

## CARACTERISTIQUES EPIDEMIO-CLINIQUES ET EVOLUTIVES DES DYSTHYROÏDIES AUTO-IMMUNES AU CENTRE NATIONAL HOSPITALIER UNIVERSITAIRE HUBERT KOUTOUGOU MAGA (CNHU-HKM) DE COTONOU.

### *Epidemiological, Clinical And Evolutionary Characteristics Of Autoimmune Dysthyroidism In The National University Center Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM) Of Cotonou.*

Comlan Jules Gninkoun<sup>1</sup>, Djenaba Sylla<sup>2</sup>, Muriel Amoussou<sup>1</sup>, Joseph Soglo Fanou<sup>1</sup>, Annelie Kerekou Hode<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou, Université d'Abomey-Calavi, Bénin ; <sup>2</sup>Service de médecine et d'endocrinologie de l'Hôpital du Mali, Bamako, Mali

**Auteur correspondant** : GNINKOUN Comlan Jules, mail : julesla67@yahoo.fr

#### RESUME

**Objectif** : Etudier les caractéristiques épidémiologiques cliniques et évolutives des dysthyroïdies auto-immunes dans le service d'endocrinologie diabétologie du CNHU-HKM. **Matériel et méthode d'étude** : Il s'agit d'une étude transversale descriptive et analytique ayant porté sur les patients reçus en consultation pour une pathologie thyroïdienne dans le service d'endocrinologie diabétologie sur une période de 10 ans. Ont été inclus les patients ayant au moins une TSH anormale et les anticorps anti-thyroïdiens positifs. **Résultats** : Sur la période d'étude, nous avons enregistré 2883 consultants, 347 avaient une pathologie thyroïdienne, dont 69 cas de dysthyroïdie auto-immune répartis en 54 cas de maladie de Basedow et 15 cas de maladie de Hashimoto. Les dysthyroïdies auto-immunes représentaient donc 2,39 % des consultations et 19,89% des thyroïdopathies. Les fréquences de la maladie de Basedow et de la maladie de Hashimoto étaient respectivement de 1,87% (54 cas) et 0,52% (15 cas) parmi les consultations. Les dysthyroïdies auto-immunes étaient plus fréquentes dans les tranches d'âge de 30 à 40 et 40 à 50 ans. Les manifestations les plus fréquentes de la maladie de Basedow étaient l'asthénie (94,4%), l'amaigrissement (87,0%) et la tachycardie (85,2%) . Quant à la maladie de Hashimoto les principales manifestations étaient représentées par une asthénie (86,66%), un goitre (66,6%) et une prise de poids (60%). Le titre initial élevé des anticorps anti R-TSH, l'hypothyroïdie iatrogène ont été retrouvés comme des facteurs associés au suivi prolongé de la maladie de Basedow au-delà de 18 mois. **Conclusion** : Les dysthyroïdies auto-immunes sont des affections fréquentes dominées par la maladie de Basedow. Leur évolution sous traitement est influencée par des facteurs cliniques, biologiques et échographiques. **Mots clés** : Dysthyroïdies auto-immunes, maladie de Basedow, maladie de Hashimoto, inobservance, rechute.

