

Année 2019/2020

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Bienvenu NGANGA-BILECKOT

Né le 08/07/1991 à Angers (49)

**REPRISE PONDERALE EXCESSIVE APRES UN AN DE TRAITEMENT
MEDICAL DE LA MALADIE DE BASEDOW**

Présentée et soutenue publiquement le **18/06/2020** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Pierre-Henri DUCLUZEAU, Endocrinologie, diabétologie, et nutrition, PU, Faculté de Médecine – Tours.

Membres du Jury :

Professeur François MAILLOT, Médecine interne, Faculté de Médecine – Tours.

Professeur Maria SANTIAGO-RIBEIRO, Biophysique et Médecine nucléaire, Faculté de Médecine – Tours.

Docteur Peggy PIERRE, Endocrinologie, diabétologie, et maladies métaboliques, PH, CHU – Tours.

Directeur de thèse : Docteur Hélène CHAMPION, Endocrinologie, diabétologie, et maladies métaboliques, PH, CHU –Tours.

Reprise pondérale excessive après un an de traitement médical de la maladie de Basedow

Résumé

Introduction : La maladie de Basedow est associée à des variations pondérales. Une perte de poids est généralement constatée au diagnostic dans le contexte d'hyperthyroïdie. La reprise pondérale sous traitement est variable selon les patients. L'objectif de cette étude est d'identifier la proportion de patients dont la reprise pondérale est excessive à un an de traitement médical de la maladie de Basedow et les facteurs qui y sont associés.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective menée au CHU de TOURS incluant des patients de 18 à 75 ans suivis pour une maladie de Basedow. La reprise pondérale à un an de traitement par antithyroïdien de synthèse (ATS) était jugée excessive si le poids à 1 an était supérieur au poids de forme d'au moins 5%.

Résultats : 62 patients ont été inclus. Vingt et un patients (34%, IC95 [0,22 ; 0,46]) avaient une reprise pondérale excessive à un an d'en moyenne 10,6% (6,8kg) de plus que le poids de forme rapporté avant la maladie. La reprise pondérale excessive était associée à une perte de poids moyenne au diagnostic (4.5 %) significativement ($p < 0,01$) plus faible que dans le reste de l'échantillon (9.8%).

Conclusion : A un an de traitement par ATS de la maladie de Basedow, une reprise pondérale excessive est observée chez 34 % des patients. Le principal facteur associé à cette reprise pondérale excessive est une faible variation pondérale constatée au diagnostic.

Mots clés : Maladie de Basedow, hyperthyroïdie, poids, anticorps anti-récepteur de la TSH, Trab, antithyroïdien de synthèse, ATS

Excessive weight gain after one year of antithyroid drugs for Graves' disease

Abstract

Introduction : Graves' disease is associated with weight changes. Weight loss is usually found at diagnosis in the context of hyperthyroidism. Weight gain under treatment is different for each patient. The aim of this study is to identify the proportion of patients who have excessive weight gain after one year of medical treatment for Graves' disease and the associated factors.

Materials and methods : This retrospective study at the University Hospital of TOURS includes patients from 18 to 75 years treated for Graves' disease. Weight gain after one year of antithyroid drugs (ATD) was excessive if the weight at one year was at least 5% greater than the shape weight.

Results : 62 patients were included. Twenty-one patients (34%, 95% CI [0.22; 0.46]) had on average an excessive weight gain at one year of 10.6% (6.8 kg) higher than the reported body weight before the disease. Excessive weight gain was associated with significantly ($p < 0.01$) lower weight loss at diagnosis (4.5%) than in the rest of the sample (9.8%).

Conclusion : At one year of ATD for Graves' disease, an excessive weight gain is observed in 34% of the patients. The main factor associated with this excessive weight gain is the low weight variation at diagnosis.

Keywords : Graves's Disease, hyperthyroidism, body weight, TSH receptor antibody, Trab, antithyroid drugs

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie
Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université
Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale
Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue
Pr Patrick VOUREC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Philippe ARBEILLE
Pr Catherine BARTHELEMY
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Pierre COSNAY
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Dominique GOGA
Pr Alain GOUDEAU
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ
Pr Gérard LORETTE
Pr Roland QUENTIN Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE - A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle..	Biologie cellulaire
BLASCOHélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DUBOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence

LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre- Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien

Soins palliatifs

POTIER Alain

Médecine Générale

ROBERT Jean

Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BARBIER Louise..... Chirurgie digestive
BERHOUEZ Julien Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies
de communication
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DENIS Frédéric Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure..... Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe..... Néphrologie
GOUILLEUX Valérie..... Immunologie
GUILLON Antoine Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie..... Epidémiologie, économie de la santé et
prévention
HOARAU Cyrille Immunologie
IVANES Fabrice..... Physiologie
LEGUELLEC Chantal Pharmacologie fondamentale, pharmacologie
clinique
LEFORT Bruno Pédiatrie
LEGRAS Antoine..... Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste..... Radiologie pédiatrique
PIVER Éric Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille Médecine légale
ROUMY Jérôme Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte Thérapeutique
TERNANT David Pharmacologie fondamentale, pharmacologie
clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure Génétique
ZEMMOURA Ilyess Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia Neurosciences
BOREL Stéphanie Orthophonie
NICOGLOU Antonine Philosophie – histoire des sciences et des
techniques
PATIENT Romuald..... Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe Médecine Générale
SAMKO Boris Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS -INRA

BOUAKAZ Ayache Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM
1253
CHALON Sylvie Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM
1253
COURTY Yves Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM
1253
MAZURIER Frédéric Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM
1100
WARDAK Claire Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

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

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

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

Monsieur le Professeur Pierre-Henri DUCLUZEAU

Vous me faites un grand honneur en présidant ce jury.
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur François MAILLOT

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde considération.

Madame le Professeur Maria SANTIAGO-RIBEIRO

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury.
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Madame le Docteur Peggy PIERRE

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.
Reçois ici l'expression de ma reconnaissance pour tout ce que tu m'as appris.

Madame le Docteur Hélène CHAMPION

Tu me fais l'honneur de diriger ce travail.
Merci pour ton implication et tes conseils.

Je remercie tous les services qui m'ont accueilli et formé pendant mes quatre années d'internat, les séniors et les paramédicaux.

Je remercie le service de diabétologie du CH de Chartres, le Dr Arnaud MONIER, le Dr Caroline VINCENT-DEJEAN et, tout particulièrement, le Dr Elisa FILIU, vous m'avez accompagné lors de mes premiers pas d'interne et appris à prendre des décisions médicales.

Je remercie le service de diabétologie du CHU de Tours, le Dr Lise CRINIÈRE qui m'a transmis ses connaissances dans la bienveillance, le Dr Adeline DUBOIS DE MONT-MARIN et les infirmières Anne, Arielle et Laetitia toujours de bonne humeur et à l'heure pour les transmissions.

Je remercie le service de diabétologie du CH d'Orléans, le Dr Alain VILLENEUVE, le Dr Philippe EMY, le Dr Elise MONGEOIS, le Dr Loredana SIMONESCU, le Dr Lucie CLOIX et le Dr Caroline GRATEAU pour ce semestre d'été qui a été très formateur.

Je remercie aussi le service de diabétologie du CHU de Poitiers, en particulier le Dr Pauline BARBIEUX pour sa gentillesse et sa bonne humeur pendant ce semestre.

Merci également au service de médecine nucléaire du CHU de TOURS, Dr Yann VENEL, Dr Maxime COURTEHOUX et Dr Benoit ERRA, vous m'avez beaucoup appris et permis de perfectionner ce travail.

Merci au Dr Pauline BEURIER et à Charlotte SIMON-RUBIN pour leur relecture.

A mes parents, papa, maman, c'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui, vous m'avez toujours encouragé et appris à persévérer.

A maman Yoyo et Jacky, c'est aussi grâce à votre soutien, en particulier logistique, si j'en suis là aujourd'hui.

A tonton Dodo, j'ai découvert d'autres façons de pratiquer la médecine avec toi.

A Ndanda, ma « première » femme.

A mes yayas, Rythel et Muriel qui ont ouvert la voie.

A mon petit-frère, Frédéric, je serai toujours là pour toi (j'ai gagné !).

A Jennifer, ma « deuxième » femme, je sais que ça n'a pas toujours été facile, merci pour ton soutien.

A mes amis d'externat : Alexandra, Arthur, Clément, Coline, Guillaume, Lina, Mélanie, Pascal, Paul, Samuel, Simon et Théo. Du Bayer au Soussou, en passant par les Sous-colles du fémur, nous avons vécu de formidables aventures, les plus belles sont à venir.

A mes amis d'internat : Amélie, Augustin, Pablo, Paul, Sarah, Sébastien et Tilia. Chartres 4ever, vous avez rendu l'internat plus cool, j'attends la suite.

A tous mes co-internes :

D'abord de ma spécialité, Aurore et Valérie-Anne, mon internat n'aurait pas été le même sans vous.

Puis à tous ceux que j'ai croisés au fil du temps : Claire, Marta, Céline, Baidi, Mathilda, Sophie, Camille, Margaux, Henri et Thibault pour tous ces moments partagés.

Table des matières

1 Introduction	17
1.1 La thyroïde : Présentation	17
1.1.1 Anatomie	17
1.1.2 Physiologie	18
1.2 La maladie de Basedow	19
1.2.1 Etiopathogénie	19
1.2.2 Démarche diagnostic	21
1.2.2.1 Clinique	21
1.2.2.2 Biologie	21
1.2.2.3 Imagerie	23
1.2.3 Prise en charge de la maladie de Basedow	24
1.2.3.1 Traitement médical	26
1.2.3.2 Traitement chirurgical	26
1.2.3.3 Traitement isotopique	26
1.2.3.4 Traitement de l'orbithopathie basedowienne	27
1.3 Hyperthyroïdie et variations pondérales	27
1.3.1 Dépense énergétique : définition	27
1.3.2 Hormones thyroïdiennes et dépense énergétique	28
1.4 Traitement de la maladie de Basedow et variations pondérales	29
1.5 Objectifs de l'étude	32
1.5.1 Objectif principal	32
1.5.2 Objectifs secondaires	32
2 Matériels et méthodes	33
2.1 Design	33
2.2 Population	34
2.2.1 Critères d'inclusion	34
2.2.2 Critères d'exclusion	34

2.2.3	Sous-population	34
2.3	Recueil de données	35
2.3.1	Biologies	35
2.3.2	Poids	35
2.4	Analyses statistiques	36
2.5	Éthique et consentement	37
3	Résultats	38
3.1	Flow chart	38
3.2	Caractéristiques	39
3.3	Reprise pondérale excessive	41
3.4	Facteurs associés à une reprise pondérale excessive	41
3.4.1	Échantillon global	41
3.4.2	Analyses des sous-populations	43
3.4.2.1	Sous-groupe « Block & replace »	43
3.4.2.2	Sous-groupe « Femmes »	43
3.4.2.3	Sous-groupe « Femmes traitées par B&R »	44
4	Discussion	45
4.1	Reprise pondérale	45
4.2	Facteurs associés	45
4.2.1	Faible perte de poids au diagnostic	45
4.2.1.1	Apports caloriques et hyperthyroïdie	46
4.2.1.2	Activité physique et hyperthyroïdie	48
4.2.2	L'âge	48
4.2.3	Anticorps anti R-TSH	48
4.2.4	Modalités de traitement	49
4.2.5	Sexe	49
4.2.6	Autres facteurs	50
4.3	Limites de l'étude	50
4.3.1	Echantillon de la population	50

4.3.2 Hétérogénéité de l'échantillon	51
4.3.3 Poids de forme rapporté	51
4.4 Perspective	53
4.5 En pratique	54
5 Conclusion	55
Bibliographie	56
Annexe	61

Lexique

Ac : anticorps

ATPO : anticorps anti-thyroglobuline

ATS : antithyroïdien de synthèse

B&R : block & replace

IMC : indice de masse corporelle

LATS : long acting thyroid stimulator

DIT : diiodothyronine

DEG : dépense énergétique globale

DER : dépense énergétique de repos

MIT : mono-iodothyronine

OMS : organisation mondiale de la santé

PTU : propylthiouracile

R-TSH : récepteur de la TSH

TBG : thyroxine binding protein

TSH : thyroid stimulating hormone

T3 : triiodothyronine

T4 : tétraiodothyronine

T3L : triiodothyronine libre

T4L : tétraiodothyronine libre

1 Introduction

1.1 La thyroïde : Présentation

1.1.1 Anatomie

La thyroïde est une glande endocrine située à la base du cou, en avant de la trachée. Composée de 2 lobes, un de chaque côté, reliés par l'isthme, elle est souvent comparée à un papillon posé sur la trachée. Comme toutes les glandes endocrines, elle est richement vascularisée : chaque lobe possède une artère thyroïdienne supérieure (issue de la carotide externe) et une artère thyroïdienne inférieure (issue de l'artère subclavière). Le réseau veineux est composé de trois veines de chaque côté : la veine thyroïdienne supérieure, la moyenne et l'inférieure. Les deux premières sont drainées dans les veines jugulaires, la troisième dans le tronc veineux brachio-céphalique (figure 1).

