

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE 2022

N°264

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention D.E.S. Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition

PAR

Grégoire HERFELD
Née le 21/07/1995 à TOURS

Morbidité et mortalité du protocole EUGOGO dans le cadre de la prise en charge de l'orbitopathie Basedowienne

Présidente de thèse : Madame le Professeure Nathalie JEANDIDIER

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Thibault BAHOUGNE

**FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET
SCIENCES DE LA SANTÉ**

Edition MARS 2022
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université**
- **Doyen de la Faculté**
- **Premier Doyen de la Faculté**
- **Doyens honoraires :** (1976-1983)
(1983-1989)
(1989-1994)
(1994-2001)
(2001-2011)
- **Chargé de mission auprès du Doyen**
- **Responsable Administratif**

M. DENEKEN Michel
M. SIBILIA Jean
M. DERUELLE Philippe
M. DORNER Marc
M. MANTZ Jean-Marie
M. VINCENDON Guy
M. GERLINGER Pierre
M. LUDES Bertrand
M. VICENTE Gilbert
M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
ARNAUD Laurent P0186	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas P0007	NRP0 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac.	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Rémy P0008	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP0 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0009 / P0215	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Haute-pierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Mathieu P0188	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP0 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoit P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.B/HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/JHP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP0 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence P0202	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP0 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RP0 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRP0 NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire-EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTE Silvana P0117	NRP0 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP0 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre P0158	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe Po207	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P0 : Pôle RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Tonu		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

MO142	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
	Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
	Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
	Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
	BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et Imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
	CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
	Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
	CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
	CHERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
	CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
	Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
	DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
	DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
	Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
	FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
	FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
	GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
	GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
	GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
	Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
	Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
	LAVAUZ Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0048		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joff rey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Christian P0166

Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0094	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		53.03 Médecine générale

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans** (1er avril 2019 au 31 mars 2022)
 - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o **pour trois ans** (1er septembre 2019 au 31 août 2022)
 - DIUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
 - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
 - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour trois ans** (1er septembre 2020 au 31 août 2023)
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o **pour trois ans** (1er septembre 2021 au 31 août 2024)
 - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
 - DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
 - STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	ORL) / 01.09.10is (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, Informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
HELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.06	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACOMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
KREMER Michel / 01.05.98	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.05	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. - Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême 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 à 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 les crimes.

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 resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Table des matières

I-	Introduction	16
II-	Matériel et Méthode.....	29
III-	Résultats	31
IV-	Discussion	34
V-	Conclusion.....	50
VI-	Annexes	54
	<ul style="list-style-type: none"> • Figure 1 : Score d'activité clinique CAS de l'OB..... 54 • Figure 2 : Evaluation de la sévérité de l'OB selon EUGOGO..... 55 • Figure 3 : Classification NOSPECS de la gravité de l'OB 56 • Figure 4 : Go_QOL 57 • Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la population..... 58 • Tableau 2 : Complications durant et jusqu'à un an des bolus de corticoïdes IV..... 59 • Tableau 3 : Comparaison des données clinico-biologiques avant et durant le suivi post bolus immédiat de méthylprednisolone..... 60 • Tableau 4 : Comparaison des données biologiques avant et 12 mois après les bolus de Méthylprednisolone 61 • Figure 5 : Taux de cortisol sanguin à 0min et à 60min de l'injection de Synacthène 62 	
VII-	Bibliographie	63

Listes des abréviations utilisées :

ATS : Antithyroïdien de synthèse

AVC : Accident vasculaire cérébral

CAS : Score clinique d'activité

CHRU : Centre hospitalier régional universitaire

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DON : Neuropathie optique dysthyroïdienne

EAL : Exploration des anomalies lipidiques

EUGOGO : European group on Graves' orbitopathy

GAG : Glycosaminoglycane

GammaGT : glutamyl transférase

HBA1c : Hémoglobine glyquée

HDL-C : Lipoprotéine de haute densité

IC : Intervalle de confiance

IGF-1 : insulin-like growth factor-1

IMC : Indice de masse corporel

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IV : Intra-veineuse

LDL-C : Lipoprotéine de basse densité

OB : Orbitopathie de Basedow

OR : Odds ratio

Protocole EUGOGO classique : 6 cures par semaine de 500mg suivi de 6 cures par semaine de 250mg de Méthylprednisolone

TAVI : Implantation d'une valve aortique par voie percutanée

TGO : transaminase glutamo-oxaloacétique

TGP : transaminase glutamo-pyruvique

TNF : Tumor necrosis factor

TRAK : Anticorps anti-récepteur de la TSH

TSH : Thyroid stimulating hormone

T4L : Thyroxine libre

I- Introduction

La maladie de Basedow est l'étiologie la plus fréquente des hyperthyroïdies (1) nommée après Karl Von Basedow en 1840 (ou Graves' disease en anglais, nommée après Robert James Graves en 1835). La prévalence estimée en France de l'hyperthyroïdie est de 0-3% chez l'homme et 3% chez la femme (2) et une incidence de 27,6/100000 personne par année en suisse (3). Il existe plusieurs facteurs de risque de développer une maladie de basedow avec des facteurs génétiques de prédispositions, des facteurs intrinsèques avec une prédominance féminine (1) et des facteurs extrinsèques, notamment le tabagisme avec un OR de 3,30 (4). Il s'agit d'une maladie auto-immune, secondaire à la production d'anticorps anti-récepteur de la TSH, infiltrant la glande thyroïdienne et se liant aux récepteurs de la TSH activant la cascade de production des hormones thyroïdiennes (5,6). La symptomatologie clinique de l'hyperthyroïdie comprend des troubles cardiovasculaires (tachycardie pouvant aller jusqu'à la fibrillation auriculaire, hypertension artérielle), des troubles neuropsychiques (anxiété, irritabilité, nervosité, asthénie, troubles du sommeil), thermophobie avec hypersudation et un amaigrissement contrastant avec un appétit conservé. Les complications possibles de la maladie de Basedow sont entre autres l'arythmie cardiaque allant jusqu'à la défaillance cardiovasculaire, l'ostéoporose et l'orbitopathie basedowienne (OB) (7).