#### ABSTRACT

**Objective**: To study the epidemiological, clinical and evolutionary characteristics of autoimmune dysthyroidism in the endocrinology-diabetes department of the CNHU-HKM. **Material and method**: This was a descriptive and analytical cross-sectional study of patients seen for thyroid pathology in the endocrinology diabetes department over a 10-year period. Patients with at least one abnormal TSH and positive anti-thyroid antibodies were included. **Results**: Over the study period, we recorded 2883 consultants, 347 of them having thyroid diseases, including 69 cases of autoimmune dysthyroidism divided into 54 cases of Graves' disease and 15 cases of Hashimoto's disease. Autoimmune dysthyroidism represented 2.39% of consultations and 19.89% of thyroid disorders. Graves' disease and Hashimoto's disease accounted for 1.87% (54 cases) and 0.52% (15 cases) of consultations respectively. Autoimmune dysthyroidism was more frequent in the 30-40 and 40-50 age groups. The most frequent symptoms of Graves' disease were asthenia (94.4%), weight loss (87.0%) and tachycardia (85.2%). In Hashimoto's disease, the main symptoms were asthenia (86.66%), goiter (66.6%) and weight gain (60%). High initial R-TSH antibody levels and iatrogenic hypothyroidism were found to be factors associated with extended follow-up of Graves' disease beyond 18 months. **Conclusion**: Autoimmune dysthyroidism is a frequent condition, with Graves' disease predominating. Their evolution under therapy is influenced by clinical, biological and ultrasonographic factors. **Key words**: Autoimmune dysthyroidism, Graves' disease, Hashimoto's disease, non-adherence, recurrences

#### INTRODUCTION

Les dysthyroïdies auto-immunes (DAI), font partie des maladies auto-immunes spécifiques d'organes les plus fréquentes [1]. La maladie thyroïdienne auto-immune (MTAI) englobe un spectre de conditions allant de l'hypothyroïdie de la maladie de Hashimoto (MH) à l'hyperthyroïdie de Graves Basedow (MB) [2,3]. Elle affecte 1 à 5% de la population générale [4] et sa prévalence est plus importante chez la femme. La maladie de Basedow représente 50

à 80% des cas d'hyperthyroïdie [5, 6, 7], atteint son pic dans la quatrième décennie de la vie et est significativement plus fréquente chez la femme [8,9]. Elle se manifeste par des signes de thyrotoxicose et des signes spécifiques de la MB. Quant à la MH, son pic se situe entre 45 et 65 ans avec un sex ratio de 10:1 [10]. Les manifestations cliniques de la MH sont souvent en rapport avec le syndrome d'hypométabolisme et le myxoœdème.

Sur le plan thérapeutique, le traitement de la MB repose essentiellement sur les antithyroïdiens de synthèse et son évolution est généralement favorable permettant l'obtention d'une guérison ou tout au moins une rémission en 18 mois en moyenne [5]. Néanmoins dans notre pratique clinique, nombreux sont les patients adultes chez qui l'on poursuit la prescription des antithyroïdiens de synthèse au-delà de 3 ans voire 6 ans avec parfois des niveaux d'anticorps élevés. En ce qui concerne la maladie de Hashimoto, le traitement par la L-thyroxine permet l'obtention d'une euthyroïdie en 4 à 6 semaines [11], qu'il faudra maintenir à vie. Et il n'est pas aussi rare en pratique clinique d'observer la persistance de l'hypothyroïdie au-delà de 2 mois voire 4 à 6 mois. L'objectif de ce travail était donc de rechercher les facteurs associés à cette évolution particulière de ces deux dysthyroïdies auto-immunes dans notre population.

### PATIENTS ET METHODE

Il s'agissait d'une étude transversale, descriptive et analytique ayant porté sur les patients reçus en consultation pour une pathologie thyroïdienne dans le service d'endocrinologie et diabétologie du CNHU-HKM sur une période de 10 ans allant du 1<sup>er</sup> Janvier 2008 au 31 décembre 2017. Ont été inclus dans cette étude les patients présentant une dysthyroïdie (hyperthyroïdie ou hypothyroïdie) et ayant les anticorps anti récepteurs de la TSH (Ac anti R-TSH) positifs ou les anticorps anti thyroperoxydase (Ac anti TPO) positifs. La MB a été retenue devant les signes de thyrotoxicose tels que asthénie, amaigrissement, palpitations, tachycardie, diarrhée motrice, hypersudation, insomnie, tremblement fin des extrémités, hyper-réflexie, et les signes spécifiques comme un goitre vasculaire, une exophtalmie, un myxœdème prétilial et associés une TSH basse avec ou sans élévation des hormones thyroïdiennes libres et une positivité des Ac anti R-TSH. La MH a été retenue devant les signes en rapport avec une hypothyroïdie tels que asthénie, paresthésies, constipation, frilosité, prise de poids, bradycardie, myalgies, léthargie, infiltration cutanée, bouffissure du visage ; un goitre ; une TSH élevée avec ou sans baisse des hormones thyroïdiennes libres et les Ac anti-TPO positifs.