- 1 Cartilage thyroïde
- 2 Lobe gauche de la glande thyroïde
- 3 Isthme de la glande thyroïde
- 4 Trachée
- 5 Artère carotide commune gauche (coupée)
- 6 Artère subclavière droite
- 7 Veines thyroïdiennes inférieures
- 8 Artère thyroïdienne inférieure droite
- 9 Veines allant à la veine jugulaire interne droite
- 10 Artère thyroïdienne supérieure droite
- 11 Artère carotide externe droite

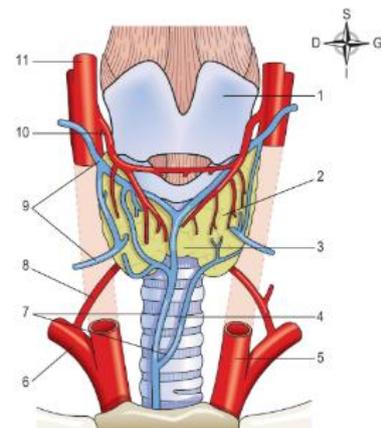


Figure 1 : Anatomie de la thyroïde d'après Anne Muller : Anatomie et physiologie en fiches© 2017, Elsevier Masson SAS.¹

1.1.2 Physiologie

La synthèse hormonale a lieu au sein d'unités fonctionnelles appelées follicules. Ces follicules se composent d'une membrane basale au contact des capillaires sanguins, de cellules thyroïdiennes appelées thyrocytes et d'une cavité centrale. Cette cavité constitue un espace de stockage dans lequel se trouve les éléments essentiels à la synthèse hormonale. L'iode y est associé aux résidus thyrosils de la thyroglobuline par la thyropéroxydase. Cette association, appelée mono-iodothyronine (MIT), peut être combinée pour donner la diiodothyronine (DIT), la triiodothyronine ou T3 (DIT + MIT) et la tétraiodothyronine ou T4 (DIT +DIT). La thyroglobuline est ensuite dégradée dans le cytoplasme et les hormones thyroïdiennes, T3 et T4, libérées dans la circulation sanguine (figure 2).

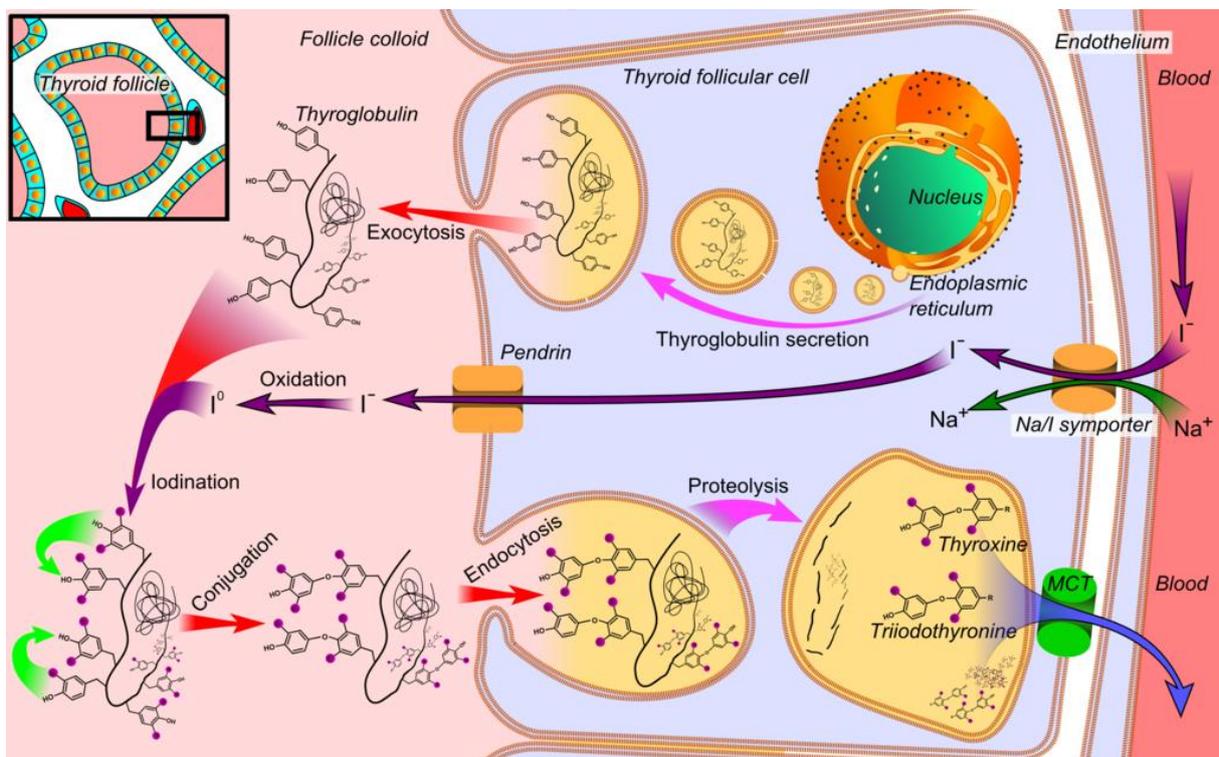


Figure 2 : D'après Mickael Haggstrom.²

La T4 est convertie en T3, hormone active, par une enzyme spécifique, la thyroxine 5'-désiodase, au niveau des tissus périphériques, principalement le foie et les muscles. La T3 se fixe sur son récepteur nucléaire, ce qui a pour effet d'augmenter le métabolisme via l'augmentation de la consommation d'oxygène, de la production d'énergie (augmentation de la glycogénolyse et de la lipolyse) et de la production de chaleur. La T3 a également des effets spécifiques d'organes, entre autres : vasodilatation des vaisseaux, augmentation de la contractilité cardiaque et modification du remodelage osseux au profit des ostéoclastes.³

La T4 exerce un rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypophyse entraînant une diminution de la synthèse de la TSH. Le contrôle de la synthèse hormonale est ainsi sous la dépendance d'une boucle entre la TSH qui la stimule et la T4 qui la freine.⁴

1.2 La maladie de Basedow

La maladie de Basedow est une pathologie auto-immune dans laquelle la production d'hormones thyroïdiennes est stimulée en permanence. Il s'agit d'une hyperthyroïdie. Sa prévalence varie entre 0,5 et 1,5 % de la population dans les régions non carencées en iode avec une prédominance féminine (85 % des cas).⁵

1.2.1 Etiopathogénie

Les premières descriptions datent du XIX^{ème} siècle. Carl von BASEDOW, qui a donné son nom à la maladie en français, a décrit un cas d'exophtalmie associée à un goitre et à des palpitations (Triade de Merseburg).

Robert J. GRAVES, dont le nom a été donné à la maladie en anglais, a également décrit 3 cas de palpitations associées à un goitre.

La sémiologie de cette maladie a beaucoup évolué depuis. La présence de palpitations a longtemps laissé penser qu'il s'agissait d'une pathologie cardiaque. La découverte de la TSH en 1930 puis, quelques années plus tard, d'une molécule stimulant la thyroïde appelée « Long Acting Thyroid Stimulator » (LATS) a permis de rectifier l'étiologie. En 1962, cette molécule fût identifiée comme un anticorps anti-récepteur de la TSH (Ac Anti R-TSH ou Trab). Ces anticorps miment l'action de la TSH en se fixant sur le R-TSH, ils activent la synthèse hormonale responsable du tableau clinique d'hyperthyroïdie et d'un abaissement de la concentration sanguine de la TSH par rétrocontrôle négatif.⁶

On retrouve un antécédent familial dans 35 % des cas, avec une association encore plus forte chez les jumeaux homozygotes. Cela suggère un déterminant génétique important. Aucun gène spécifique n'a été découvert actuellement et il s'agirait plutôt d'une prédisposition polygénique.

A cela s'ajoutent les facteurs environnementaux. L'excès d'iode induit une inflammation locale stimulant le système immunitaire. Le sélénium est un immunomodulateur dont le déficit favorise l'apparition d'auto-anticorps. Le tabagisme actif est aussi associé à un sur-risque de développer une maladie de Basedow. Enfin, plusieurs agents infectieux pourraient jouer un rôle tel que *Yersinia enterocolitica*, *Coxsackie B*, *Retrovirus*, *Helicobacter pylori* et le virus de l'hépatite C. D'autres facteurs environnementaux, comme le stress ou les saisons, favoriseraient également son développement avec une incidence accrue au printemps et pendant l'été.⁵

1.2.2 Démarche diagnostic

1.2.2.1 Clinique

Les palpitations restent le symptôme le plus fréquent avec l'asthénie retrouvées dans 78 % des cas. Viennent ensuite la tachycardie et la perte de poids présentes respectivement dans 75 et 70 % des cas. Soixante pour cent des patients se plaignent de thermophobie et de polydipsie. La polyphagie est présente dans 65 % des cas.⁷ Les autres symptômes de l'hyperthyroïdie sont moins fréquents : troubles du sommeil (43 %), troubles de l'humeur, anxiété, tremblements et irritabilité (38 %), goitre visible (34 %), troubles digestifs (32 %) et troubles du rythme cardiaque (11 %).⁸

L'orbitopathie basedowienne, qui touche 40 % des patients, est due à un dépôt des anticorps anti R-TSH au niveau des orbites. Ce dépôt, parfois inflammatoire, entraîne une exophtalmie douloureuse, une diplopie et une altération du champ visuel par compression du nerf optique.⁹

Enfin, le myxœdème pré tibial, plus rare (1 à 4 % des cas), se caractérise par une rougeur, un décollement sous cutané et une irritation locale.¹⁰

1.2.2.2 Biologie

Le dosage de la TSH est l'examen recommandé en 1^{ère} intention pour le diagnostic de l'hyperthyroïdie. Il s'agit, en France, d'un dosage sérique immunométrique en sandwich (figure 3) de 3^{ème} génération sur automate. Une valeur en dessous de la borne inférieure du laboratoire est compatible avec une hyperthyroïdie périphérique.

