire attaque la glande thyroïde, entraînant une surproduction d'hormones thyroïdiennes. Les symptômes courants de l'hyperthyroïdie incluent la perte de poids, l'irritabilité, les palpitations cardiaques, les tremblements et les problèmes oculaires.

La glande thyroïde est responsable de la production des hormones thyroïdiennes, notamment la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3). Dans la maladie de Basedow, le système immunitaire produit des anticorps appelés immunoglobulines, en particulier les immunoglobulines de type IgG, qui se lient aux récepteurs de la glande thyroïde, appelés récepteurs de la TSH. Ces immunoglobulines stimulent de manière anormale les récepteurs de la TSH, entraînant une production excessive d'hormones thyroïdiennes. Ainsi, il existe une relation étroite entre les hormones thyroïdiennes et la maladie de Basedow. Les hormones thyroïdiennes en excès sont responsables des symptômes et des complications de la maladie.

Référence bibliographique

Références bibliographique

- Aghini-Lombardi, F., Antonangeli, L., Martino, E., Vitti, P., Maccherini, D., Leoli, F., Rago, T., Grasso, L., Valeriano, R., Balestrieri, A., & Pinchera, A. (1999). The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(2), 561-566. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.2.5508>
- Ahad, F., & Ganie, S. A. (2010). Iodine, Iodine metabolism and Iodine deficiency disorders revisited. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 14(1), 13.
- Alexander, E. K., Pearce, E. N., Brent, G. A., Brown, R. S., Chen, H., Dosiou, C., Grobman, W. A., Laurberg, P., Lazarus, J. H., Mandel, S. J., Peeters, R. P., & Sullivan, S. (2017). 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*, 27(3), 315-389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
- Aoki, Y., Belin, R. M., Clickner, R., Jeffries, R., Phillips, L., & Mahaffey, K. R. (2007). Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002). *Thyroid*, 17(12), 1211-1223.
- Arrangoiz, R., Cordera, F., Caba, D., Muñoz, M., Moreno, E., & de León, E. L. (2018). Comprehensive review of thyroid embryology, anatomy, histology, and physiology for surgeons. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 7(4), 160-188.
- Association, B. T. (2007). Guidelines for the management of thyroid cancer.
- Bahn, R. S. (2010). Graves' ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*, 362(8), 726-738.
- Bahn, R. S., & Heufelder, A. E. (1993). Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*, 329(20), 1468-1475.
- Barbuscia, M., Querci, A., Tonante, A., Paparo, D., Taranto, F., Ilacqua, A., Gagliano, E., & Milone, A. (2015). Total thyroidectomy in Basedow-Graves' disease treatment: our experience. *Il Giornale di Chirurgia*, 36(3), 117.
- Bartalena, L., Pinchera, A., & Marcocci, C. (2000). Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev*, 21(2), 168-199. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.2.0393>
- Bartalena, L., & Tanda, M. L. (2009). Graves' ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*, 360(10), 994-1001.
- Becker, D. V., Bigos, S. T., Gaitan, E., Morris, J. C., 3rd, Rallison, M. L., Spencer, C. A., Sugawara, M., Van Middlesworth, L., & Wartofsky, L. (1993). Optimal use of blood tests for assessment of thyroid function. *Jama*, 269(21), 2736-2737.
- Bellakhdhar, M., Gdissa, A., Ghammem, M., Meherzi, A., Kermani, W., & Abdelkefi, M. Traitement chirurgical de la maladie de basedow: A propos de 39 cas. *Service ORL et CCF de l'Hôpital FarhatHached de Sousse*.
- Bellakhdhar, M., Gdissa, A., Ghammem, M., Meherzi, A., Kermani, W., & Abdelkefi, M. (2018). Traitement chirurgical de la maladie de basedow: A propos de 39 cas. *Service ORL et CCF de l'Hôpital FarhatHached de Sousse*.