Les dosages hormonaux et immunologiques ont été réalisés dans le service de radioimmunodosage (SeRID). Les valeurs normales étaient de 0,2 à 4 µUI/l. Une TSH < 0,15 mUI/l correspondait à une hyperthyroïdie. L'hyperthyroïdie a été dite frustrée lorsque la FT4 est normale et patente si la FT4 était élevée. Une TSH > 5mUI/L correspondait à une hypothyroïdie. Elle a été

dite frustrée lorsque la FT4 est normale et patente lorsque la FT4 était basse.

Le dosage de la FT4 a été basé sur le principe des anticorps labiles. Les valeurs normales étaient de 11,5 à 24 pmol/l pour la FT4. Les seuils de positivité sont des valeurs supérieures respectivement à 80 pour les Ac anti TPO (VN < 60 UI/ml), 70 UI/ml pour les Ac anti Tg (VN < 30 UI/ml) et 1,5 pour les Ac anti R-TSH (VN < 1 UI/L).

L'échographie thyroïdienne couplée au doppler a permis d'apprécier le caractère vasculaire ou non de la thyroïde. Le goitre a été retenu pour un volume thyroïdien > 18 ml chez la femme et > 20 ml chez l'homme [12].

Concernant le traitement, dans la MB, deux schémas thérapeutiques ont été utilisés à savoir le schéma par titration des ATS et le schéma de dose bloquante d'ATS suivi d'adjonction de la L thyroxine. Pour la MH, le traitement a été fait par la L-thyroxine.

Dans la MB, une longue durée de suivi a été retenue si elle est supérieure à 18 mois et l'obtention de l'euthyroïdie a été affirmée par la normalisation de la FT4.

Les autres variables collectées étaient sociodémographiques et cliniques.

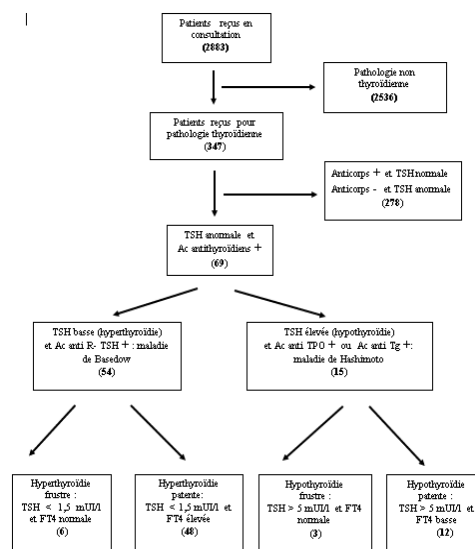


Figure 1 : Flux de sélection des patients

**Analyses statistiques :** Les données ont été saisies et analysées par le logiciel Epi-info version 3.5.1. Les tableaux et les graphiques ont été réalisés dans le logiciel Excel office 2010. Le test statistique chi carré de Pearson a été utilisé pour la comparaison des proportions. Tous les tests ont été interprétés avec un seuil de significativité de 5%. Les variables significatives ont été incluses dans un modèle de régression logistique binaire dont les variables dépendantes ont été la MB et la MH.

## RESULTATS

Sur la période d'étude, nous avons enregistré 2883 consultants, 347 avaient une pathologie thyroïdienne, dont 69 cas de dysthyroïdies auto-immunes comprenant 54 cas de MB et 15 cas de MH. Les DAI représentaient 2,39 % des consultants et 19,89% des thyroïdopathies. La fréquence de la MB était de 1,87% parmi les consultants et de 16,56% parmi les pathologies thyroïdiennes. Quant à la MH, elle représentait 0,52% des consultants et 4,32 % des thyroïdopathies.