L'OB est la principale complication extra-thyroïdienne avec une incidence estimée de 0,54-0,9 cas/100000/an chez l'homme et 2,67-3,3 cas/100000/an chez la femme, dont 5 à 6% de forme modérée à sévère (8,9). Il existe deux pics d'incidence : 46-49 ans et 65-69 ans chez l'homme ainsi que 40-44 ans et 60-64 ans chez la femme (10). L'OB est plus fréquente chez la femme avec un ratio variant selon les études (11), mais les formes sévères sont plus fréquentes chez l'homme (12). Le tabagisme augmente le risque d'OB avec un OR de 7,7 (13). Le tabagisme

engendre également des formes plus sévères (14) et est responsable d'une réduction de l'efficacité des traitements (15–17). Un taux élevé d'anticorps anti-récepteur de la TSH est un facteur de risque mais aussi un facteur prédictif de la sévérité et de l'activité de l'OB (18,19). Un traitement par iode radioactif peut induire ou aggraver une OB (20). Un mauvais contrôle de la fonction thyroïdienne (hypothyroïdie et hyperthyroïdie) peut également favoriser ou aggraver une OB (21,22). Deux récentes études ont montré une corrélation entre le cholestérol total et le LDL-C avec la présence et l'activité, selon le Score d'Activité Clinique CAS, d'une OB (23,24). Une cohorte rétrospective de 8404 patients aux Etats-Unis, avec maladie de Basedow récemment diagnostiquée, montre une diminution du risque de développer une OB, après ajustement avec les facteurs de confusion, chez les patients ayant bénéficié d'une statine (HR : 0,60) (25).

L'apparition d'une OB est dans 85% des cas dans les 18 mois avant ou après le début de l'hyperthyroïdie (11). Burch et Al en 1993 (26) a étudié une cohorte de 842 patients avec une OD. Chez 19,6% d'entre eux, le diagnostic d'orbitopathie précédait le diagnostic d'hyperthyroïdie, 39,4% des cas présentaient un diagnostic concomitant et 41% ont développé un orbitopathie après le diagnostic d'hyperthyroïdie. Tanda et Al en 2013 (27) ont analysé une cohorte de 346 patients récemment diagnostiqués avec une maladie de Basedow. Dans cette cohorte, 73,7% des patients n'avait pas d'OB au diagnostic de la maladie de Basedow, 20,2% avait une OB légère et inactive, 5,8% avait une OB modérée à sévère et 0,3% présentait une OB sévère avec atteinte du nerf optique. Après une période de 18 mois de suivi, 87,1% des patients n'ayant pas d'OB, n'en ont pas développé.

L'OB est une maladie évoluant en deux phases décrites par Rundle en 1945 (28). La première phase inflammatoire ou phase active dure de 12-24 mois avec des poussées inflammatoires

alternant avec des périodes de rémissions. La deuxième phase, dite de fibrose, s'installe progressivement en 12-18 mois pouvant entraîner des séquelles à long terme (29).

Plusieurs études ont démontré que le récepteur de la TSH est exprimé au niveau des cellules orbitaires adipeuses et du tissu conjonctif des sujets atteints d'OB (30,31). Cette expression du récepteur de la TSH sur les cellules orbitaires est aussi retrouvée, de façon moindre, chez les sujets indemnes de la maladie (32). Les patients en phase active de la maladie ont une surexpression du récepteur de la TSH par rapport aux patients en phase inactive (33). Sur des cellules souches embryonnaires de souris, la TSH stimule l'adipogénèse, même en l'absence de facteur adipogène (34). Au niveau des fibroblastes orbitaires ayant des mutations activatrices du récepteur de la TSH, il est retrouvé une production accrue d'acide hyaluronique ainsi qu'une augmentation de la dé-différenciation adipocytaire (35,36). L'activation du récepteur de la TSH contribue donc à la stimulation de l'adipogénèse et de la production d'acide hyaluronique participant à la modification des tissus orbitaires, à l'origine du développement de l'OB. Le mécanisme exact n'est pas complètement élucidé, d'autres auto-antigènes comme le récepteur à l'IGF1 sont aussi surexprimés sur les fibroblastes orbitaires et les tissus thyroïdiens des patients atteints de maladie de Basedow (37) et seraient capables de former un complexe avec le récepteur de la TSH (38). Le complexe ainsi formé potentialiserait l'activation du récepteur à la TSH.