- Berrajaa, M., El Kasimi, A., Snoussi, N., & El Ouafi, N. (2017). Epanchement péricardique dans la maladie de Basedow: coïncidence ou association, mécanismes physiopathologiques et difficultés diagnostiques. *LE 22ème*, 39.
- Boelaert, K., Torlinska, B., Holder, R. L., & Franklyn, J. A. (2010). Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(6), 2715-2726. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2495>
- Bojic, T., Paunovic, I., Diklic, A., Zivaljevic, V., Zoric, G., Kalezic, N., Sabljak, V., Slijepcevic, N., Tausanovic, K., & Djordjevic, N. (2015). Total thyroidectomy as a method of choice in the treatment of Graves' disease-analysis of 1432 patients. *BMC surgery*, 15(1), 1-5.
- Brouet, C. (2011). *Les pathologies thyroïdiennes: enquêtes sur le ressenti des patients UHP- Université Henri Poincaré*].
- Burrow, G. N., Fisher, D. A., & Larsen, P. R. (1994). Maternal and fetal thyroid function. *New England Journal of Medicine*, 331(16), 1072-1078.
- Chatenoud, B., & Bach, J. (2012). Immunologie-6e édition (Lavoisier). Paris, 469p.
- Clément, K., Viguerie, N., Diehn, M., Alizadeh, A., Barbe, P., Thalamas, C., Storey, J. D., Brown, P. O., Barsh, G. S., & Langin, D. (2002). In vivo regulation of human skeletal muscle gene expression by thyroid hormone. *Genome research*, 12(2), 281-291.
- Cooper, D. S., & Pearce, E. N. (2017). Subclinical Hypothyroidism and Hypothyroxinemia in Pregnancy - Still No Answers. *N Engl J Med*, 376(9), 876-877. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1615312>
- Corvilain, B., Hamy, A., Brunaud, L., Borson-Chazot, F., Orgiazzi, J., Hachmi, L. B., Semrouni, M., Rodien, P., & Lussey-Lepoutre, C. (2018). Treatment of adult Graves' disease. *Annales d'endocrinologie*,
- Cummings, C., Frederickson, J., Harker, L., Krause, C., & Schuller, D. (1998). Thyroid anatomy. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. Mosby, St. Louis, 2445-2449.
- Darras, V. M., Hume, R., & Visser, T. J. (1999). Regulation of thyroid hormone metabolism during fetal development. *Molecular and cellular endocrinology*, 151(1-2), 37-47.
- Davies, L., & Welch, H. G. (2006). Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Jama*, 295(18), 2164-2167. <https://doi.org/10.1001/jama.295.18.2164>
- De Benoist, B., Andersson, M., Egli, I., Takkouche, B., & Allen, H. (2004). Iodine status worldwide. *WHO Global Database on Iodine Deficiency*. Geneva: World Health Organization, 83, 518-525.
- Degroot, L. J., & Quintans, J. (1989). The causes of autoimmune thyroid disease. *Endocrine reviews*, 10(4), 537-562.
- Dembélé, S. (2021). *Problématique de la prise en charge de la maladie de Basedow en Afrique subsaharienne (cas du Mali)* USTTB].
- Diagne, N., Faye, A., Ndao, A. C., Djiba, B., Kane, B. S., Ndong, S., & Pouye, A. (2016a). Aspects épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif de la maladie de Basedow en Médecine Interne au CHU Ledantec Dakar (Sénégal). *The Pan African Medical Journal*, 25.
- Diagne, N., Faye, A., Ndao, A. C., Djiba, B., Kane, B. S., Ndong, S., & Pouye, A. (2016b). Epidemiological, clinical, therapeutic and evolutive aspects of Basedow-Graves disease in the Department of Internal Medicine at CHU Aristide Le Dantec, Dakar (Senegal). *The Pan African Medical Journal*, 25, 6-6.

- Dillon, J., & Milliez, J. (2000). Reproductive failure in women living in iodine deficient areas of West Africa. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 107(5), 631-636.