**Caractéristiques générales de la population d'étude :** L'âge moyen des patients était de 39,95 ± 13,68 ans avec des extrêmes de 3 à et de 65 ans, il y avait 57 sujets de sexe féminin soit une fréquence de 82,6% et une sex-ratio de 0,21.

**Manifestations cliniques des dysthyroïdies :** Les signes dominants de la thyrotoxicose étaient l'asthénie, l'amaigrissement et la tachycardie retrouvés respectivement chez 51 (94,4%), 47 (87,0%) et 46 (85,2%) des patients. Les principaux signes spécifiques de la MB étaient le goitre vasculaire (59,2%) et l'exophtalmie (37,7%). Concernant la MH, les principales manifestations cliniques étaient représentées par l'asthénie (86,66%), un goitre (66,6%) et une prise de poids (60%). (Tableau I)

**Tableau I : Caractéristiques cliniques des dysthyroïdies auto immunes.**

	Effectif (n)	(%)
<b>Maladie de Basedow</b>		
<b>Signes de thyrotoxicose</b>		
Asthénie	51	<b>94,4</b>
Amaigrissement	47	<b>87,0</b>
Thermophobie	14	25,9
Hypersudation	33	61,1
Palpitations	41	75,9
Tremblements	22	40,7
Diarrhée	13	24,1
Nervosité	16	29,6
Tachycardie	46	<b>85,2</b>
Réflexes ostéo-tendineux vifs	25	46,3
Mains moites et chaudes	5	9,3
Polyurie	3	5,6
Insomnie	6	11,3
<b>Signes spécifiques</b>		
Goitre vasculaire	32	<b>59,2</b>
Exophtalmie	20	37,7
Myxoedème pré-tibial	4	7,5
<b>Maladie de Hashimoto</b>		
Asthénie	13	<b>86,66</b>
Frilosité	3	20,00
Prise de poids	9	<b>60,00</b>
Constipation	7	46,66
Infiltration cutanéomuqueuse	2	13,33
Bradycardie	4	26,66
Goitre	10	<b>66,66</b>
Bradycardie	4	26,66

**Signes biologiques et échographiques :** La valeur moyenne des Ac anti R-TSH était de 32,17 ± 27,19 UI/l avec des extrêmes de 1,53 à 660 UI/l. La fréquence des Ac anti TPO était de 37,03 % et celle des Ac anti Tg était de 25,93% chez les patients ayant la MB.

Sur le plan échographique, le volume thyroïdien moyen était de 45,39 ± 25,73 ml avec des extrêmes de 16 ml et de 104,50 ml dans la MB. Le volume thyroïdien moyen chez les femmes était de 44,81 ± 26,03 ml avec des extrêmes de 16 ml et 104,5 ml, celui des hommes était de 47,56 ± 25,81 ml avec des extrêmes de 22 ml et de 97,02 ml. Dans la MH, le volume thyroïdien moyen des patients était de 26,42 ± 10,93 ml avec des extrêmes de 5,5 à 44,67 ml.

**Facteurs influençant l'évolution des dysthyroïdies :** En analyse univariée, le sexe masculin, l'hyper-vascularisation échographique du goitre, et l'hypothyroïdie iatrogène étaient des facteurs associés à une longue durée de suivi dans la MB avec une différence significative. En analyse multivariée, le titre initial élevé des anticorps anti R-TSH, l'hypothyroïdie iatrogène ont été retrouvés comme étant des facteurs indépendants associés au suivi prolongé de la maladie de Basedow au-delà de 18 mois. (Tableau II)