Histologiquement, il est retrouvé une infiltration lymphocytaire des muscles oculaires, du tissu adipeux et des glandes lacrymales à la phase active de la maladie. Cette infiltration est la conséquence d'une migration de lymphocytes T CD4, T CD8, lymphocytes B, plasmocytes et macrophages (39,40), dont la cible principale est le fibroblaste orbitaire. La phase initiale de la maladie est caractérisée par une activité accrue des lymphocytes Th1, responsable de la

production de cytokines (interleukines-2, interféron- γ et TNF). Ceci induit une majoration de la prolifération des fibroblastes (33), responsable de la production de protéoglycanes (notamment l'acide hyaluronique) (41). Cette production accrue de glycosaminoglycanes (GAG) hydrophiles entraîne un œdème infiltrant au niveau des muscles orbitaires. Les fibroblastes et les lymphocytes T sont aussi responsables d'une production de prostaglandines, élément majeur de l'inflammation présente au niveau orbitaire (42). La production excessive de GAG, de concert avec les lymphocytes T activés via la production de prostaglandines, agit sur la différenciation cellulaire de fibroblastes en adipocytes responsable d'une expansion de la graisse intra orbitaire (43,44). Dans un 2^{ème} temps, les lymphocytes Th2 favorisent le remodelage et la fibrose tissulaire des tissus périorbitaires (40,45). La prolifération des tissus fibro-adipeux, l'infiltration inflammatoire des tissus et muscles orbitaires et l'œdème orbitaire induisent une augmentation du volume intra-orbitaire. Ce phénomène, associé à la structure osseuse rigide de la cavité orbitaire, résulte en une augmentation de la pression intra-orbitaire (39,46) responsable d'une exophtalmie. L'infiltration et l'œdème des muscles sont responsables de la diplopie. L'inflammation périorbitaire et l'hyperpression intra-orbitaire induit une diminution du drainage veineux. Cette compression des vaisseaux dans la cavité orbitaire est responsable de l'œdème périorbitaire et du chémosis. L'augmentation du volume des muscles peut induire une compression du nerf optique, responsable de la neuropathie optique dysthyroïdienne (47).

Cliniquement, la symptomatologie est riche et variée comprenant des symptômes fonctionnels et inflammatoires avec douleurs et sensation de tension rétro-orbitaire, larmoiement, photophobie, sensation de corps étranger intra-orbitaire, érythème conjonctival avec chémosis, œdème palpébral et périorbitaire (47). La rétraction palpébrale est le signe clinique le plus fréquent, présent dans 90% des cas (48), pouvant induire une

lagophtalmie si associée à une exophtalmie. L'exophtalmie est présente chez 40-90% des patients, définie par une protrusion du globe oculaire de plus de 20 mm ou un écart entre les deux yeux de plus de 2 mm, mesuré par un exophtalmomètre de Hertel (49). La diplopie (due à diminution de la motilité oculaire) est présente chez 40-60% des patients (49). Les complications sévères de l'OB sont les lésions cornéennes (ulcère, abcès, perforation de la cornée et kératite d'exposition) et la neuropathie optique dysthyroïdienne (DON) car elles impliquent le pronostic fonctionnel. La DON est une atteinte sévère présente chez 3 à 5% des patients avec une maladie de Basedow (50). Elle est secondaire à une compression du nerf optique dans l'apex de l'orbite par les muscles oculo-moteurs, se manifestant par une baisse de l'acuité visuelle et une dyschromatopsie. Il s'agit d'une urgence thérapeutique pouvant justifier une corticothérapie et/ou une chirurgie de décompression.

L'activité, la phase, et la sévérité de la maladie sont des points majeurs d'évaluation d'une OB qui guident la prise en charge thérapeutique (51,52). L'activité est mesurée par le Score d'activité clinique (figure 1) comprenant 7 critères. Une OB est considérée en phase active, inflammatoire, si le CAS est supérieur à 3. En phase active, le CAS a montré une forte spécificité et une forte valeur prédictive positive de réponse aux traitements immunosuppresseurs. Les patients avec un score supérieur ou égal 4 ont 80% de chance de répondre favorablement aux traitements (52). En revanche, les traitements immunosuppresseur ne sont pas efficaces en phase inactive (53).

La sévérité de la maladie est évaluée par l'échelle EUGOGO et l'échelle NOSPECS (respectivement figure 2 et 3). L'OB peut être considérée comme mineure, modérée à sévère, ou menaçant le pronostic visuel (51). A l'IRM, l'intensité du signal des muscles oculomoteurs en séquence T2 est corrélée à la sévérité de l'inflammation, pouvant donc être un argument

de plus pour le choix thérapeutique (54). L'OB a un impact démontré sur la qualité de vie des patients, quelle que soit la sévérité (55). L'impact est plus important sur la qualité de vie, mesuré à l'aide de questionnaires de qualité de vie tels que le Medical Outcomes Study (MOS-24) et le Sickness Impact Profile (SIP), que d'autres maladies chroniques, telles que le diabète, l'emphysème pulmonaire ou l'insuffisance cardiaque (56). Un questionnaire spécifique, le Go-QOL (figure 4), a été mis au point pour mesurer l'impact de l'OB sur la qualité de vie (57–59).

Les traitements de l'OB dépendent de la sévérité et de l'activité (9). Il conviendra dans un premier temps d'identifier et d'éliminer les facteurs de risques de développer ou d'aggraver une OB. L'obtention et la persistance de l'euthyroïdie sont associées à une meilleure évolution de la pathologie (60).

Dans tous les cas, des traitements locaux peuvent être utilisés :

- Des larmes artificielles pour la prévention de la sécheresse oculaire, plus présent dans l'OB (61).
- Le port de verres teintés pour la photophobie.
- La fermeture manuelle de la paupière si présence de lagophtalmie.
- Position demi-assise la nuit si présence d'un œdème palpébral.