Les causes secondaires de TSH basse doivent être éliminées avant de conclure à une hyperthyroïdie périphérique. Il s'agit, entre autres, des traitements (corticoïde, amiodarone, hormone thyroïdienne, dopamine et analogue de la somatostatine), du jeûne prolongé, des états de dénutrition, de pathologie non thyroïdienne sévère, d'insuffisance ante-hypophysaire, d'une grossesse (premier trimestre) ou d'une interférence biologique avec la biotine ou avec des anticorps anti-streptavidin.

Si l'hyperthyroïdie est confirmée par une TSH basse sans cause secondaire, la T4 Libre (T4L) est dosée pour évaluer la sévérité de l'hyperthyroïdie. La majorité de la T4 de l'organisme (plus de 99 %) est fixée sur une protéine porteuse (Thyroxyne Binding Protein ou TBG, Albumine et Transthyrétine) et aucun dosage de T4 Totale n'est disponible en routine. Les dosages immunologiques disponibles utilisent la technique de compétition (figure 3). Le dosage de la T3 Libre n'est recommandé qu'en cas de TSH basse et de T4L normale.¹¹

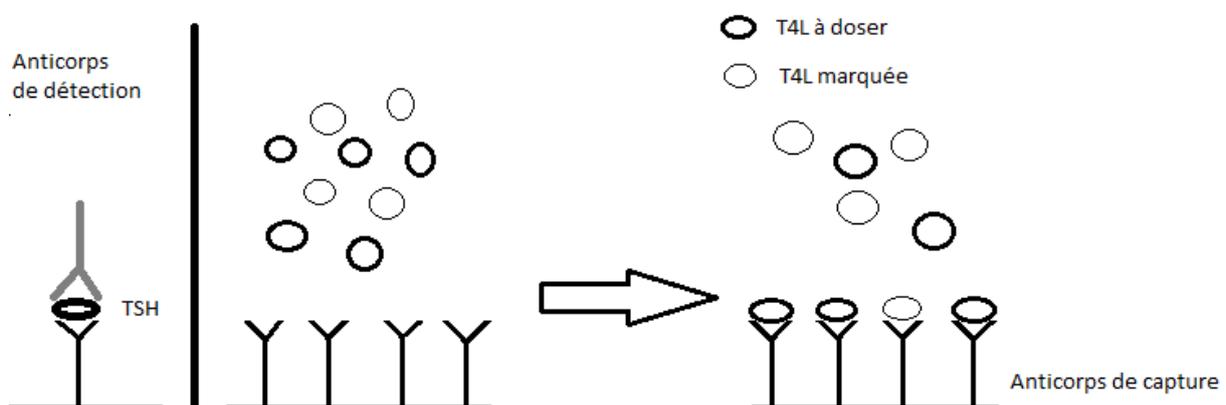


Figure 3 : dosage sandwich immunométrique à gauche et par compétition à droite.

Une TSH basse et une T4L augmentée permettent de confirmer le diagnostic de maladie de Basedow dans des situations typiques (jeune femme avec un goitre homogène et une orbitopathie).

Dans toutes les autres situations, un dosage des Ac anti R- TSH est réalisé pour confirmer la maladie de Basedow. Il s'agit, là encore, d'un dosage par compétition et l'effet stimulateur des anticorps doit être confirmé sur des cultures cellulaires qui possèdent des récepteurs à la TSH. La sensibilité et la spécificité des dosages actuels pour la maladie de Basedow est supérieur à 99 %.¹⁰

1.2.2.3 Imagerie

L'imagerie n'est pas indispensable dans la maladie de Basedow puisque le diagnostic est clinique et biologique. Elle permet surtout d'en évaluer le retentissement et d'éliminer les diagnostics différentiels dans les cas atypiques, chez un homme pauci symptomatique par exemple.

L'échographie est l'imagerie thyroïdienne la plus accessible et la plus répandue. Elle est presque toujours réalisée au diagnostic de la maladie pour éliminer un nodule toxique. Il n'est pas indispensable de la renouveler au cours du suivi. Les modifications attendues sont une augmentation homogène du volume (goitre), un aspect hypoéchogène et une hypervascularisation avec augmentation de la vitesse de circulation pathogénomique lorsqu'elle est supérieure à 100 m/s (Figure 4).¹¹

La scintigraphie est l'autre imagerie thyroïdienne pouvant être réalisée lors du diagnostic. C'est une imagerie fonctionnelle qui mesure l'activité de la thyroïde. Moins accessible que l'échographie, elle n'est utile qu'en cas de doute diagnostic, c'est à dire lorsque les anticorps anti-récepteurs de la TSH sont négatifs. En cas de maladie de Basedow, il y a une hyperactivité de l'ensemble de la thyroïde qui se traduit par une hyperfixation homogène (Figure 4). Elle permet d'éliminer un nodule hyperfonctionnel (hyperfixation du nodule avec extinction

du parenchyme sain) et une hyperthyroïdie liée à une lyse cellulaire (absence de fixation, scintigraphie blanche).¹¹

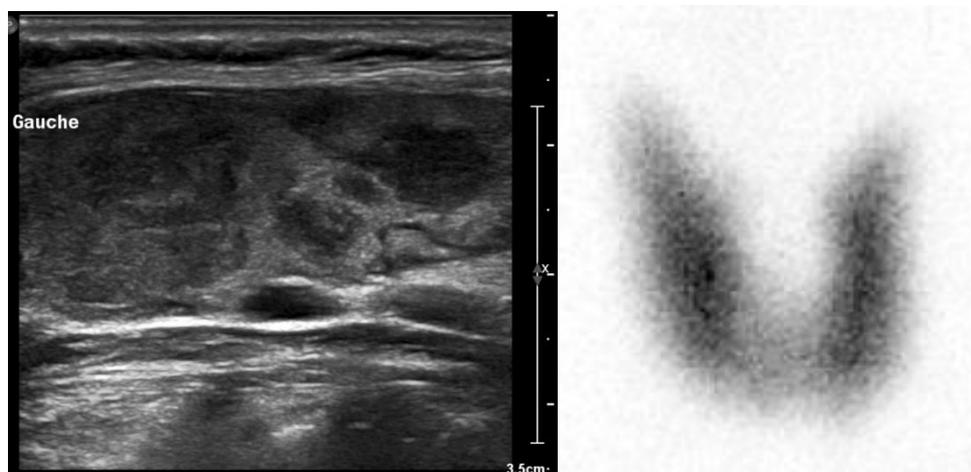


Figure 4 : Imagerie de la thyroïde en cas de maladie de Basedow :

À gauche : Parenchyme hétérogène avec plages hypoéchogènes à l'échographie

À droite : Hyperfixation homogène à la scintigraphie

1.2.3 Prise en charge de la maladie de Basedow

Il n'existe à ce jour aucun traitement étiologique ayant une action directe pour diminuer la concentration sanguine des Ac anti-R-TSH. La prise en charge consiste à rétablir l'euthyroïdie par méthode médicamenteuse, chirurgicale ou isotopique.¹² Ces différentes possibilités de traitement de la maladie de Basedow n'ont pas démontré de supériorité de l'une par rapport aux autres.¹³

Le choix du traitement se fait en concertation avec le patient, après lui avoir exposé les différentes possibilités. En France, le traitement médical est recommandé en première ligne pour une durée de 12 à 18 mois. Un traitement radical (thyroïdectomie ou irathérapie) est recommandé en deuxième ligne en cas de récurrence. Si un traitement radical est choisi d'emblée, il devra tout de même être précédé, pendant quelques semaines, d'un traitement médical afin de rétablir l'euthyroïdie.¹²

Les avantages et inconvénients des différents traitements sont résumés dans le tableau 1.

TRAITEMENTS	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS
MÉDICAL	Faible risque d'hypothyroïdie permanente. Évite les risques liés à la chirurgie et à l'iode 131.	Effets indésirables. Biologies fréquentes. Traitement long (12 à 18 mois). Risque de récurrence.
THYROÏDECTOMIE	Traitement rapide et définitif. Histologie. Normalisation rapide de la fonction thyroïdienne. Évite les risques liés à l'iode 131.	Hypothyroïdie définitive. Risques d'hémorragie, d'infection, d'hypoparathyroïdie et de lésion du nerf laryngé récurrent. Cicatrice. Hospitalisation et anesthésie générale
IRATHÉRAPIE	Traitement définitif. Évite les risques liés à la thyroïdectomie. Faible coût.	Hypothyroïdie fréquente. Risque d'aggravation d'une orbitopathie. Adhérence aux règles de radioprotection.

Tableau 1 : Avantages et inconvénients des principaux traitements

1.2.3.1 Traitement médical

Le traitement médical repose sur l'utilisation des antithyroïdiens de synthèse (ATS). Il en existe deux catégories : le propylthiouracile et les méthimazoles ou apparentés (carbimazole et méthimazole). Ils inhibent la synthèse d'hormones thyroïdiennes en bloquant la thyroperoxydase.

Deux modalités de prescription sont possibles selon les habitudes du praticien : la titration ou le Block and Replace (B&R). La titration consiste à prescrire la dose minimale efficace d'ATS, l'objectif étant d'avoir une TSH et une T4L normale. Dans le B&R, les ATS sont maintenus à forte dose et associés à un traitement substitutif en hormone thyroïdienne.¹⁴⁻¹⁵

Le principal effet secondaire est l'hypothyroïdie en cas de dosage inapproprié des ATS ou du traitement substitutif. Les effets indésirables à surveiller sont la cytolyse hépatique et l'agranulocytose médicamenteuse.

1.2.3.2 Traitement chirurgical

La thyroïdectomie a l'avantage d'être immédiatement efficace. Elle doit être totale pour éviter les risques de récurrences, d'autant plus que le volume résiduel en cas de thyroïdectomie partielle est aléatoire et ne permet pas toujours de prévenir l'hypothyroïdie.¹⁶

1.2.3.3 Traitement isotopique

L'irathérapie est moins invasive et ne nécessite pas d'hospitalisation. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif et une contraception efficace au moins les six premiers mois. Une grossesse est

déconseillée dans les deux ans suivant le traitement à cause du risque d'hyperthyroïdie fœtale par le passage trans-placentaire des anticorps anti R-TSH qui sont augmentés par ce traitement.¹⁷

1.2.3.4 Traitement de l'orbitopathie basedowienne

Le Sélénium (non remboursé par la sécurité sociale en France) permet de réduire l'inflammation et d'améliorer la qualité de vie en cas d'orbitopathie modérée.¹⁸ Dans les cas plus sévères, une corticothérapie intraveineuse à forte dose (500 mg) est indiquée pour son effet anti-inflammatoire.¹⁹ En cas d'échec ou d'amélioration insuffisante, la corticothérapie peut être associée à une radiothérapie externe²⁰ ou des cures de Rituximab même si l'efficacité de ces dernières reste débattue.²¹⁻²² Une prise en charge chirurgicale est là aussi possible. Il peut s'agir d'une chirurgie de décompression ou d'une chirurgie de strabisme.¹⁹

1.3 Hyperthyroïdie et variations pondérales

L'hyperthyroïdie est un facteur de variation pondérale par augmentation de la dépense énergétique.