- Dumont, J. E., Ermans, A. M., Maenhaut, C., Coppee, F., & Stanbury, J. B. (1995). Large goitre as a maladaptation to iodine deficiency. *Clinical endocrinology*, 43(1), 1-10.
- Duntas, L. H. (2002). Thyroid disease and lipids. *Thyroid*, 12(4), 287-293.
- Eggo, M., Bachrach, L., Fayet, G., Errick, J., Kudlow, J., Cohen, M., & Burrow, G. (1984). The effects of growth factors and serum on DNA synthesis and differentiation in thyroid cells in culture. *Molecular and cellular endocrinology*, 38(2-3), 141-150.
- Eggo, M. C., Quiney, V. M., & Campbell, S. (2003). Local factors regulating growth and function of human thyroid cells in vitro and in vivo. *Molecular and cellular endocrinology*, 213(1), 47-58.
- Fadeyev, V., & Karseladse, E. (2011). Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American thyroid association and American association of clinical endocrinologists. *Clinical and experimental thyroidology*, 7(4), 8-18.
- Fajfr, R., Müller, B., & Diem, P. (2003). Hyperthyroïdie—diagnostic et traitement. Forum Med Suisse,
- Fatourechi, V. (2012). Thyroid dermopathy and acropachy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 26(4), 553-565. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.10.001>
- Franklyn, J. A., & Boelaert, K. (2012). Thyrotoxicosis. *Lancet*, 379(9821), 1155-1166. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60782-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60782-4)
- Gallois, M. (2008). *L'hypothyroïdie: quand la thyroïde se dérègle?*
- Gary, K. A., Winokur, A., Douglas, S. D., Kapoor, S., Zaugg, L., & Dinges, D. (1996). Total sleep deprivation and the thyroid axis: effects of sleep and waking activity. *Aviation, space, and environmental medicine*, 67(6), 513-519.
- Ghamari-Langroudi, M., Vella, K. R., Srisai, D., Sugrue, M. L., Hollenberg, A. N., & Cone, R. D. (2010). Regulation of thyrotropin-releasing hormone-expressing neurons in paraventricular nucleus of the hypothalamus by signals of adiposity. *Molecular Endocrinology*, 24(12), 2366-2381.
- Ginsberg, J. (2003). Diagnosis and management of Graves' disease. *Cmaj*, 168(5), 575-585.
- Guillem-Vlaeminck, V. (2011). Structure et physiologie thyroïdiennes. *EMC (Elsevier)*.
- Gusseklou, J., van Exel, E., de Craen, A. J., Meinders, A. E., Frölich, M., & Westendorp, R. G. (2004). Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *Jama*, 292(21), 2591-2599. <https://doi.org/10.1001/jama.292.21.2591>
- Hays, M. T. (1988). Thyroid hormone and the gut. *Endocrine research*, 14(2-3), 203-224.
- Hershman, J. M. (1974). Clinical application of thyrotropin-releasing hormone. *New England Journal of Medicine*, 290(16), 886-890.
- Herzog, V., Berndorfer, U., & Saber, Y. (1992). Isolation of insoluble secretory product from bovine thyroid: extracellular storage of thyroglobulin in covalently cross-linked form. *J Cell Biol*, 118(5), 1071-1083. <https://doi.org/10.1083/jcb.118.5.1071>
- Hollowell, J. G., Staehling, N. W., Flanders, W. D., Hannon, W. H., Gunter, E. W., Spencer, C. A., & Braverman, L. E. (2002). Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(2), 489-499.

- Kanaya, A. M., Harris, F., Volpato, S., Pérez-Stable, E. J., Harris, T., & Bauer, D. C. (2002). Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. *Arch Intern Med*, *162*(7), 773-779. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.7.773>
- Kapil, U. (2007). Health consequences of iodine deficiency. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, *7*(3), 267.
- Kelly, G. S. (2000). Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. *Altern Med Rev*, *5*(4), 306-333.