Dans la forme mineure, l'utilisation du Sélénium, deux fois 100µg par jour pendant 6 mois, a démontré son efficacité sur la qualité de vie, les signes oculaires d'inflammation et la réduction de l'évolutivité de l'OB par rapport au placebo jusqu'à 12 mois après l'arrêt du traitement (62). Dans les cas où une forme mineure impacterait fortement la qualité de vie, un traitement par immunosuppresseur ou une chirurgie, suivant la phase de la maladie, pourrait être proposée (60).

Dans les OB modérées à sévères, la corticothérapie intraveineuse seule était le traitement de référence selon les recommandations du European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) en 2016 (63). Le protocole thérapeutique recommandé par l'EUGOGO est une dose cumulée de 4,5g de Méthylprednisolone, administrée en 12 perfusions hebdomadaires, à raison de 6 semaines à 500mg suivi de 6 semaines à 250mg (9,60).

Le mycophénolate a démontré sur une étude de 174 patients une efficacité supérieure à la corticothérapie IV seule, sans rechute de la maladie (64), et l'association du mycophénolate/ corticothérapie IV a un meilleur taux de réponse comparativement à la corticothérapie IV seule dans les OB de formes modérées à sévères (65). De par la sécurité d'emploi du mycophénolate évaluée dans deux études prospectives randomisées (66,67), l'EUGOGO en 2021 recommande la combinaison du mycophénolate (per-os à la dose de 1g par jour pendant 6 mois) à la corticothérapie IV avec une dose cumulative de 4,5g sur 12 semaines (9).

En 2nd intention en situation d'échec du traitement de première ligne ou de rechute, plusieurs traitements peuvent se discuter :

- Une nouvelle cure de corticothérapie IV avec une dose cumulée de 7,5g peut être réalisée après réévaluation ophtalmologie et biologique du patient (60).
- La radiothérapie orbitaire associée à une corticothérapie IV a démontré son efficacité sur la réduction de la sévérité de l'OB et l'amélioration de la mobilité oculaire par rapport à une corticothérapie IV seule (68,69). Le schéma comprend une dose totale de 20 grays par œil, en 10 séances sur une période de deux semaines (70). Un schéma thérapeutique de 1 gray par semaine sur une période de 20 semaines a retrouvé les mêmes résultats en termes d'efficacité, mais serait mieux toléré (71).

- En seconde intention, ou en cas de contre-indication de la corticothérapie, l'utilisation d'autres immunosuppresseurs peut être considérée, telle que le Rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20 (72–74), la Ciclosporine, inhibiteur de la calcineurine (75,76), ou le Teprotumumab, anticorps monoclonale anti-récepteur à l'IGF1 (77,78).

Dans une situation de neuropathie optique dysthyroïdienne, une corticothérapie IV forte dose de 0,5g à 1g, trois jours consécutifs ou un jour sur deux, pouvant être répétée la semaine suivante peut être justifiée (79). Cette prise en charge sera suivie d'une chirurgie de décompression suivant la réponse à la corticothérapie (9). La chirurgie peut être suivie d'une corticothérapie IV additionnelle à la dose cumulée de 4,5g pour une meilleure réponse (80). Dans une étude de 2021, 10 patients présentant une DON réfractaire aux traitements conventionnels ont présenté une évolution favorable voire une résolution de la neuropathie sous Teprotumumab (81).

Les corticostéroïdes exercent une action anti-inflammatoire et d'immunosuppression principalement de façon génomique mais aussi de façon non génomique (82). L'activation de l'effet génomique des corticoïdes se fait en se liant aux récepteurs aux glucocorticoïdes se trouvant dans le cytosol de la cellule, permettant la translocation du complexe formé à l'intérieur du noyau de la cellule. Ce complexe va activer d'une part la transcription de gènes anti-inflammatoires et donc la production de protéines anti-inflammatoires (effet nommé trans-activation génomique). Le complexe corticoïde-récepteur va d'autre part inhiber la transcription des gènes pro-inflammatoires et permettre la diminution de la production de protéines pro-inflammatoires (effet nommé trans-répression génomique) (82–85). Ceci va avoir pour effet d'interférer avec les lymphocytes B et T, de réduire la production des monocytes et des macrophages, de limiter la production des médiateurs de l'inflammation

comme les cytokines pro-inflammatoires et les prostaglandines. La diminution des agent pro-inflammatoires inhibe la synthèse de GAG par les fibroblastes orbitaires (86).

L'action non génomique est responsable de l'effet rapide des corticoïdes de par trois mécanismes distincts (84,87) :

- La première via des interactions physicochimique avec la membrane cellulaire
- La deuxième médiée par les récepteurs membranaires
- La troisième via le récepteur aux glucocorticoïdes intra-cytosolique (88,89).

Ces effets non génomiques vont par exemple inhiber l'activation des cytokines par les lymphocytes T limitant la prolifération et l'infiltration par les cellules immunitaires (90). Les glucocorticoïdes IV permettent également de diminuer les taux circulants d'anticorps anti récepteur de la TSH (91).