1.3.1 Dépense énergétique : définition

La variation pondérale est le résultat d'une soustraction de la Dépense Énergétique Globale (DEG) aux apports caloriques. Si les calories ingérées et la DEG sont égales, le résultat est nul et le poids est stable. Si les apports sont supérieurs, le résultat est positif et le poids augmente. En revanche, si la DEG est supérieure aux apports, le résultat est négatif et le poids diminue. Cette vision simplifiée de la variation pondérale cache une réalité plus complexe. La DEG est

en effet composée de la dépense énergétique liée à l'activité physique qui est variable et du métabolisme de base qui est fixe à l'état d'équilibre chez un individu.

Le métabolisme de base est l'« ensemble des processus complexes et incessants de transformation de matière et d'énergie par la cellule ou l'organisme, au cours des phénomènes d'édification et de dégradation organiques (anabolisme et catabolisme) »²³. Cette définition du métabolisme par le Larousse rappelle qu'il s'agit d'un processus incessant de transformation d'énergie. Un être vivant dépense en permanence de l'énergie pour son fonctionnement vital (respiration, activité cardiaque et cérébrale...).

Cette dépense énergétique pour le fonctionnement vital est appelée Dépense Énergétique de Repos (DER). Elle est principalement déterminée par le patrimoine génétique et le poids, en particulier de la masse maigre. A poids égal, plus la masse maigre est importante, plus la dépense énergétique de repos est élevée. Toute variation de poids modifie donc la DER mais pas toujours dans la même proportion selon que le poids pris ou perdu est de la masse maigre ou de la masse grasse. Elle dépend aussi de l'environnement car, l'augmentation de la thermogénèse, lorsqu'il fait froid, ou la transpiration, lorsqu'il fait chaud, demandent une production d'énergie supplémentaire.

1.3.2 Hormones thyroïdiennes et dépense énergétique

Les hormones thyroïdiennes modulent, dans une proportion moindre, la DER en modifiant au niveau cellulaire le rendement des réactions chimiques productrices d'énergie. L'exemple le plus connu est la variation du métabolisme en fonction des apports énergétiques. Lorsque ces derniers sont supérieurs au besoin, la T3 augmente, le rendement énergétique est ainsi réduit, ce qui permet en partie de dissiper les calories en excès sous forme de chaleur.²⁴⁻²⁵ Au contraire,

lorsque les apports sont inférieurs au besoin, la T3 baisse, entraînant une augmentation du rendement énergétique. Cette situation se retrouve en pratique clinique dans l'anorexie ou en réanimation.²⁶

Au diagnostic de la maladie de Basedow, les concentrations sanguines des hormones thyroïdiennes T4L et T3L sont élevés depuis quelques semaines. La DEG est augmentée par diminution du rendement énergétique. Boothby et Sandiford²⁷ ont montré que, pour maintenir son poids en hyperthyroïdie, les apports caloriques doivent être de 73 kCal/kg/j. Sato et al.²⁸ ont trouvé des résultats similaires avec des besoins supérieurs à 60 kCal/kg/j. En pratique clinique, cette augmentation des apports caloriques en réaction à l'hyperthyroïdie est insuffisante car on constate généralement une perte de poids au diagnostic.

1.4 Traitement de la maladie de Basedow et variations pondérales

Le traitement permet de normaliser la concentration sanguine de T4L et de T3L. Le rendement énergétique augmente et le métabolisme de base diminue. Une reprise du poids perdue au cours de l'hyperthyroïdie est donc prévisible, avant une stabilisation après retour au poids de forme.

En pratique clinique, le poids perdu est repris après rétablissement de l'euthyroïdie. Cette reprise pondérale est variable d'un patient à l'autre et une reprise pondérale excessive peut être constatée. Certains patients voulant garder leur poids au diagnostic ou craignant une reprise pondérale excessive nous questionnent d'ailleurs à ce sujet dès la première consultation. Il est difficile de leur apporter une réponse claire et objective car les études à ce sujet sont peu nombreuses et les résultats contradictoires.

Kyriacou et al.²⁹ reprennent dans une méta-analyse d'avril 2019 les principales études sur l'évolution du poids après traitement d'une hyperthyroïdie.

Quatre-vingt-dix pour cent des patients perdent du poids au diagnostic. Le poids perdu est repris avec le traitement mais cette reprise pondérale est parfois excessive car supérieure à la perte de poids.³⁰⁻³¹

Plusieurs facteurs sont associés à une reprise pondérale excessive mais aucun n'est commun à toutes les études. Le facteur associé le plus retrouvé est le passage en hypothyroïdie.²⁹⁻³²⁻³³ Par mécanisme inverse à l'hyperthyroïdie, les patients en hypothyroïdie ont tendance à prendre du poids. L'importance de la perte de poids au diagnostic, serait aussi associée à une prise de poids plus importante, que lorsque que le poids est stable ou augmenté au diagnostic.³² En particulier en cas d'obésité par amplification de la tendance du corps à accumuler des réserves au moment de la restauration de l'euthyroïdie.²⁹ La sévérité de l'hyperthyroïdie, définie par l'importance de l'augmentation de la T4L, favoriserait également une reprise pondérale excessive.³³ Certaines études retrouvent également le sexe comme facteur associé, féminin³⁴ pour l'une masculin³⁵ pour l'autre.

Les résultats discordants de ces différentes études peuvent s'expliquer par la diversité des populations étudiés, notamment en ce qui concerne la prise en charge thérapeutique de la maladie de Basedow.

En cas d'utilisation des antithyroïdiens de synthèses, il est retrouvé une prise de poids, attendue, au cours du traitement et persistante après que celui-ci soit arrêté. Malheureusement, son caractère excessif ou non n'est que rarement évalué car le poids avant la maladie n'est pas toujours pris en compte. Klieverik LP et al.³⁶ l'ont pris en compte en 2011 et observent une reprise pondérale médiane

de 2,4 kg (3,7 %) à l'arrêt des ATS. Cette reprise pondérale n'est cependant pas jugée excessive par les auteurs en raison du manque de précision du poids avant la maladie qui n'est que déclaratif.

En cas de thyroïdectomie, l'évolution du poids est plus discutée. La plupart des cohortes analysées inclue des patients toutes causes confondues : nodule toxique et maladie de Basedow qui entraînait une hyperthyroïdie au diagnostic ; mais aussi goitre, et cancer, pathologies dans lesquels les patients sont classiquement en euthyroïdie ou hypothyroïdie. La plupart de ces études n'observe pas de prise de poids significative et le poids antérieur à la maladie n'est pas pris en compte. Dale J et al.³² ont constaté une prise de poids de 10 kg par rapport au poids au diagnostic pour les patients souffrants d'hyperthyroïdie (nodule toxique ou maladie de Basedow) et traités par thyroïdectomie contre 5 kg seulement pour ceux traités par ATS ou irathérapie.

En plus du traitement choisi, l'étiologie de l'hyperthyroïdie influence peut-être aussi l'évolution du poids. L'auto-immunité de la maladie de Basedow, associée à l'hyperthyroïdie, est peut-être différente de l'hyperthyroïdie du nodule toxique. La plupart des études ne font pas cette différence qui peut biaiser les résultats et peu d'études se sont concentrées sur la maladie de Basedow. On peut à nouveau citer Klieverik LP et al.³⁶ ou Chng et al.³⁷ qui, en 2016, observent une prise de poids au cours du traitement de la maladie de Basedow chez des chinoises traitées par titration d'ATS. Cependant, ces derniers ne prennent pas en compte le poids avant la maladie et la durée moyenne du traitement n'est que de 38 semaines contre 12 à 18 mois minimum en France, selon les recommandations de la Société Française d'Endocrinologie. Les effectifs sont de plus assez limités, respectivement de 22 et 24 patients pour ces deux études.

Au final, plusieurs auteurs se sont intéressés à l'évolution du poids après une hyperthyroïdie mais la prise en compte en pratique clinique de leurs résultats n'est pas évidente en raison de la disparité des caractéristiques cliniques, des pathologies, du traitement et des données comparées.

Les études spécifiques à l'évolution du poids au cours de la maladie de Basedow ne sont donc pas suffisamment nombreuses pour répondre à cette problématique.

1.5 Objectif de l'étude

1.5.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'identifier la proportion de patients dont la reprise pondérale est excessive (défini par un poids supérieure d'au moins 5% au poids de forme) après un an de traitement médical de la maladie de Basedow.

1.5.2 Objectif secondaire

L'objectif secondaire est de rechercher des facteurs associés à une reprise pondérale excessive à savoir l'âge, le sexe, les modalités de traitement (B&R ou titration) et la concentration sanguine des anticorps anti R-TSH à un an (présent ou absent). Des analyses en sous-populations seront effectuées.

2 Matériels et méthodes

2.1 Design

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective longitudinale incluant des patients suivis au CHU de TOURS pour une maladie de Basedow.

Pour répondre à l'objectif principal, nous avons identifié la proportion de patients ayant eu une reprise pondérale excessive après un an de traitement de la maladie de Basedow par antithyroïdien de synthèse.

La reprise pondérale était jugée excessive si le poids pris, à un an de traitement par ATS, était supérieur d'au moins 5% au poids de forme rapporté avant la maladie de Basedow.

Pour répondre à l'objectif secondaire, les patients identifiés précédemment (« reprise pondérale excessive ») ont été comparés au reste de l'échantillon (« absence de reprise pondérale excessive ») afin de déterminer les facteurs associés à cette reprise pondérale excessive.

Une analyse des facteurs associés a également été réalisée dans des sous-populations.

2.2 Population

2.2.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient un âge au diagnostic compris entre 18 et 75 ans, chez des patients atteints d'une première poussée de maladie de Basedow ou d'une récurrence distante de plus d'un an de la poussée précédente. La maladie de Basedow était définie par la présence d'Ac anti R-TSH et les patients étaient traités par ATS depuis au moins 12 mois au moment de l'inclusion.

Les femmes enceintes et les patients participant à une démarche active de perte de poids ou présentant des comorbidités pouvant influencer le poids (corticothérapie, cancer, insuffisance rénale dialysée, diabète avec HbA1c >8%) n'ont pas été inclus.

2.2.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient : un poids de forme avant la maladie non connu et la prescription, au cours de la prise en charge médicale de la maladie de Basedow, d'un traitement pouvant influencer le poids au cours du suivi.

2.2.3 Sous-populations

Afin de mettre en évidence des facteurs associés à une reprise pondérale excessive, trois sous populations avaient été définies : les femmes, afin de rechercher une influence du sexe, les patients traités par B&R, car il s'agit du traitement le plus utilisé, et les femmes traitées par B&R, dans un souci d'homogénéité.

2.3 Recueil des données

Étaient recueillis à partir du dossier médical partagé du CHU de TOURS l'âge au diagnostic, la date d'introduction des ATS, la modalité de traitement (B&R ou titration), l'ATS utilisé (Néo-mercazole, Thyrozol ou PTU), la présence ou non des Ac anti R-TSH au diagnostic et à un an, le délai de normalisation de la TSH, l'éventuel arrêt des ATS à un an et le cas échéant une récurrence au cours de l'année qui suit, la présence ou non d'Ac anti-thyropéroxydase (ATPO), d'une orbitopathie et le poids.

2.3.1 Biologies

Les dosages biologiques (Ac anti R-TSH, ATPO et TSH) étaient effectués dans les laboratoires habituels des patients ou au CHU de TOURS, lorsque le diagnostic était réalisé à l'hôpital.