- Kim, B. J., Kim, T. Y., Koh, J. M., Kim, H. K., Park, J. Y., Lee, K. U., Shong, Y. K., & Kim, W. B. (2009). Relationship between serum free T4 (FT4) levels and metabolic syndrome (MS) and its components in healthy euthyroid subjects. *Clinical endocrinology*, *70*(1), 152-160.
- Klieverik, L. P., Coomans, C. P., Endert, E., Sauerwein, H. P., Havekes, L. M., Voshol, P. J., Rensen, P. C., Romijn, J. A., Kalsbeek, A., & Fliers, E. (2009). Thyroid hormone effects on whole-body energy homeostasis and tissue-specific fatty acid uptake in vivo. *Endocrinology*, *150*(12), 5639-5648.
- Knudsen, N., Jorgensen, T., Rasmussen, S., Christiansen, E., & Perrild, H. (1999). The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*, *51*(3), 361-367. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00816.x>
- Köhrle, J. (2019). The colorful diversity of thyroid hormone metabolites. *European Thyroid Journal*, *8*(3), 115-129.
- Krotkiewski, M. (2000). Thyroid hormones and treatment of obesity. *International Journal of Obesity*, *24*(2), S116-S119.
- Lal, G., Ituarte, P., Kebebew, E., Siperstein, A., Duh, Q.-Y., & Clark, O. H. (2005). Should total thyroidectomy become the preferred procedure for surgical management of Graves' disease? *Thyroid*, *15*(6), 569-574.
- Laurberg, P., & Andersen, S. L. (2014). Keep an eye on iodine and the thyroid and save the brain. *Hormone Research in Paediatrics*, *81*(6), 361.
- Le Clech, G., Caze, A., Mohr, E., Bouilloud, F., & Commessie, J.-F. (2005). Le traitement chirurgical de la maladie de Basedow. *Fr ORL*, *86*, 10.
- Leung, A. M., & Braverman, L. E. (2014). Consequences of excess iodine. *Nature Reviews Endocrinology*, *10*(3), 136-142.
- Lewis, A., Samuel, N., & Galloway, J. (1937). A study of cretinism in London. *The Lancet*.
- LIN, H.-Y., Shih, A., Davis, F. B., & Davis, P. J. (1999). Thyroid hormone promotes the phosphorylation of STAT3 and potentiates the action of epidermal growth factor in cultured cells. *Biochemical Journal*, *338*(2), 427-432.
- López, M., Alvarez, C. V., Nogueiras, R., & Diéguez, C. (2013). Energy balance regulation by thyroid hormones at central level. *Trends in molecular medicine*, *19*(7), 418-427.
- Mandel, S. J., Brent, G. A., & Larsen, P. R. (1994). Review of antithyroid drug use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis. *Thyroid*, *4*(1), 129-133. <https://doi.org/10.1089/thy.1994.4.129>
- Marchal, S., Cassar-Malek, I., Rodier, A., Wrutniak, C., & Cabello, G. (1996). Mécanismes moléculaires impliqués dans l'activité myogénique de la triiodothyronine (T3).
- Martino, E., Bartalena, L., Bogazzi, F., & Braverman, L. E. (2001). The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocrine reviews*, *22*(2), 240-254.

- Means, J. (1948). The response to iodine and to antithyroid drugs in Graves' disease. *The Thyroid and its Diseases. 2nd edition. Lippincott Company, Philadelphia, PA*, 341-374.
- Menconi, F., Marcocci, C., & Marinò, M. (2014). Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmunity reviews*, *13*(4-5), 398-402.
- ML, B. L. T. (2009). Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*, *360*(10)(994), 1001.
- Mondal, S., Raja, K., Schweizer, U., & Mugesh, G. (2016). Chemistry and biology in the biosynthesis and action of thyroid hormones. *Angewandte Chemie International Edition*, *55*(27), 7606-7630.
- Orgiazzi, J. (2011). Traitement de la maladie de Basedow: problématiques actuelles. *La Presse Médicale*, *40*(12), 1155-1162.