La corticothérapie IV permet une amélioration significative de l'OB comparativement au placebo, avec respectivement un taux de réponse, défini dans l'étude par l'association de l'amélioration de la diplopie, de la motilité oculaire et du score CAS, de 83% et 11% (92). L'efficacité des corticoïdes IV sur la diplopie, la motilité oculaire, le score CAS et le Go-Qol est supérieure par rapport à la voie orale, avec une meilleure tolérance (93–96). Le taux de rechute après corticothérapie IV est d'environ 15% à 20% dans les 6 mois après la corticothérapie IV (97). Bartalena et Al ont retrouvé qu'une dose cumulée de 7,47g est plus efficace de façon globale sur l'OB comparativement à une dose cumulée de 4,98g ou 2,25g, mais au prix d'une majoration de la toxicité des glucocorticoïdes, même si celle-ci était présente à tous les dosages (98). Sur une étude prospective faite sur 63 patients, Young et Al (99) n'ont pas démontré de différence significative sur le score CAS et la morbidité entre le schéma EUGOGO classique (dose cumulée = 4,5g) et une corticothérapie IV avec 1g par jour

durant 3 jours tous les mois pendant 6 mois (dose cumulée = 18g). Une autre étude prospective sur 80 patients (100) a conclu à la supériorité en termes d'efficacité et de sûreté du protocole EUGOGO classique par rapport à un schéma d'administration de 0,5g par jour durant 3 jours consécutifs sur 2 semaines suivi de 0,25g par jour durant 3 jours consécutifs pendant 2 semaines (dose cumulée = 4,5g).

La dose cumulée doit être adaptée à la sévérité de l'OB, avec une dose cumulée de 7,5g à réserver aux formes particulièrement sévères de l'OB modérée à sévère (diplopie constante, exophtalmie sévère ou importante inflammation des tissus mous) (63). Pour la majorité des patients présentant une forme modérée à sévère, la dose cumulée de 4,5g offre la meilleure balance bénéfice-risque entre efficacité et toxicité (9).

Les effets secondaires d'une corticothérapie systémique sont dépendants de la dose journalière ou hebdomadaire, ainsi qu'à la dose totale cumulée. Les plus communs décrits sont : l'ostéoporose et les fractures, l'insuffisance corticotrope à l'arrêt, la prise de poids, le syndrome de cushing induit, l'hyperglycémie et le diabète cortico-induit, la dyslipidémie avec augmentation du risque cardiovasculaire, le glaucome, la décompensation de pathologies psychiatriques et l'immunosuppression (101). Sur une revue de la littérature de 32 articles datant 2017 (102) étudiant les effets secondaires de la corticothérapie per-os et IV au long cours (dans un contexte de pathologie auto-immune), les plus retrouvés étaient : l'hypertension artérielle (> 30%), les fractures osseuses (21%-30%), les complications cardiaques (4%) et les complications métaboliques (incluant gain de poids, hyperglycémie ou diabète).

Avant d'initier une corticothérapie systémique au long cours, il est recommandé de rechercher les facteurs de risques ou les pathologies préexistantes du patient pouvant être

exacerbés par la prise d'une corticothérapie. Un examen physique avec recueil du poids, de la taille et une prise de la tension doit être effectué avec une prise de sang comprenant la glycémie à jeun, un bilan lipidique et une numération formule sanguine (103). Une supplémentation en vitamine D et en calcium doit être introduite chez tous les patients recevant une dose de 2,5mg de prednisone ou plus pendant plus de 3 mois (104). Chez les patients à risque d'ulcère et de saignement gastro-intestinale, ou prenant de façon concomitante un anti-inflammatoire non stéroïdien, un inhibiteur de la pompe à proton peut être proposé (105).

Dans l'OB, la corticothérapie IV s'accompagne également d'évènements indésirables, les plus fréquents au niveau cardiovasculaire (embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque aigue, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, hypertension artérielle), métabolique (déséquilibre d'un diabète préexistant, apparition d'un diabète cortico-induit et prise de poids) et hépatique (insuffisance hépatique aigue, réactivation d'hépatite virale et d'hépatite auto-immune) (106–110).

En 2012, Marocci et al (106) ont envoyé un questionnaire aux membres de l'European Thyroid Association concernant les effets secondaires lors des corticothérapies IV administrées pour une OB, avec des doses cumulées allant de 0,5g à 12g (médian à 4,5g) : sur 83 cliniciens, 32 (39%) ont rapporté 53 évènements indésirables dont 27 qualifiés de sévères : cardiovasculaires (n=10), cérébrovasculaires (n=5), insuffisances hépatocellulaires aigues (n=3), encéphalite auto-immune (n=1) et élévations des enzymes hépatiques supérieures à 4 fois la norme (n=8). Dans cette enquête, 7 morts ont été recensés, 3 pendant la thérapie et 4 après la thérapie : 4 pour insuffisance hépatocellulaire sévère, 1 pour cause cardiovasculaire et 2 pour cause cérébrovasculaire. Tous les patients décédés sauf un avaient reçu une dose

cumulée supérieure à 8g. Les effets secondaires sont plus rares lorsque la corticothérapie est administrée par voie IV comparativement à la voie per os (107), mais ils sont plus sévères avec une corticothérapie administrée par voie IV (106). Zang et Al, dans une méta analyse de 2011 (87), ont retrouvé une morbidité et une mortalité respectivement à 6,5% et 0,6% sur 1045 patients. La toxicité était plus importante chez les patients ayant reçus des doses ponctuelles supérieures à 0,5g ou des doses administrées sur des jours consécutifs. La mortalité était secondaire à des complications cardiovasculaires (un accident vasculaire cérébrale et une embolie pulmonaire pour une dose cumulée de 5g) (110) ou des insuffisances hépatocellulaires aiguës pour des doses cumulées de 10g et 24g (111,112). Il conviendrait donc de ne pas dépasser la dose cumulée de 8g et de ne pas excéder la dose ponctuelle de 0,75g, en dehors d'un contexte de DON (9).