**Tableau II : Étude des facteurs associés à une longue durée du suivi de la MB en analyse multivariée.**

	OR	IC [95%]	p
<b>Age</b>	0,152	[0,019-1,205]	0,07
< 40 ans			
≥ 40 ans			
<b>Sexe</b>	Non applicable	Non applicable	0,99
Masculin			
Féminin			
<b>Hypervascularisation échographique du goitre</b>	4,231	[0,347-51,57]	0,25
Non			
Oui			
<b>Volume thyroïdien</b>	0,411	[0,012-14,30]	0,62
< 25 ml			
≥ 25 ml			
<b>Titre initial des anticorps anti R-TSH</b>	<b>56,363</b>	<b>[2,828-1123,42]</b>	<b>0,008</b>
<5 U/l			
≥5 U/l			
<b>Hypothyroïdie iatrogène</b>	<b>85,854</b>	<b>[5,961-1236,42]</b>	<b>0,001</b>
Non			
Oui			
<b>Rupture traitement du</b>	0,061	[0,002-1,82]	0,107
Oui			
Non			

Concernant la MH, 60 % des patients étaient en euthyroïdie. Le délai moyen d'obtention de l'euthyroïdie était de 10,40 ± 14,57 mois avec des extrêmes de 2 mois à 50 mois. Parmi ces patients en euthyroïdie, 10% l'ont atteint dans

un délai inférieur à 2 mois, 40 % entre 2 et 4 mois et 50 % dans un délai de 4 mois et plus.

## DISCUSSION

La fréquence des dysthyroïdies auto immunes était élevée dans la tranche d'âge de 40 à 50 ans, confirmant que cette affection atteint son pic dans la quatrième décennie de la vie. L'âge moyen des patients ayant une dysthyroïdie auto immune était de  $39,95 \pm 13,68$  ans avec des extrêmes de 3 ans et de 65 ans. La MB est une affection qui se voit à tout âge. La prédominance féminine classique était observée avec une sex-ratio de 0,21. Ce constat est similaire à ce qui est décrit dans la littérature selon laquelle la sex-ratio est de 10 femmes pour 1 homme [7, 8,10]. Cette prédominance féminine pourrait s'expliquer par le rôle des œstrogènes dans l'immunité qui a été rapporté par plusieurs études par plusieurs études [13,14]. De plus, les perturbations de la vie génitale féminine telles que la grossesse, la ménopause et la prise de contraceptifs oraux sont reconnues comme des facteurs déclenchant des maladies thyroïdiennes auto immunes [14].

Dans la présente étude, la MB s'est manifestée principalement par l'asthénie dans 94,4% des cas, l'amaigrissement dans 87% des cas et la tachycardie dans 85,2 % des cas. Plusieurs auteurs ont également rapporté ces signes comme étant les plus fréquents [15-17].

Parmi les patients ayant une maladie de Hashimoto, 80% présentaient une hypothyroïdie patente et 20%, une hypothyroïdie frustrée. Cette présentation clinique témoignerait de l'évolution insidieuse de la maladie expliquant le recours tardif en consultation endocrinologique. Selon G. Chagchoub et al. la MH s'exprime le plus souvent par une hypothyroïdie dans 69,9% des cas et par une hyperthyroïdie transitoire associée à un goitre dans 22,7% des cas [10]. Les auto-anticorps antithyroïdiens sont présents à des taux variables dans les MTAI.

Par ailleurs, parmi les 54 patients ayant la MB, trois sur dix (31,48%) étaient suivis sur une durée inférieure à 18 mois avec de nombreux cas perdus de vue. Sept patients sur dix (68,51%) avaient une durée de suivi au-delà de 18 mois. Notre étude a retrouvé que le sexe masculin était statistiquement associé à une durée prolongée de la maladie de Basedow. Liu L. et al [18] en 2017 avaient fait le même constat dans un travail portant sur le traitement médical de la maladie de Basedow et les facteurs de récurrence. La justification de ce constat apportée par ces auteurs est que les patients de sexe masculin avaient un goitre plus volumineux, ce qui était aussi le cas dans la présente étude. De plus, des antécédents de thyroïdopathie ou de maladies auto-immunes non thyroïdiennes ont été plus fréquemment retrouvés chez les patients basedowiens de sexe masculin. Dans ce travail, l'âge n'a pas