Les ATPO et les AC anti R-TSH étaient définis présents ou absents, en fonction de la norme du laboratoire où ils avaient été dosés.

Le délai de normalisation de la TSH correspondait à la durée entre l'introduction des ATS et la première TSH interprétée comme normale dans le dossier médical, à condition que la suivante le soit aussi.

2.3.2 Poids

Le poids était relevé à des stades différents de l'histoire clinique : le poids de forme avant la maladie P^f (donnée déclarative), le poids au diagnostic P₀ et le poids à un an de traitement médical P₁.

P0 et P1 étaient mesurés sur les balances électroniques des box de consultations. Ces dernières sont calibrées annuellement pour permettre une comparaison des mesures.

2.4 Analyses statistiques

Les analyses ont été effectuées en partenariat avec le service de santé publique du CHU de TOURS via les logiciels SAS et biostaTGV.

Les intervalles de confiance à 95% des proportions de patients ayant une reprise pondérale excessive étaient calculés dans l'échantillon global et dans les sous-populations.

Le test T de Student, en cas de distribution normale, et le test non paramétrique de Wilcoxon, en cas de distribution non normale, étaient pratiqués pour les analyses bivariées des données quantitatives. Les résultats étaient exprimés sous forme de moyenne, (distribution), [écart-type] selon les cas.

Le test du Khi^2 ou le test exact de Fisher, lorsque que l'effectif était inférieur à 5, étaient réalisés pour les données qualitatives. Les résultats étaient significatifs si $p < 0,05$.

Pour les analyses multivariées, le test du Khi^2 était réalisé avec un seuil de significativité toujours fixé à 5 %.

2.5 Éthique et consentement

Le Comité d'éthique du CHU de Tours a été sollicité et a émis un avis favorable en avril 2019 pour cette étude.

Il existe depuis 2016, en consultation, des affiches informant les patients que leurs données sont susceptibles d'être utilisées de façon anonyme à des fins de recherches. Ils ont la possibilité de s'y opposer en contactant la direction de la recherche. Aucune opposition n'a été signalée dans les dossiers médicaux consultés.

3 Résultats

3.1 Flow chart

Soixante-huit patients ont été inclus. Six ont été exclus : 5 pour un poids de forme antérieur à la maladie non connu et 1 suite à la prescription au cours de l'année d'Escitalopram dont l'un des effets secondaires est la prise de poids (figure 5).

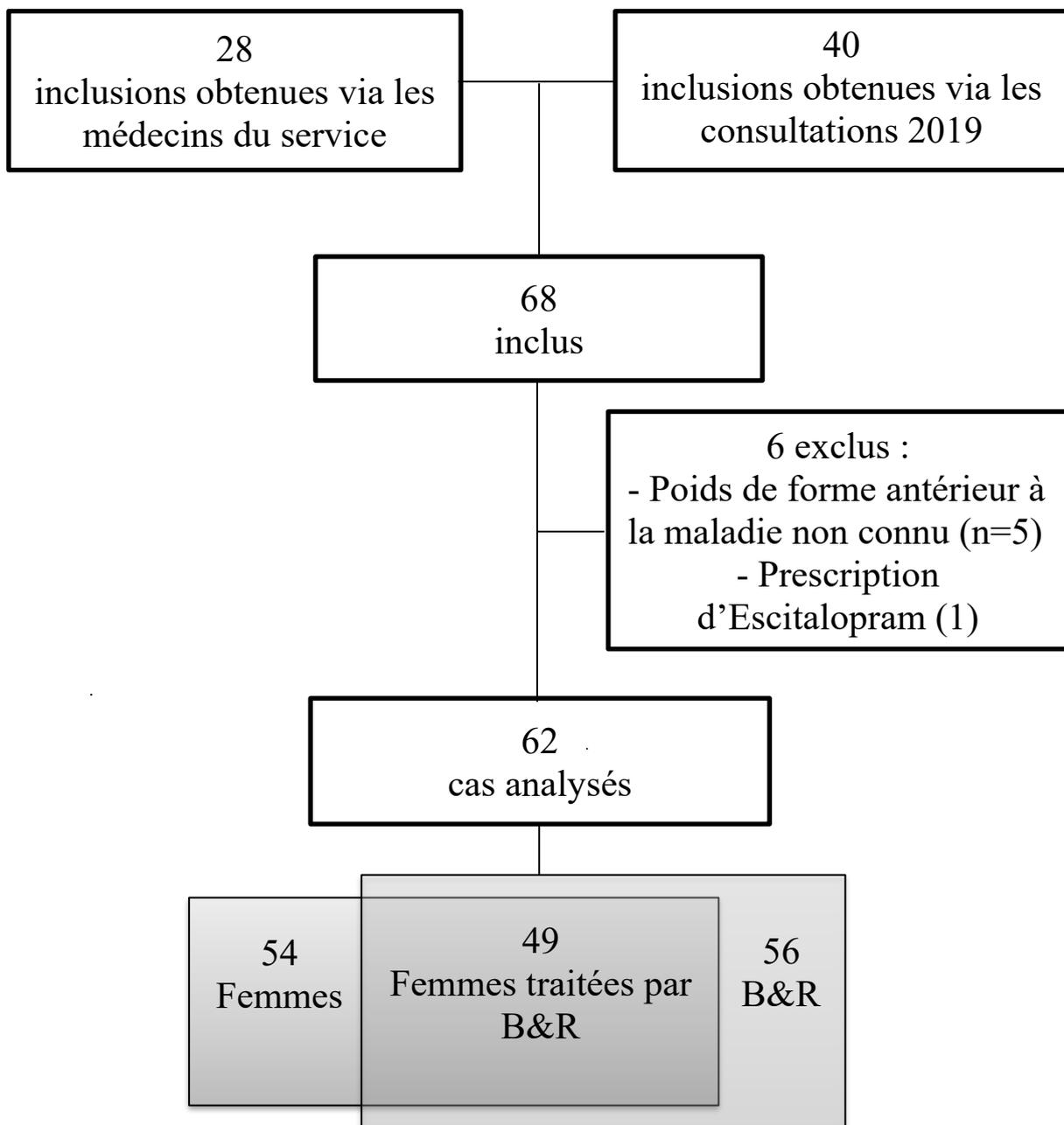


Figure 5 : Flow chart

3.2 Caractéristiques

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 2.

	N = 62 (100 %)	Moyenne (min ; max)
Sexe		
Femme	54 (87)	
Homme	8 (13)	
Age		45,8 années (21 ; 72)
ATS		
Thyrozol	38 (61)	
Néo-mercazole	19 (31)	
Changement au cours du suivi	5 (8)	
Modalité de traitement		
B&R	56 (90)	
Titration	6 (10)	
Durée du traitement		
12 mois	12 (19)	
>12mois	50 (81)	
Ac anti R-TSH à un an		
Présent	34 (55)	
Absent	24 (39)	
Inconnu	4 (6)	
ATPO		
Présent	32 (52)	
Absent	12 (19)	
Inconnu	18 (29)	
Délai de normalisation de la TSH		5 mois ¹ (1 ; 11)

Tableau 2 : caractéristiques de la population étudiée. ¹n=52

La maladie de Basedow avait été diagnostiquée entre 2007 et 2018. Les patients étaient majoritairement des femmes traitées par B&R (79%) et l'ATS le plus prescrit était le Thyrozol (61%).

Dix patients n'avaient pas normalisé leur TSH dans l'année suivant l'introduction des ATS (16 %).

Le traitement avait été arrêté au bout d'un an dans 12 cas seulement (19 %) avec 5 rechutes dans l'année (42 %), 1 patient avait été traité par chirurgie après un an de traitement médical et 2 patients avaient arrêté le traitement depuis quelques mois sans rechute.

Un poids au diagnostic était manquant, les statistiques impactées sont signalées par un + dans les tableaux.

L'évolution du poids moyen de la population est résumée dans le tableau 3.

	Moyenne (kg)	Ecart Type	Pourcentage (%)
P^f	65.9 (45 ; 105)	14.1	
P0⁺	60.5 (39 ; 95)	12.6	
P1	67.4 (40 ; 112)	14.3	
P0⁺ - P^f	- 5.4(- 29 ; 3)	5.2	- 8.2
P1 - P0⁺	6.9 (- 3 ; 21.5)	5.2	11.5
P1 - P^f	1.5 (- 19 ; 15)	5.5	2.3

Tableau 3 : Evolution du poids moyen de la population en kg

P0 - P^f : perte de poids moyenne au diagnostic

P1 - P0 : reprise pondérale moyenne du diagnostic à 1 an de traitement

P1 - P^f : variation pondérale moyenne entre le poids de forme et le poids à 1 an de traitement

3.3 Reprise pondérale excessive

Une reprise pondérale excessive (prise de poids >5% entre P^f et P1) était observée chez 21 patients (34 %, IC95 % [0,22 ; 0,46]).

Le poids moyen à un an de traitement, pour ces ces 21 patients, était de 70.7 kg pour un poids de forme moyen 63.9 kg soit une prise de poids excessive moyenne de 10.6 % (6.8 kg).

3.4 Facteurs associés à la reprise pondérale excessive

Nous avons recherché les facteurs pouvant être associés à une reprise pondérale excessive entre P^f et P1 en comparant en analyses bivariées puis multivariées le groupe « prise de poids excessive » et le reste de la population « absence de prise de poids excessive ».

Les caractéristiques pondérales de chaque groupe sont résumées en annexe (tableau 7).

3.4.1 Échantillon global

Les patients ayant une reprise pondérale excessive à un an avaient une perte de poids moyenne au diagnostic significativement ($p < 0,01$) moins importante, 4.5 % soit 2.9 kg, alors que les patients sans reprise pondérale excessive à un an avaient une perte de poids moyenne au diagnostic de 10 % soit 6.7 kg (tableau 4).

Il n'y avait pas d'association entre l'âge, la concentration sanguine des Ac anti R-TSH à un an, le sexe, la modalité de traitement et la reprise pondérale excessive à un an.

	Prise de poids excessive n = 21	Absence de prise de poids excessive n = 41	p
P0 - P ^f * (%)	- 4.5 ⁺ (-19,3 ; 6,3)	- 10 (-29,6 ; 1,8)	< 0,01
Age (ans) **	47,5 (23 ; 71)	44,9 (21 ; 72)	0,52
Sexe (n) ***			
Femme	18	36	
Homme	3	5	1
Traitement (n) ***			
B&R	20	36	
Titration	1	5	0,65
Ac Anti R-TSH à 1 an (n) ****			
Présent	9	25	
Absent	9	15	0,37

Tableau 4 : Analyses bivariées des facteurs associés à une prise de poids excessive à un an

*Test T de Student ; ** Test non paramétrique ; *** Test exact de Fisher ; **** Khi^2

Les résultats en analyses multivariées étaient concordants (tableau 5). Plus la perte de poids au diagnostic (P0 - P^f) est faible, plus elle est associée à une reprise pondérale excessive à un an. La modalité de traitement n'a pas été incluse en raison de l'effectif trop limité des patients sous titration.

	p selon Khi²	OR (IC 95%)
Pourcentage de perte de poids au diagnostic	0,02	1,15 (1,02 ; 1,30)
Âge	0,28	1,02 (0,98 ; 1,07)
Femme	0,97	1,04 (0,14 ; 7,44)
Anti R-TSH présent à 1 an	0,49	0,65 (0,19 ; 2.25)

Tableau 5 : Analyses multivariées des facteurs associés à une prise de poids excessive à un an

3.4.2 Analyse des sous-populations

3.4.2.1 Sous-population « Block & Replace »

Les résultats de cette sous-population comprenant 56 cas étaient similaires à ceux de l'échantillon global. Vingt patients (36%, IC95% [0.23 ; 0.49]) avaient une reprise pondérale excessive à un an de traitement par ATS de la maladie de Basedow (tableau 8 et 9 en annexe).