Avant l'administration d'une corticothérapie IV dans le cadre du protocole EUGOGO classique, il est recommandé de rechercher des contre-indications comme l'existence d'une hépatite virale, des pathologies cardiovasculaires ou hépatiques sévères et une pathologie psychiatrique sévère. Les recommandations EUGOGO de 2016 concernant le bilan pré-thérapeutique comportent un dosage des enzymes hépatiques avec la recherche d'hépatite virale, une évaluation du statut cardiovasculaire avec la recherche d'une hypertension artérielle et une évaluation du statut métabolique avec la recherche d'un diabète (9,83,87). Il est recommandé d'équilibrer un diabète ou une hypertension préexistante avant la mise en place de la corticothérapie. Il est également recommandé de contrôler mensuellement pendant toute la durée du traitement les enzymes hépatiques, la glycémie à jeun et la tension artérielle.

Avec ce travail, nous souhaitons de façon rétrospective analyser la morbidité et la mortalité des bolus de Méthylprednisolone effectués dans le cadre d'une orbitopathie de Basedow au CHRU de Strasbourg durant et jusqu'à 1 an après le traitement afin d'adapter le bilan pré-thérapeutique et la surveillance des patients dans ce cadre.

II- Matériel et Méthode

Pour cette étude de cohorte rétrospective, nous avons inclus 44 patients, pris en charge au CHRU de Strasbourg sur 2 sites (HTP et HC), ayant séjourné dans les services conventionnels ou les hôpitaux de jour d'endocrinologie, pour un traitement par glucocorticoïdes IV entre 2010 et 2021 dans le cadre d'une OB. Le diagnostic de l'OB et l'indication des bolus de corticoïdes IV étaient posés par le clinicien (endocrinologue ou ophtalmologue) en charge du patient. Les données cliniques et biologiques ont été récupérées via le dossier papier du patient ou le dossier informatisé sur le logiciel Dxcare. Nous avons recueilli les données clinico-biologiques des patients à 4 temps : à la découverte de l'OB, avant le début des bolus de corticoïdes, avant le dernier bolus et 12 mois après les bolus. Les évènements rénaux (insuffisance rénale aigue), cardiovasculaires (infarctus du myocarde, trouble du rythme, décompensation cardiaque, déséquilibre tensionnel), métaboliques (déséquilibre d'un diabète préexistant, diabète cortico-induit), hépatiques (insuffisance hépato-cellulaire aigue, hépatite virale aigue ou hépatite auto-immune), infectieux (cutané, urinaire, sanguin ou pneumologique), psychiatriques (épisode dépressif caractérisé, bouffe délirante aigue), de fractures osseuses et de glaucome ainsi que les hospitalisations ont été recensés pendant la corticothérapie et jusqu'à 12 mois après le premier bolus. Les analyses statistiques ont été réalisées entre les valeurs biologiques avant les bolus et après les bolus (immédiat et à 12 mois).

Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide des statistiques usuelles de position et de dispersion, à savoir la moyenne, la médiane, la variance, le minimum, le maximum et les quantiles. Les variables qualitatives ont été quant à elles décrites avec les effectifs et les proportions de chaque modalité. Le caractère Gaussien des variables quantitatives a été

évalué à l'aide du test d'Agostino et Pearson. Si les conditions d'application étaient respectées, le lien entre deux variables quantitatives a été évalué à l'aide du test de corrélation linéaire de Pearson. Dans le cas contraire, un test de corrélation de Spearman a été réalisé. Pour le croisement entre plusieurs variables qualitatives, le test paramétrique du Chi2 a été utilisé si les conditions d'application le permettaient. Si ce n'était pas le cas le test exact de Fisher a été réalisé. Le risque de première espèce alpha a été fixé à 5% pour toutes les analyses. L'ensemble des analyses a été réalisé sur le logiciel R dans sa version 3.1, R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

III- Résultats

Les caractéristiques cliniques initiales de notre population sont décrites dans le tableau 1. Les complications durant et jusqu'à 12 mois après les bolus sont résumées dans le tableau 2. Le résumé des paramètres biologiques et leurs comparaisons statistiques après les bolus et à 12 mois des bolus se trouvent respectivement dans le tableau 3 et le tableau 4.

Dans notre cohorte de 44 patients, l'âge moyen était de $54,6 \pm 14,3$ ans avec un ratio H/F de 0,57. Dans les antécédents médicaux, 18 (40,9%) présentaient une hypertension artérielle, 3 (6,8%) étaient diabétiques (dont 1 de type 1 et 2 de type 2). 3 (6,8%) avaient une dyslipidémie, 1 (2,3%) avait un antécédent de maladie thrombo-embolique veineuse, 1 (2,3%) présentait un antécédent de syndrome coronarien aiguë, 2 (4,5%) présentaient une ostéoporose confirmée à l'ostéodensitométrie, 2 (4,5%) avaient une insuffisance rénale chronique, 2 patients (4,5%) présentaient un antécédent d'hépatite virale, dont un de type C et l'autre de type B chronique sans traitement et 1 patient avait un antécédent de maladie psychiatrique (dépression sévère sous antidépresseur). Il n'y avait pas dans notre cohorte d'antécédent d'AVC ou d'insuffisance hépatocellulaire.