- Oumar, N. (2004). *TRAITEMENT CHIRURGICAL DE LA MALADIE DE BASEDOW* [UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP].
- Ozgun, Z., Celik, S., Govsa, F., & Ozgun, T. (2011). Anatomical and surgical aspects of the lobes of the thyroid glands. *European archives of oto-rhino-laryngology*, *268*, 1357-1363.
- Parle, J. V., Franklyn, J. A., Cross, K. W., Jones, S. C., & Sheppard, M. C. (1991). Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*, *34*(1), 77-83. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1991.tb01739.x>
- Pharoah, P., Butfield, I., & Hetzel, B. (2012). Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *International journal of epidemiology*, *41*(3), 589-592.
- Piantanida, E., Tanda, M. L., Lai, A., Sassi, L., & Bartalena, L. (2013). Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in the XXI century. *J Endocrinol Invest*, *36*(6), 444-449. <https://doi.org/10.3275/8937>
- Rapoport, B., Chazenbalk, G. D., Jaume, J. C., & McLachlan, S. M. (1998). The thyrotropin (TSH)-releasing hormone receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocrine reviews*, *19*(6), 673-716.
- Reiners, C., Wegscheider, K., Schicha, H., Theissen, P., Vaupel, R., Wrbitzky, R., & Schumm-Draeger, P.-M. (2004). Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid*, *14*(11), 926-932.
- Ribeiro, M. O., Carvalho, S. D., Schultz, J. J., Chiellini, G., Scanlan, T. S., Bianco, A. C., & Brent, G. A. (2001). Thyroid hormone-sympathetic interaction and adaptive thermogenesis are thyroid hormone receptor isoform-specific. *The Journal of Clinical Investigation*, *108*(1), 97-105.
- Roos, A., Bakker, S. J., Links, T. P., Gans, R. O., & Wolffenbuttel, B. H. (2007). Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *92*(2), 491-496.
- Rousseau, J.-P. (2020). *Rôle des hormones thyroïdiennes sur le développement neurologique des circuits cardio-respiratoires chez le rongeur* [Université Laval].
- Ryndak-Swiercz, A. (2010). Ontogénèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde. *Les maladies de la thyroïde. Paris: Elsevier Masson*, 3-11.

- Scanlon, M., Weightman, D., Shale, D., Mora, B., Heath, M., Snow, M., Lewis, M., & Hall, R. (1979). Dopamine is a physiological regulator of thyrotrophin (TSH) secretion in normal man. *Clinical endocrinology*, 10(1), 7-15.
- SCOW, R. O. (1951). Effect of growth hormone on muscle and skin collagen in neonatal thyroidectomized rats. *Endocrinology*, 49(5), 641-646.
- Scow, R. O. (1953). Effect of growth hormone on various protein fractions in striated muscle of thyroidectomized and hypophysectomized rats. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 173(2), 199-206.
- Sellitti, D. F., & Suzuki, K. (2014). Intrinsic regulation of thyroid function by thyroglobulin. *Thyroid*, 24(4), 625-638. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0344>
- Seoane, L. M., Carro, E., Tovar, S., Casanueva, F. F., & Dieguez, C. (2000). Regulation of in vivo TSH secretion by leptin. *Regulatory peptides*, 92(1-3), 25-29.
- Silva, J. E., & Bianco, S. D. (2008). Thyroid–adrenergic interactions: physiological and clinical implications. *Thyroid*, 18(2), 157-165.
- Singh, B. K., Sinha, R. A., Zhou, J., Tripathi, M., Ohba, K., Wang, M.-E., Astapova, I., Ghosh, S., Hollenberg, A. N., & Gauthier, K. (2016). Hepatic FOXO1 target genes are co-regulated by thyroid hormone via RICTOR protein deacetylation and MTORC2-AKT protein inhibition. *Journal of Biological Chemistry*, 291(1), 198-214.