En analyses bivariées (-5.3⁺ kg vs -9.2 kg ; p 0.03) comme en multivariées (p 0.04, OR95% 1.14 [1.01 ; 1.28]), seule une plus faible perte de poids moyenne au diagnostic était associée à une reprise pondérale excessive à un an.

3.4.2.2. Sous-population « Femmes »

Sur les 54 femmes, 18 (33%, IC95% [0.20 ; 0.46]) avaient une reprise pondérale excessive à un an de traitement par ATS de la maladie de Basedow (tableau 10 et 11 en annexe).

Une plus faible perte de poids moyenne au diagnostic était associée à une reprise pondérale excessive à un an en analyse bivariée (-4.9⁺ kg vs -10.2 kg ; p<0,01) comme en multivariée (p 0.02, OR95% 1,19 [1,03 ; 1,38]).

L'âge plus élevé au diagnostic (50.3 ans vs 44.1 ans) était associé à une reprise pondérale excessive en analyse multivariée (p 0.03 ; OR95% 1.07 [1.01 ; 1,13]).

3.4.2.3 Sous-groupe « Femmes traitées par Block & Replace »

Quarante-neuf femmes étaient traitées par B&R, 17 (35%, IC95 [0.22 ; 0.48]) avaient une reprise pondérale excessive à un an de traitement par ATS de la maladie de Basedow (tableau 12 et 13 en annexe).

Une plus faible perte de poids moyenne au diagnostic était associée à une reprise pondérale excessive à un an en analyse bivariée (-5.1+ kg vs -9.6 kg ; p 0.02) comme en multivariée (0.02, OR95% 1.19 [1.03 ; 1.38]).

L'âge plus élevé au diagnostic était associé à une reprise pondérale excessive à un an en analyse bivariée (51.9 ans vs 43.5 ans ; p 0.04) et multivariée (p 0,02 OR95% 1.08 [1.01 ; 1.14]).

Les anticorps anti R-TSH présents à un an étaient associés à l'absence de reprise pondérale excessive en analyse multivariée (p 0.04, OR95% 0.18 [0.03 ; 0.93]).

4 Discussion

4.1 Reprise pondérale

La maladie de Basedow est associée à une prise de poids à un an de traitement médical par rapport au poids de forme rapporté antérieur à la maladie chez un tiers des patients de notre échantillon (34 % IC95 % [0,22 ; 0,46]). Cela signifie qu'un tiers des patients a pris plus de poids avec le traitement qu'il n'en a perdu avec la maladie. Il s'agit donc d'une reprise pondérale excessive pour un nombre non négligeable de patients. Pourtant, la reprise pondérale de l'échantillon globale n'est que de 1.5kg. L'écart type de 5.5 kg met en évidence une importante variabilité inter patients. Pour mieux identifier ces patients ayant une reprise pondérale excessive, des facteurs associés ont été identifiés.

4.2 Facteurs associés

4.2.1 Faible perte de poids au diagnostic

Le principal facteur associé constaté est la faible perte de poids au diagnostic, <4.5 % du poids de forme rapporté dans le groupe prise de poids excessive à un an. Ce résultat est contradictoire avec l'étude de Dale et al.³² car dans leur étude la perte de poids au diagnostic était associée à une prise de poids en valeur absolue plus importante sous traitement que lorsque le poids était stable ou augmenté au diagnostic. Cependant, la reprise de poids plus importante n'est pas forcément excessive si le poids final ne dépasse pas le poids de forme.

L'étude de la modification des apports caloriques et de l'activité physique des patients atteints de maladie de Basedow sont des pistes pour comprendre cette association.

4.2.1.1 Apports caloriques et hyperthyroïdie

Abid et AL.³⁸ ont observé une augmentation des apports caloriques en hyperthyroïdie par rapport à l'euthyroïdie à 48 kCal/kg/j alors qu'il faudrait au moins 60 kCal/kg/j pour ne pas perdre de poids.²⁷⁻²⁸ 65 % des patients déclarent avoir une hyperphagie mais, on retrouve aussi une anorexie dans 9 % des cas.⁷ La capacité à augmenter ses apports caloriques est probablement différente d'un individu à l'autre avec des patients que l'on pourrait qualifier de « gros mangeurs ». Ces derniers perdraient moins de poids mais en reprendraient plus que les autres. Notre hypothèse est que le rétablissement de l'euthyroïdie n'amène pas forcément le rétablissement d'apports caloriques adaptés, expliquant une reprise pondérale variable selon les patients et, dans certains cas, une reprise pondérale excessive par maintien d'apports caloriques supérieurs aux besoins en euthyroïdie.

Pour comprendre comment se met en place l'augmentation des apports caloriques en hyperthyroïdie, nous nous sommes intéressés aux variations des hormones orexigènes et anorexigènes.

La ghréline est la principale hormone orexigène connue. Elle est produite par l'estomac et sa concentration sanguine augmente avant les repas.³⁹ Afin de compenser la baisse de rendement énergétique en hyperthyroïdie, on s'attendrait à une élévation de la concentration sanguine de ghréline en hyperthyroïdie mais celui-ci est stable ou abaissé.⁴⁰ Cependant, la ghréline acylée, sa forme active, serait plus élevée.⁴¹ L'acylation de la ghréline par la Ghrelin-O-Acyltransférase pourrait être suractivée par l'action des hormones thyroïdiennes, pouvant expliquer ces valeurs normales ou basses de ghréline.

La leptine est la principale hormone anorexigène. Produite par les adipocytes, elle reflète le niveau global des réserves énergétiques. Une valeur abaissée ou stable est donc attendue en hyperthyroïdie selon l'importance de la perte de masse grasse. Cependant, Chng et al.³⁷ et Röjdmarm et al.⁴⁰ retrouvent des valeurs de leptine stables, tandis que Dutta P et al.³¹ et Zimmermann et al.⁴² retrouvent des valeurs de leptine élevées en hyperthyroïdie.

L'insuline a également un effet anorexigène. Sa concentration sanguine n'est pas différente en hyperthyroïdie mais la glycémie, plus élevée, pourrait être le reflet d'une insulino-résistance.⁴⁰⁻⁴¹ L'adiponectine, autre hormone produite par les adipocytes, est connue pour son rôle dans l'insulino-sensibilité.⁴³ Elle augmente la sensibilité à l'insuline et son pouvoir anorexigène. On s'attendrait à une concentration d'adiponectine abaissée en hyperthyroïdie du fait de la perte de poids et de la diminution de sensibilité à l'insuline. Cependant, Dutta P et al.⁴¹ retrouvent des valeurs d'adiponectine stable, tandis qu'elles sont abaissées pour Chng et al.³⁷, ce qui est d'autant plus étonnant car ces derniers ne constatent pourtant pas de modification de la glycémie, de la concentration sanguine d'insuline ou de la masse grasse.

Le mécanisme de l'augmentation des apports caloriques au diagnostic de la maladie de Basedow ne semble donc pas trouver de réponse dans l'étude des différentes hormones sus cités étant donné qu'on ne retrouve pas d'augmentation franche des concentrations des hormones orexigènes, ni de diminution des concentrations des hormones anorexigènes.

Nous émettons l'hypothèse, d'une action orexigène centrale directe, des hormones thyroïdiennes au niveau de l'hypothalamus qui, pourrait expliquer l'augmentation des apports caloriques en hyperthyroïdies. Cependant, cela n'expliquerait pas la reprise pondérale excessive après normalisation de la concentration sanguine de T4L.

4.2.1.2 Activité physique et hyperthyroïdie

Si l'on veut être exhaustif dans l'exploration de la composition du poids perdu puis repris, il faut aussi prendre en compte l'activité physique pour analyser la DEG et pas uniquement la DER. Il est évident que la DEG est augmentée au diagnostic et il serait intéressant de savoir si les patients réduisent spontanément leur activité physique avant le diagnostic et la reprennent ou pas après la mise en place du traitement. Cette réduction d'activité physique favoriserait la perte de masse maigre constatée au diagnostic⁴⁰⁻⁴¹ et, si elle persiste, la prise de masse grasse avec le traitement.

4.2.2 L'âge

L'âge, comme facteur associé à une reprise pondérale excessive après un an de traitement par ATS dans le cadre d'une maladie de Basedow n'est retrouvé que dans les sous-populations de femmes et de femmes traitées par B&R, plus homogènes que la population globale.

Une interaction avec les modifications hormonales de la ménopause pourrait expliquer ce phénomène. Une comparaison entre un groupe de femmes ménopausées et non ménopausées serait nécessaire pour explorer cette piste.

4.2.3 Anticorps Anti R-TSH

Les Ac anti R-TSH présents à un an ne sont pas associés à une reprise pondérale excessive à un an. Ils sont même associés à une absence de reprise pondérale excessive à un an dans le sous-groupe des femmes traitées par B&R en analyse multivariée.

Il n'y a pas de raison de penser que ces anticorps ont une action différente selon le sexe ou le traitement. Cette association n'est d'ailleurs pas retrouvée dans la sous-population Block & Replace ni dans celle des femmes. Nous retiendrons surtout que ces femmes traitées par B&R ont une maladie de Basedow encore active. Le poids comme le bilan hormonal peuvent ne pas être stabilisés. Intégrer l'évolution précise du bilan thyroïdien, c'est-à-dire les variations de la T4L et de la TSH en relevant les périodes en hypo, hyper ou euthyroïdie, dans cette analyse aurait peut-être pu permettre de mieux comprendre ce résultat. En effet, sur le plan physiopathologique, aucun élément ne permet de penser que les Ac anti R TSH puissent avoir une action directe sur les variations pondérales.

4.2.4 Modalités de traitement

Il n'y a pas de différence significative sur le poids à un an selon la modalité de traitement.

Une comparaison avec un nombre plus élevé de patients dans le bras titration serait nécessaire afin de conforter ce résultat.

4.2.5 Sexe

Dans notre étude, ni le sexe féminin, ni le sexe masculin n'était associé à une reprise pondérale excessive à un an de traitement par ATS de la maladie de Basedow.

Ariza et al.³⁵ retrouvent pourtant, une reprise pondérale plus importante chez les hommes, tandis que pour De La Rosa et al.³⁴, ce sont les femmes qui reprennent le plus de poids. Dans notre échantillon, la proportion d'hommes (13%) était représentative de la population générale (15%)⁵ mais de ce fait assez

faible, ce qui n'est pas suffisant pour mettre en évidence une différence significative selon le sexe. A l'inverse, dans les deux études sus cités bien que l'effectif d'homme soit plus important on ne peut pas exclure qu'une fluctuation d'échantillonnage soit responsable des différences observées. Un plus grand échantillon serait nécessaire afin de confirmer ou infirmer ces données.

4.2.6 Autres facteurs

Les autres paramètres pouvant être associés à une reprise pondérale excessive à prendre en compte sont l'évolution du bilan thyroïdien, notamment un passage en hypothyroïdie, l'indice de masse corporelle (IMC) avant la maladie de Basedow et le tabagisme. Ces données n'étaient pas disponibles dans notre étude rétrospective.