La dose cumulée moyenne de corticoïde IV est de $4,79 \pm 1,53$ g (minimum à 1,5g, maximum à 8,5g, avec 42,2% des patients ayant reçu une dose cumulée supérieure à 4,5g) sur une durée de $9,8 \pm 4,1$ semaines (minimum à 2 semaines, maximum à 18 semaines). Vingt-six patients (59,1%) ont bénéficié d'une radiothérapie concomitante d'une durée moyenne de $9,6 \pm 0,8$ jours avec une dose moyenne de $16,2 \pm 7,07$ grays.

La morbidité globale dans notre cohorte de 44 patients s'élevait à 34,1%, avec 15 événements indésirables, dont 6 événements indésirable sévère (13,6%) ayant nécessité une hospitalisation, avec un taux de mortalité à 0%. Douze des 15 événements (27,3%)

indésirables se sont déclarés durant les bolus et 3 (6,8%) pendant le suivi jusqu'à 12 mois. La morbidité globale (34,1%) était imputable à : 1 (2,7%) insuffisance rénale aigüe durant le 1^{er} mois des bolus, 1 (2,7%) a présenté un syndrome coronarien aigu ST+ avec hospitalisation en réanimation 6 mois après les bolus, 1 (2,7%) hypertension artérielle ayant nécessité changement de traitement durant le 1^{er} mois des bolus, 1 (2,7%) trouble de rythme à type de bloc atrio-ventriculaire 2/1 nécessitant une hospitalisation pour la pose d'un Pacemaker 2 mois après les bolus, 1 (2,7%) patient a bénéficié de la pose d'un TAVI dans un contexte de décompensation cardiaque sur rétrécissement aortique serré avec hospitalisation 2 mois après les bolus, 2 (4,54%) complications infectieuses, avec un patient ayant eu une infection urinaire nécessitant hospitalisation et traitée par Fluoroquinolone, et un autre patient avec une bactériémie à *Klebsiella* nécessitant hospitalisation et traitée par Rocéphine. Les deux infections se sont déclarées dans le 1^{er} mois durant les bolus de corticoïdes. Un patient (2,7%) a présenté une réactivation de son hépatite B, avec nécessité d'arrêt des bolus de corticoïdes temporairement et introduction de Tenofovir avant la reprise de la corticothérapie. Sept patients (15,9%) ont développé un diabète cortico-induit durant les bolus, dont seulement 1 a nécessité une hospitalisation. Sur l'ensemble des 44 patients, il n'y a pas eu d'évènement durant les bolus et jusqu'à 12 mois de type thrombo-embolique, accident vasculaire cérébral, d'insuffisance hépatocellulaire aigüe, osseux, psychiatrique ou de glaucome (tableau 2).

Sur les paramètres biologiques, les analyses statistiques entre les valeurs avant et en post bolus immédiat retrouvent une différence significative avec une augmentation de la glycémie à jeun, de l'HbA1c, des TGO, des TGP, des gamma GT et une diminution de l'HDL-C, du taux de TRAK et des PAL. Aucune différence significative n'a été retrouvée dans l'analyse avant-après bolus pour le débit de filtration glomérulaire, la calcémie, les triglycérides, le LDL-C, le

cortisol, la TSH, la T4L, la bilirubine totale et l'albumine. Il n'y a pas de différence significative entre l'IMC avant les bolus et après les bolus immédiat (tableau 3).

Sur les paramètres biologiques, les analyses statistiques entre les valeurs avant et 12 mois après les bolus retrouvent une diminution significative du débit de filtration glomérulaire, des TRAK, des gammaGT et une augmentation significative des triglycérides, de la glycémie à jeun, et de l'HBA1c. Aucune différence significative n'a été retrouvée dans l'analyse avant et à 12 mois des bolus pour la calcémie, le LDL-C, le HDL-C, la TSH, la T4L, les TGO, les TGP et les PAL (tableau 4)

Sur 44 patients, 14 (31,8%) ont bénéficié d'un test au synacthène à $1,1 \pm 0,4$ mois après la fin des bolus. Le seuil retenu pour écarter une insuffisance corticotrope était un cortisol à T60min supérieur à $145 \mu\text{g/L}$ (figure 5). La moyenne du cortisol sanguin à T0 et T60min était respectivement de $126,4 \pm 47,2 \mu\text{g/L}$ et $228,7 \pm 56,9 \mu\text{g/L}$. Un seul patient avait un test au synacthène négatif avec un cortisol à T60 à $136 \mu\text{g/L}$, motivant la poursuite du traitement par hydrocortisone, qui fut arrêté 4 mois plus tard devant un cortisol sanguin à 8h à $186 \mu\text{g/L}$.

IV- Discussion

Dans ce travail rétrospectif comportant 44 patients, le taux de morbidité global s'élève à 34,1%, avec une morbidité durant les bolus de 27,3% et une morbidité dans le suivi jusqu'à 12 mois de 6,8%. Le taux de mortalité est à 0% et le taux d'hospitalisation secondaire à la morbidité de 13,6%. Cela est bien au-delà que dans la méta-analyse de Zang et al en 2011 (87) où la morbidité et la mortalité s'élevait à respectivement 6,5% et 0,6% sur 1045 patients. Cependant cette méta-analyse ne prenait en compte que les effets secondaires sévères (essentiellement cardio-vasculaire et hépatique), et l'étude incluant le plus grand nombre de patients de la méta-analyse (800 patients sur 1045) ne rapportait que les effets secondaires hépatiques sévères.