- Singh, B. K., Sinha, R. A., Zhou, J., Xie, S. Y., You, S.-H., Gauthier, K., & Yen, P. M. (2013). FoxO1 deacetylation regulates thyroid hormone-induced transcription of key hepatic gluconeogenic genes. *Journal of Biological Chemistry*, 288(42), 30365-30372.
- Sinha, R. A., Singh, B. K., & Yen, P. M. (2018). Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 259-269.
- Sissoko, M. (2022). *Observance thérapeutique chez les patients atteints de la maladie de Basedow dans le service de médecine et d'Endocrinologie de l'hôpital du Mali USTTB*].
- Solomon, B., Glinoe, D., Lagasse, R., & Wartofsky, L. (1990). Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 70(6), 1518-1524. <https://doi.org/10.1210/jcem-70-6-1518>
- Soundarrajan, M., & Kopp, P. A. (2019). Thyroid hormone biosynthesis and physiology. *Thyroid Disease and Reproduction: A Clinical Guide to Diagnosis and Management*, 1-17.
- Stålberg, P., Svensson, A., Hessman, O., Åkerström, G., & Hellman, P. (2008). Surgical treatment of Graves' disease: evidence-based approach. *World journal of surgery*, 32, 1269-1277.
- Stocker, D. J., Foster, S. S., Solomon, B. L., Shriver, C. D., & Burch, H. B. (2002). Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease selected for surgery on the basis of cold scintiscan defects. *Thyroid*, 12(4), 305-311. <https://doi.org/10.1089/10507250252949432>
- Sukkhajaiwaratkul, D., Mahachoklertwattana, P., Poomthavorn, P., Panburana, P., Chailurkit, L.-o., Khlairit, P., & Pongratanakul, S. (2014). Effects of maternal iodine supplementation during pregnancy and lactation on iodine status and neonatal thyroid-stimulating hormone. *Journal of Perinatology*, 34(8), 594-598.
- Sundler, F., Grunditz, T., Håkanson, R., & Uddman, R. (1989). Innervation of the thyroid. A study of the rat using retrograde tracing and immunocytochemistry. *Acta histochemica. Supplementband*, 37, 191-198.

- Suzuki, K., Mori, A., Lavaroni, S., Ulianich, L., Miyagi, E., Saito, J., Nakazato, M., Pietrarelli, M., Shafran, N., & Grassadonia, A. (1999). Thyroglobulin regulates follicular function and heterogeneity by suppressing thyroid-specific gene expression. *Biochimie*, *81*(4), 329-340.
- Tellez, M., Cooper, J., & Edmonds, C. (1992). Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clinical endocrinology*, *36*(3), 291-294.
- Toda, S., Watanabe, K., Yokoi, F., Matsumura, S., Suzuki, K., Ootani, A., Aoki, S., Koike, N., & Sugihara, H. (2002). A new organotypic culture of thyroid tissue maintains three-dimensional follicles with C cells for a long term. *Biochemical and biophysical research communications*, *294*(4), 906-911.
- Tomanek, R. J., Doty, M. K., & Sandra, A. (1998). Early coronary angiogenesis in response to thyroxine: growth characteristics and upregulation of basic fibroblast growth factor. *Circulation research*, *82*(5), 587-593.
- Tunbridge, W., Evered, D., Hall, R., Appleton, D., Brewis, M., Clark, F., Evans, J. G., Young, E., Bird, T., & Smith, P. (1977). The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clinical endocrinology*, *7*(6), 481-493.
- Umena, S., Takano, T., Iijima, T., Hidaka, Y., Yagoro, A., Takai, S., & Amino, N. (1995). A case of repeated painless thyroiditis followed by Graves' disease. *Endocr J*, *42*(6), 821-826. <https://doi.org/10.1507/endocrj.42.821>
- van der Deure, W. M., Peeters, R. P., & Visser, T. J. (2010). Molecular aspects of thyroid hormone transporters, including MCT8, MCT10, and OATPs, and the effects of genetic variation in these transporters. *Journal of molecular endocrinology*, *44*(1), 1.