été associé à un suivi prolongé de la MB. Xanders V. Georges et al [19] avaient retrouvé par contre une association entre un jeune âge (<40 ans) et une durée prolongée de traitement de la MB. Dans une méta analyse portant sur la MB réalisée par Bai [20], le même constat a été fait. Cette absence d'association dans notre étude pourrait être expliquée par la faible taille de notre échantillon. L'hyper-vascularisation échographique du goitre était significativement associée à une évolution prolongée de la MB dans notre série. Jacques Orgiazzi et Anne-Marie Madec [21] en 2002 dans leur étude portant sur la réduction du risque de rechute après arrêt du traitement médical de la MB avait rapporté des résultats similaires. En effet, cette hyper-vascularisation traduirait l'intensité de l'activité du processus inflammatoire d'origine auto immune. Il en est de même pour le niveau élevé des anticorps anti R-TSH observé dans ce travail. Le niveau initial élevé des anticorps retrouvé comme facteur indépendant associé au suivi prolongé dans la MB au-delà de 18 mois a été également rapporté par Xander V. Gos [19] et al en 2016 ayant porté sur les facteurs prédictifs de rechute avant le traitement par les ATS chez des patients ayant la MB avec une p-value de 0,02. De plus, de nombreuses études [20,21] ont prouvé ces dernières années, qu'avec l'amélioration des techniques de dosage, les Ac anti-RTSH ont été reconnus comme un facteur prédictif utile pour l'issue du traitement par les ATS. Les patients présentant des taux d'Ac anti-RTSH plus élevés au moment du diagnostic de la MB présentent un risque de récurrence plus élevé, ce qui allonge la durée du traitement.

Concernant la maladie de Hashimoto, le délai moyen d'obtention de l'euthyroïdie était de  $10,40 \pm 14,57$  mois avec des extrêmes de 2 à 50 mois. Parmi ces patients en euthyroïdie, 50 % dans un délai supérieur à 4 mois. Vu la faible taille de l'échantillon des patients ayant la MH, les facteurs associés à une durée prolongée d'obtention de l'euthyroïdie n'ont pas pu être étudiés. Gisah Amaral de Carvalho et al [22], en 2018 dans leur travail portant sur les 'pièges de la substitution hormonale de l'hypothyroïdie centrale et primaire des adultes' ont décrit que l'euthyroïdie est souvent atteinte en 4 à 6 semaines. Plusieurs facteurs pourraient expliquer cette situation. Une mauvaise observance attribuée aux inconvénients imposés par la thérapie : la nécessité de prendre le médicament quotidiennement, à jeun, environ 30 minutes avant le repas constituent la cause la plus fréquente de l'absence de réponse à la thérapie par la L-thyroxine. D'autres facteurs tels que le syndrome de malabsorption intestinale et l'utilisation concomitante de médicaments qui interfèrent avec le profil pharmacocinétique de la L-thyroxine, non explorés dans notre travail

contribuent également à cette évolution particulière de la MH [22,23]. Une autre cause non négligeable est la rupture du médicament dans les pharmacies particulièrement dans notre contexte.

## CONCLUSION

Les dysthyroïdies auto-immunes sont des affections fréquentes dominées par la maladie de Basedow. Les manifestations cliniques restent classiques. Leur évolution sous traitement est influencée par des facteurs cliniques, biologiques et échographiques. D'autres études prospectives avec des échantillons plus représentatifs sont nécessaires afin de mieux apprécier ces facteurs.