4.3 Limites de l'étude

4.3.1 Echantillon de la population

Les patients de plus de 75 ans n'étaient pas inclus car ce sont souvent des patients polypathologiques avec plusieurs facteurs pouvant influencer le poids. De même, les mineurs n'ont pas été inclus car il n'est pas possible de distinguer la prise de poids liée à la maladie de celle liée à la croissance.

Les récurrences précoces de maladie de Basedow n'étaient pas incluses car les patients peuvent ne pas avoir stabilisé leur poids entre deux poussées. L'interprétation du poids antérieur à la maladie aurait pu être faussée.

4.3.2 Hétérogénéité de l'échantillon

Notre échantillon comprend 62 cas, dont 87% de femmes, ce qui est proche de la proportion de femmes atteints de la maladie de Basedow selon les études épidémiologiques.⁵ Plusieurs facteurs associés ne sont retrouvés que dans les sous-populations, notamment celles ne comprenant que les femmes, pour l'âge et la présence des Ac anti R-TSH à un an.

De même, 90% des patients étaient traités par B&R et, la modalité de traitement, n'a pas été incluse dans toutes les analyses, en raison de son faible effectif dans le bras titration (10%).

L'influence du sexe et de la modalité de traitement sont peut-être masqués par l'hétérogénéité de l'échantillon globale. Un échantillon avec un effectif plus important d'hommes et de patients traités par titration est nécessaire pour le confirmer.

4.3.3 Poids de forme rapporté

Le poids de forme rapporté a tendance à être sous-évalué comme l'ont observé Gorber et al.⁴⁴ dans leur revue systématique de 2007. Les 56 études analysées retrouvent principalement un poids déclaratif sous-estimé de quelques centaines de grammes à quelques kilos avec une forte variabilité inter-patient et un large intervalle de confiance. Les personnes obèses sous-estiment plus leur poids que les non obèses. Les personnes dont l'IMC est $<20 \text{ kg/m}^2$ ont au contraire tendance à le surestimer. Plus récemment, Olfert et al.⁴⁵ ont montré que trois quarts des jeunes américains déclaraient un poids à $\pm 2,3 \text{ kg}$ du poids mesuré. Maukonen et al.⁴⁶ dans une revue de la littérature de 60 articles publiés entre 2006

et 2017 retrouvent cette tendance générale à la sous-estimation du poids rapporté de 0,1 à 2,3 kg en moyenne.

Dans notre étude, le poids est considéré stable pour des variations <5% du poids de forme rapporté pour limiter ce biais déclaratif. Un seuil en pourcentage du poids de forme, plutôt qu'une valeur fixe, prend en compte la sous-estimation plus importante chez les obèses. Le seuil de 5% correspond à un peu plus de 3 kg du poids de forme moyen quel que soit le groupe et est supérieur aux 2,3 kg retrouvés dans la littérature. Il permet de ne prendre en compte que des variations de poids potentiellement significatives d'un point de vue clinique.

D'ailleurs, à l'échelle de l'échantillon globale, la prise de poids moyenne n'est que de 1.5 kg ou 2.3% soit en dessous de la marge d'erreur du poids de forme rapporté et non significatif d'un point de vue clinique.

A l'échelle individuelle en revanche, 1 patient sur 3 dans notre étude a une prise de poids à un an par rapport au poids avant la maladie de 6.8 kg (10,6 %) en moyenne soit largement supérieur à la marge d'erreur moyenne de 2.3 kg et cliniquement significative. C'est pourquoi il est pertinent d'identifier la proportion de patients dont la reprise de poids est excessive plutôt que d'observer l'évolution du poids moyen de l'échantillon globale. Notre étude n'aurait pas retrouvé une reprise pondérale excessive si on avait comparé la moyenne de l'échantillon globale.

4.4 Perspective

Ces résultats ont été obtenus après seulement un an de traitement alors que la plupart des patients ne sont pas encore guéris et sont encore traités. Une évaluation à la fin du traitement serait intéressante pour confirmer cette tendance.

De plus, si on considère que la population générale a tendance à prendre du poids avec le temps (0,2 à 0,5 kg/an⁴⁷⁻⁴⁸), on peut se demander si la reprise pondérale excessive post maladie de Basedow reste significative à long terme et quelles en sont les conséquences. Brandt et al.⁴⁹ ont par exemple constaté dans une revue de la littérature un risque relatif de mortalité cardio-vasculaire de 13 % après une hyperthyroïdie. De par sa méthodologie cette étude n'a pas pu expliquer les mécanismes physiologiques liant hyperthyroïdie et mortalité cardio-vasculaire. L'excès de poids secondaire au traitement de la maladie de Basedow et ses complications sont une voie à explorer. En plus d'une évaluation en fin de traitement, une surveillance à long terme post traitement avec un groupe témoin serait une piste de recherche intéressante.

4.5 En pratique

Bien que des études complémentaires soient nécessaires, nous pouvons déjà apporter des réponses plus précises à nos patients atteints de la maladie de Basedow sur l'évolution de leur poids à un an de traitement médical. Ainsi, nous proposons la démarche suivante :

IMC avant la maladie	Perte de poids au diagnostic > 5 %	Perte de poids au diagnostic < 5 %
< 20	Pas de démarche particulière	Pas de démarche particulière
20 – 24,9	Pas de démarche particulière	Conseil diététique minimal
25 – 29,9	Conseil diététique minimal ou consultation spécialisée si patient demandeur	Consultation spécialisée
> 30	Consultation spécialisée	Consultation spécialisée

Tableau 6 : Conduite à tenir en fonction de l'IMC avant la maladie

Le conseil diététique minimal correspond aux recommandations pour la population générale, c'est à dire des conseils simples sur l'alimentation équilibrée et l'activité physique régulière qui peuvent être délivrés au cours de la consultation classique.

La consultation spécialisée est une consultation dédiée à la prévention de la reprise pondérale excessive avec un diététicien ou un nutritionniste.

5 Conclusion

La maladie de Basedow est associée à une reprise pondérale excessive à un an chez 34 % des patients traités par ATS. Le principal facteur associé est une perte de poids au diagnostic inférieur à 4.5 % du poids de forme avant la maladie.

Afin de confirmer nos résultats et de mieux comprendre les mécanismes, il faudra réaliser une étude prospective incluant une calorimétrie et des relevés d'activités physiques et alimentaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. Elsevier. Siège de la glande thyroïde et structures voisines. Elsevier Connect. Disponible sur : <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/ifsiiinfirmier/siege-de-la-glande-thyroide-et-structures-voisines>
2. Häggström M. Medical gallery of Mikael Häggström 2014. WikiJournal of Medicine. 2014;1(2):8.
3. SFEndocrino. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article/820/poly2016-item-240-ndash-ue-8-hyperthyroidie>
4. [Polycopié des enseignants en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques \(3ème Edition, 2016\)](#)
5. Wémeau J, Klein M, Sadoul J-L, Briet C, Vélayoudom-Céphise F-L. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. Annales d'Endocrinologie. déc 2018;79(6):599-607.
6. Weetman AP. Graves' Disease 1835–2002. Hormone Research in Paediatrics. 2003;59(1):114-8.
7. Chanson Ph, Young J. Inter Med 2002 , Endocrinologie
8. Goichot B, Caron P, Landron F, Bouée S. Clinical presentation of hyperthyroidism in a large representative sample of outpatients in France: relationships with age, aetiology and hormonal parameters. Clinical Endocrinology. 2016;84(3):445-51.
9. Leray B, Imbert P, Thouvenin D, Boutault F, Caron P. Prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une orbitopathie dysthyroïdienne : une affection multidisciplinaire. Journal Français d'Ophtalmologie. déc 2013;36(10):874-85.
10. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. Longo DL, éditeur. New England Journal of Medicine. 20 oct 2016;375(16):1552-65.
11. Goichot B, Leenhardt L, Massart C, Raverot V, Tramalloni J, Iraqi H. Diagnostic procedure in suspected Graves' disease. Annales d'Endocrinologie. déc 2018;79(6):608-17.

12. Corvilain B, Hamy A, Brunaud L, Borson-Chazot F, Orgiazzi J, Bensalem Hachmi L, et al. Treatment of adult Graves' disease. *Annales d'Endocrinologie*. déc 2018;79(6):618-35.
13. Ljunggren J-G, Törring O, Wallin G, Taube A, Tallstedt L, Hamberger B, et al. Quality of Life Aspects and Costs in Treatment of Graves' Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs, Surgery, or Radioiodine: Results from a Prospective, Randomized Study. *Thyroid*. août 1998;8(8):6539.
14. Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology*. oct 2005;153(4):48998.
15. Vaidya B, Wright A, Shuttleworth J, Donohoe M, Warren R, Brooke A, et al. Block & replace regime versus titration regime of antithyroid drugs for the treatment of Graves' disease: a retrospective observational study. *Clinical Endocrinology*. oct 2014;81(4):6103.
16. Feroci F, Rettori M, Borrelli A, Coppola A, Castagnoli A, Perigli G, et al. A systematic review and meta-analysis of total thyroidectomy versus bilateral subtotal thyroidectomy for Graves' disease. *Surgery*. mars 2014;155(3):52940.
17. Weetman AP. Radioiodine treatment for benign thyroid diseases. *Clinical Endocrinology*. 2007;66(6):75764.
18. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the Course of Mild Graves' Orbitopathy. *New England Journal of Medicine*. 19 mai 2011;364(20):1920-31.
19. Drui D, Du Pasquier Fediaevski L, Vignal Clermont C, Daumerie C. Graves' orbitopathy: Diagnosis and treatment. *Annales d'Endocrinologie*. déc 2018;79(6):65664.
20. Mourits MP, van Kempden Harteveld ML, García MBG, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *The Lancet*. avr 2000;355(9214):15059.

21. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, et al. Efficacy of B-Cell Targeted Therapy With Rituximab in Patients With Active Moderate to Severe Graves' Orbitopathy: A Randomized Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. févr 2015;100(2):42231.
22. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized Controlled Trial of Rituximab in Patients With Graves' Orbitopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology ; Metabolism*. févr 2015;100(2):43241.
23. Définitions : métabolisme - Dictionnaire de français Larousse. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/m%C3%A9tabolisme/50809?q=metabolisme#50700>
24. Bianco AC, Maia AL, da Silva WS, Christoffolete MA. Adaptive Activation of Thyroid Hormone and Energy Expenditure. *Bioscience Reports*. 8 juin 2005;25(3-4):191-208.
25. Danforth E, Horton ES, O'Connell M, Sims EA, Burger AG, Ingbar SH, et al. Dietary-induced alterations in thyroid hormone metabolism during overnutrition. *Journal of Clinical Investigation*. 1 nov 1979;64(5):1336-47.
26. Kim B. Thyroid Hormone as a Determinant of Energy Expenditure and the Basal Metabolic Rate. *Thyroid*. févr 2008;18(2):141-4.
27. Boothby WM. THE TOTAL AND THE NITROGENOUS METABOLISM IN EXOPHTHALMIC GOITER. *JAMA*. 8 sept 1923;81(10):795.
28. Sato T. Carbohydrate Metabolism in Thyrotoxicosis, Special Reference to Its Relation to Calorie with Intake. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 1982; 136:343-348
29. Kyriacou A, Kyriacou A, Makris KC, Syed AA, Perros P. Weight gain following treatment of hyperthyroidism—A forgotten tale. *Clinical Obesity*. oct 2019 ; 9(5). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cob.12328>
30. Hoogwerf BJ, Nuttall FQ. Long-term weight regulation in treated hyperthyroid and hypothyroid subjects. *The American Journal of Medicine*. juin 1984;76(6):963-70.
31. Jansson S, Berg G, Lindstedt G, Michanek A, Nystrom E. Overweight--a common problem among women treated for hyperthyroidism. *Postgraduate Medical Journal*. 1 févr 1993;69(808):107-11.