- Vander, J. B., Gaston, E. A., & Dawber, T. R. (1968). The significance of nontoxic thyroid nodules: final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Annals of internal medicine*, *69*(3), 537-540.
- Vanderpump, M. P., & Tunbridge, W. M. G. (2005). The epidemiology of thyroid diseases. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*, *9*, 398-406.
- Villadolid, M., Yokoyama, N., Izumi, M., Nishikawa, T., Kimura, H., Ashizawa, K., Kiriya, T., Uetani, M., & Nagataki, S. (1995). Untreated Graves' disease patients without clinical ophthalmopathy demonstrate a high frequency of extraocular muscle (EOM) enlargement by magnetic resonance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *80*(9), 2830-2833.
- Vulsma, T., Gons, M. H., & de Vijlder, J. J. (1989). Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *New England Journal of Medicine*, *321*(1), 13-16.
- Wall, J. R. (2002). Graves' disease is a multi-system autoimmune disorder in which extra ocular muscle damage and connective tissue inflammation are variable features. *Thyroid*, *12*(1), 35-36.
- Wang, X., Zheng, W., Christensen, L. P., & Tomanek, R. J. (2003). DITPA stimulates bFGF, VEGF, angiopoietin, and Tie-2 and facilitates coronary arteriolar growth. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *284*(2), H613-H618.
- Weinstein, S. P., O'Boyle, E., Fisher, M., & Haber, R. S. (1994). Regulation of GLUT2 glucose transporter expression in liver by thyroid hormone: evidence for hormonal regulation of the hepatic glucose transport system. *Endocrinology*, *135*(2), 649-654.
- Wémeau, J.-L. (2010). Épidémiologie des maladies de la thyroïde. In *Les maladies de la thyroïde* (pp. 49-52). Elsevier.

- Wémeau, J.-L., Schlienger, J.-L., & Vialettes, B. (2014). *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien*. Elsevier Masson.
- Wilders-Truschnig, M., Warnkross, H., Leb, G., Langstegert, W., Eber, O., Tiran, A., Dobnig, H., Passath, A., Lanzer, G., & Drexhage, H. (1993). The effect of treatment with levothyroxine or iodine on thyroid size and thyroid growth stimulating immunoglobulins in endemic goitre patients. *Clinical endocrinology*, 39(3), 281-286.
- Williams, G. R. (2009). Actions of thyroid hormones in bone. *Endokrynol Pol*, 60(5), 380-388.
- Williams, P. L. (1973). *Gray's Anatomy 35th Edition*. London.
- Wing, D. A., Millar, L. K., Koonings, P. P., Montoro, M. N., & Mestman, J. H. (1994). A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 170(1 Pt 1), 90-95. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(94\)70390-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(94)70390-6)
- Witte, J., Goretzki, P. E., Dotzenrath, C., Simon, D., Felis, P., Neubauer, M., & Röher, H. D. (2000). Surgery for Graves' disease: total versus subtotal thyroidectomy—results of a prospective randomized trial. *World journal of surgery*, 24, 1303-1311.
- Wu, V. T., Lorenzen, A. W., Beck, A. C., Reid, V. J., Sugg, S. L., Howe, J. R., Pollard, J. H., Lal, G., & Weigel, R. J. (2017). Comparative analysis of radioactive iodine versus thyroidectomy for definitive treatment of Graves disease. *Surgery*, 161(1), 147-155.
- Yamazaki, K., Tanigawa, K., Suzuki, K., Yamada, E., Yamada, T., Takano, K., Obara, T., & Sato, K. (2010). Iodide-induced chemokines and genes related to immunological function in cultured human thyroid follicles in the presence of thyrotropin. *Thyroid*, 20(1), 67-76.
- Zimmermann, M. B., & Boelaert, K. (2015). Iodine deficiency and thyroid disorders. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 3(4), 286-295.