## REFERENCES

1. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Frontiers in Immunology* 2017. 8:521.
2. Grigoris Effraïmidis and Wilmar M Wiersingav. Autoimmune thyroid disease: old and new players. *European Journal of Endocrinology* 2014.170: 241-252.
3. Rodondi M, Pirali B, Lodigiani S, Bray S, Chytiris S, Balzano S, Magri F Chiovato L. The post-partum period and the onset of Graves' disease: an overestimated risk factor. *European Journal of Endocrinology* 2008. 159:161-165.
4. Anne Mayer, Jacques Orgiazzi. Auto-immunité et thyroïde. *Encyclopédie Medico-chirurgicale* 2013.10-002-G-10.
5. Karolina Prasek, Maria Teresa Płazińska, Leszek Królicki. Diagnosis and treatment of Graves' disease with particular emphasis on appropriate techniques in nuclear medicine. *Nuclear Medicine Review* 2015; 18 (2): 110-116.
6. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet* 2003; 362: 459-468.
7. Brent GA. Clinical practice Graves' disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 2594-2605.
8. Falgarone G, Heshmati HM, Cohen R, Reach G. Mechanisms in endocrinology: role of emotional stress in the pathophysiology of Graves' disease *Eur J Endocrinol.* 2013; 168:13-18.
9. Illouz F, Rodien P. Graves' disease. *Rev Prat.* 2014; 64:828-834.
10. G. Chabchoub, M. Mnif, A. Maalej, N Charfi, H Ayadi, M. Abid. Epidemiologic study of autoimmune thyroid disease in south Tunisia. *Ann Endocrinol.* 2006; 67(6):591-595.
11. F. Duron, E. Dubosclard, E. Ballot, C. Johanet. Thyroïdites. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 2013.10-008-A-40.
12. <https://www.sfendocrino.org/item-241-goitre-2/>, consulté le 27 février 2018
13. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid.Autoimmunity: Role of Anti-thyroid antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Frontiers in Immunology* 2017; 8:521- 536.
14. Ruggeri RM, Vicchio TM, Cristani M, Certo R, Caccamo D, Alibrandi A, et al. Oxidative stress and advanced glycation end products in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* (2016) 26:504-11.
15. AnthoniaOkeogheneOgbera, Sonny Folunrusho Kuku. Epidemiology of thyroid diseases in Africa. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2011; 15 (2): 82 - 88.
16. F. Djrolo, K.D. Amoussou-Genou, D.M. Zannou, G. Ade, A. Bigot, F. Houngebe, Y.C. Hounkpe. Les problèmes liés à la prise en charge de l'hyperthyroïdie à Cotonou. *Louvain Médical* 2005 ; 2 (03) : 843-848.
17. Nafissatou Diagne, Atoumane Faye, Awa Cheikh Ndao, BoundiaDjiba, BaidySy Kane, SouhaibouNdongo, Abdoulaye Pouye. Aspects épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif de la maladie de Basedow en médecine interne au CHU Ledantec. *PanAfricanMedical Journal* 2016 ; 25 :6.
18. Laurberg P. Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? *Eur J Endocrinol* 155: 783-786, 2006.
19. Xander. G. Vos, E. Endert, A. H. Zwinderman, J. G. Tijssen, and W. M. Wiersinga, "Predicting the risk of recurrence before the start of antithyroid drug therapy in patients with Graves' hyperthyroidism," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016; 101(4):1381-1389.
20. S. Hwang, Y. Cho, D. Y. Shin, M. K. Song, and E. J. Lee, "High cut-off value of a chimeric TSH receptor (Mc4)-based bioassay may improve prediction of relapse in Graves' disease for 12 months". *Endocrine* 2015; 48(1): 89-95.
21. G. Barbesino and Y. Tomer, "Clinical review: clinical utility of TSH receptor antibodies," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013; 98 (6): 2247-2255.
22. A. Bossowski, M. Moniuszko, M. Dąbrowska et al., "Analysis of T regulatory cells in the peripheral blood in children and adolescents with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis," *EndokrynologiaPediatria* 2011; 34 (1): 37- 48.
23. John-Kalarickal J, Pearlman G & Carlson HE. New medications which decrease levothyroxine absorption. *Thyroid*2007; 17: 763-765.