32. Dale J, Daykin J, Holder R, Sheppard MC, Franklyn JA. Weight gain following treatment of hyperthyroidism. *Clinical Endocrinology*. 2001;55(2):233-9.
33. F.W. Gibb, N.N. Zammit, G.J. Beckett, M.W.J. Strachan. Predictors of treatment failure, incipient hypothyroidism, and weight gain following radioiodine therapy for Graves' thyrotoxicosis. *Journal of Endocrinological Investigation*. oct 2013. Disponible sur: <http://doi.org/10.3275/8949>
34. de la Rosa RE, Hennesey JV, Tucci JR. A longitudinal study of changes in body mass index and total body composition after radioiodine treatment for thyrotoxicosis. *Thyroid*. 1997;7:401-405.
35. Ariza M, Loken W, Pearce E, Safer J. Male sex, African American race or ethnicity, and triiodothyronine levels at diagnosis predict weight gain after antithyroid medication and radioiodine therapy for hyperthyroidism. *Endocr Pract*. 2010;16:609-616.
36. Klieverik LP, Kalsbeek A, Ackermans MT, Sauerwein HP, Wiersinga WM, Fliers E. Energy Homeostasis and Body Weight before and after Cessation of Block and Replacement Therapy in Euthyroid Patients with Graves' Disease. *International Journal of Endocrinology*. 2011;2011:1-7.
37. Chng C-L, Lim AYY, Tan HC, Kovalik J-P, Tham KW, Bee YM, et al. Physiological and Metabolic Changes During the Transition from Hyperthyroidism to Euthyroidism in Graves' Disease. *Thyroid*. oct 2016;26(10):1422-30.
38. Abid M, Billington CJ, Nuttall FQ. Thyroid Function and Energy Intake During Weight Gain Following Treatment of Hyperthyroidism. *Journal of the American College of Nutrition*. avr 1999;18(2):189-93.
39. Labarthe A, Tolle V. La ghréline : une hormone gastrique impliquée dans la régulation de la croissance et de l'appétit. *Biologie Aujourd'hui*. 2016;210(4):237-57.
40. Röjdmark S, Calissendorff J, Danielsson O, Brismar K. Hunger–Satiety Signals in Patients with Graves' Thyrotoxicosis Before, During, and After Long-Term Pharmacological Treatment. *Endocrine*. 2005;27(1):055-62.

41. Dutta P, Bhansali A, Walia R, Khandelwal N, Das S, Masoodi SR. Weight homeostasis & its modulators in hyperthyroidism before & after treatment with carbimazole. *Indian J Med Res.* août 2012;136(2):242-8.
42. Zimmermann-Belsing T, Dreyer M, Holst JJ, Feldt-Rasmussen U. The relationship between the serum leptin concentrations of thyrotoxic patients during treatment and their total fat mass is different from that of normal subjects. *Clinical Endocrinology.* 1998;49(5):589-95.
43. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. In: Pollock DM, éditeur. *Comprehensive Physiology.* Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2018. p. 1031-63. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.c170046>
44. Gorber SC, Tremblay M, Moher D, Gorber B. A comparison of direct vs. self-report measures for assessing height, weight and body mass index: a systematic review. *Obesity Reviews.* 2007;8(4):307-26.
45. Olfert M, Barr M, Charlier C, Famodu O, Zhou W, Mathews A, et al. Self-Reported vs. Measured Height, Weight, and BMI in Young Adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 11 oct 2018;15(10):2216.
46. Maukonen M, Männistö S, Tolonen H. A comparison of measured versus self-reported anthropometrics for assessing obesity in adults: a literature review. *Scandinavian Journal of Public Health.* juill 2018;46(5):565-79.
47. Ball K, Crawford D, Ireland P, Hodge A. Patterns and demographic predictors of 5-year weight change in a multi-ethnic cohort of men and women in Australia. *Public Health Nutrition.* juin 2003;6(3):269-80.
48. Obepi Roche, Recherche Médicale, Maladie Cardio Vasculaire - Roche.fr [Internet]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/fr/innovation-recherche-medicale/decouverte-scientifique-medicale/cardio-metabolisme/enquete-nationale-obepi-2012.html>
49. Brandt F, Green A, Hegedüs L, Brix TH. A critical review and meta-analysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality. *European Journal of Endocrinology.* oct 2011;165(4):491-7.

ANNEXE

Echantillon globale

	Prise de poids excessive n = 21 (34%)	Absence de prise de poids excessive n = 41 (66%)
P^f	63.9 (48 ; 103) [12.8]	66.9 (45 ; 105) [14.7]
P0	61 ⁺ (46 ; 93) [11.9]	60.2 (39 ; 95) [13]
P1	70.7 (53 ; 112) [14]	65.7 (40 ; 109) (14.3]
P0 - P^f	- 2.9 ⁺ (- 11 ; 3) [3.6] - 4.5%	- 6.7 (- 29 ; 1) [5.5] - 10%
P1 - P0	9.7 ⁺ (2 ; 21.5) [5.3] 15.9%	5.5 (- 3 ; 18) [4.5] 9.1%
P1 - P^f	6.8 (4 ; 15) [2.9] 10.6%	- 1.2 (- 19 ; 4) [4.4] - 1.8%

Tableau 7 : Variation pondérale moyenne en kg en fonction de la variation pondérale à un an

Analyses bivariées et multivariées des sous-populations

Sous-population « Block & Replace »

	Prise de poids excessive n = 20	Absence de prise de poids excessive n = 36	p
P0 - Pf (%) [*]	- 5,3 ⁺ (-19,3 ; 6,3)	- 9,2 (-25,9 ; 1,8)	0,03
Age (ans) ^{**}	48,7 (27 ; 71)	44,2 (21 ; 72)	0,23
Sexe (n)^{***}			
Femme	17	32	
Homme	3	4	0,69
Anti R-TSH à 1 an (n)^{****}			
Présent	9	22	
Absent	9	13	0,37

Tableau 8 : Analyses bivariées des facteurs associés à une reprise pondérale excessive à un an des patients traitées par B&R

*Test T de Student ; ** Test non paramétrique ; *** Test exact de Fisher ; **** Khi^2

	p selon Khi^2	OR (IC 95%)
Pourcentage de perte de poids au diagnostic	0,04	1,14 (1,01 ; 1,28)
Âge	0,23	1,03 (0,98 ; 1,07)
Femme	0,95	0,94 (0,11 ; 7,62)
Anti R-TSH présent à 1 an	0,43	0,60 (0,17 ; 2,15)

Tableau 9 : Analyses multivariées des facteurs associés à une reprise pondérale excessive à un an des patients traitées par B&R

Sous-population « Femmes »

	Prise de poids excessive n = 18	Absence de prise de poids excessive n = 36	p
P0 - Pf (%) [*]	- 4,2 ⁺ (-19,3 ; 6,3)	- 10,7 (-29,6 ; 1,8)	<0,01
Age (ans) ^{**}	50,3 (23 ; 71)	44,1 (21 ; 69)	0,12
Traitement (n) ^{***}			
B&R	17	32	
Titration	1	4	0,65
Anti R-TSH à 1 an (n) ^{****}			
Présent	7	24	
Abasent	9	12	0,12

Tableau 10 : Analyses bivariées des facteurs associés à une reprise pondérale excessive à un an chez les femmes

*Test T de Student ; ** Test non paramétrique ; *** Test exact de Fisher ; **** Khi²

	p selon Khi²	OR (IC 95%)
Pourcentage de perte de poids au diagnostic	<u>0,02</u>	<u>1,19 (1,03 ; 1,38)</u>
Âge	<u>0,03</u>	<u>1,07 (1,01 ; 1,13)</u>
Anti R-TSH présent à 1 an	0,07	0,24 (0,05 ; 1,11)

Tableau 11 : Analyses multivariées facteurs associés à une reprise pondérale excessive à un an chez les femmes

Sous-population « Femmes traitées par B&R »

	Prise de poids excessive n = 17	Absence de prise de poids excessive n = 32	p
P1 vs P ^f (%) [*]	- 5,1 ⁺ (-19,3 ; 6,3)	- 9,6 (-25,9 ; 1,8)	0,02
Age (ans) ^{**}	51,9 (27 ; 71)	43,5 (21 ; 69)	0,04
Anti R-TSH à 1 an (n) ^{****}			
Présent	7	22	
Absent	9	10	0,09

Tableau 12 : Analyses bivariées des facteurs associés à une reprise pondérale excessive à un an chez les femmes traitées par B&R

^{*} Test T de Student ; ^{**} Test non paramétrique ; ^{****} Khi^2

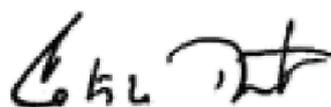
	p selon Khi^2	OR (IC 95%)
Pourcentage de perte de poids au diagnostic	<u>0,03</u>	<u>1,18 (1,01 ; 1,37)</u>
Âge	<u>0,02</u>	<u>1,08 (1,01 ; 1,14)</u>
Anti R-TSH présent à 1 an	<u>0,04</u>	<u>0,18 (0,03 ; 0,93)</u>

Tableau 13 : Analyses multivariées facteurs associés à une reprise pondérale excessive à un an chez les femmes traitées par B&R

Vu, le Directeur de Thèse



**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**



NGANGA-BILECKOT Bienvenu

67 pages – 13 tableaux – 5 figures

Résumé :

Introduction : La maladie de Basedow est associée à des variations pondérales. Une perte de poids est généralement constatée au diagnostic dans le contexte d'hyperthyroïdie. La reprise pondérale sous traitement est variable selon les patients. L'objectif de cette étude est d'identifier la proportion de patients dont la reprise pondérale est excessive à un an de traitement médical de la maladie de Basedow et les facteurs qui y sont associés.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective menée au CHU de TOURS incluant des patients de 18 à 75 ans suivis pour une maladie de Basedow. La reprise pondérale à un an de traitement par antithyroïdien de synthèse (ATS) était jugée excessive si le poids à 1 an était supérieur au poids de forme d'au moins 5%.

Résultats : 62 patients ont été inclus. Vingt et un patients (34%, IC95 [0,22 ; 0,46]) avaient une reprise pondérale excessive à un an d'en moyenne 10,6% (6,8 kg) de plus que le poids de forme rapporté avant la maladie. La reprise pondérale excessive était associée à une perte de poids moyenne au diagnostic (4.5 %) significativement ($p < 0,01$) plus faible que dans le reste de l'échantillon (9.8%).

Conclusion : A un an de traitement par ATS de la maladie de Basedow, une reprise pondérale excessive est observée chez 34 % des patients. Le principal facteur associé à cette reprise pondérale excessive est une faible variation pondérale constatée au diagnostic.

Mots clés : Maladie de Basedow, hyperthyroïdie, poids, anticorps anti-récepteur de la TSH, antithyroïdien de synthèse, ATS

Jury :

Président du Jury : Professeur Pierre-Henri DUCLUZEAU
Directeur de thèse : Docteur Hélène CHAMPION
Membres du Jury : Professeur François MAILLOT
Professeur Maria SANTIAGO-RIBEIRO
Docteur Peggy PIERRE

Date de soutenance : 18/06/2020