Dans un autre travail prospectif de 80 patients analysant les effets secondaires de manière plus exhaustif après corticothérapie IV à la dose cumulée de 4,5g, 31 (38,75%) patients ont reporté au moins un évènement indésirable et 18 (22,5%) patients ont reporté au moins un évènement indésirable attribuable à la corticothérapie. Avec 64 évènements indésirables, 58 (90,6%) ont été gradés comme bénins et 32 (50%) de ces évènements indésirables ont été attribués au traitement. Six (7,5%) patients ont dû être hospitalisés, dont trois à cause d'une aggravation de l'orbitopathie, et non d'effets secondaires à la corticothérapie, tous dans les 6 premières semaines de la corticothérapie IV. La répartition des 32 évènements indésirables attribuable au traitement est la suivante : 1 évènement cardiologique, 2 évènements ORL, 5 évènements gastro-entérologiques, 7 évènements générales (asthénie, céphalée), 1 évènement infectieux, 4 évènements biologiques, 1 évènement musculaire (myalgie), 4 évènements psychiatriques, 1 évènement gynécologique, 4 évènements dermatologiques et

5 évènements vasculaires. La description exacte des évènements n'est pas rapportée dans l'article (113).

L'utilisation de glucocorticoïdes est associée à une élévation du risque cardiovasculaire. Sur une étude de cohorte comparant 68781 patients sous corticoïdes oraux avec 82202 patients sans corticoïde, le taux d'évènements cardiovasculaires était significativement plus élevé chez les patients sous haute dose de corticothérapie (> 7,5mg par jour de prednisone ou équivalent) par rapport aux patients sans corticoïde, avec un risque relatif de 2,56, après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire (114). Plusieurs évènements cardiovasculaires ont été décrits dans la littérature chez des patients traités par corticothérapie IV pour une OB, la plupart pour des doses cumulées supérieures à 8g ou alors sur des jours consécutifs. Owecki et Al ont décrit le cas d'une patiente de 66 ans sans facteurs de risque cardiovasculaire hormis un tabagisme actif, sans antécédents cardiovasculaires, victime d'un infarctus du myocarde durant sa 5^{ème} perfusion de 1g de Méthylprednisolone (108). De même, Gursoy et Al ont rapporté le cas d'un œdème aigu du poumon durant la deuxième perfusion de 1g de Méthylprednisolone, chez un patient de 53 ans sans facteurs de risque cardiovasculaire ni sans antécédents cardiovasculaires préalable (mais présentant un état de cardiomyopathie) (109). Les mécanismes présumés des glucocorticoïdes sur le plan cardiovasculaire sont : la rétention de sel et d'eau et l'augmentation de la pression systolique et diastolique indépendamment du système rénine-angiotensine ainsi que l'augmentation de la contractibilité des artères et du tonus vasculaire (115). Dans notre étude, aucun évènement cardiologique n'a été recensé pendant les bolus. Un patient de 65 ans sans antécédents cardiologiques mais présentant une hypertension artérielle et un tabagisme actif à 5PA, ayant reçu une dose cumulée de 6,25g de Méthylprednisolone, a présenté un infarctus du myocarde dans un contexte d'arrêt cardio-respiratoire avec nécessité d'une hospitalisation en

réanimation médicale à 6 mois de la fin des bolus. Un autre patient de 71 ans, avec tabagisme actif et hypertension artérielle, a nécessité la pose d'un TAVI pour une décompensation cardiaque sur rétrécissement aortique serré 2 mois après la fin des bolus (dose cumulée de 3g). Dans notre travail, il est difficile d'estimer l'imputabilité de la corticothérapie sur les évènements cardiologiques.

Sur le plan tensionnel, dans une méta analyse de 93 études randomisées contrôlées en double aveugle étudiant les effets secondaires de la corticothérapie, un Odds Ratio de 2,2 (IC : 1,4, 3,8) de développer une hypertension artérielle lors d'une prise de corticothérapie au long cours par voie orale a été démontré (116). Plusieurs études ont retrouvé un impact de la corticothérapie dans le cadre d'un protocole EUGOGO classique, avec nécessité d'introduction ou de renforcement du traitement anti-hypertenseur (117,118). Sur une étude prospective de 32 patients dont 41% présentaient un antécédent d'hypertension artérielle et bénéficiant du protocole EUGOGO classique, Miskiewicz et al n'ont pas retrouvé de changement significatif de la pression artérielle moyenne avant et après les bolus, ni de la fonction cardiaque (évaluée par la fraction d'éjection ventriculaire gauche sur échocardiographie) entre le 1^{er} et le 12^{ème} bolus (119). Dans notre étude, 1 patient avec hypertension artérielle connue a présenté un déséquilibre tensionnel durant les bolus ayant nécessité le renforcement de son traitement, avec une dose cumulée de 4,5g.

Les troubles du rythme ont été très peu rapportés chez les patients traités par corticothérapie IV pour une OB, mais ont été décrits dans d'autres pathologies où une corticothérapie IV peut être indiquée (lupus, polyarthrite rhumatoïdes, sclérose en plaques) (107). Ces troubles du rythme pouvaient parfois apparaître plusieurs heures après l'injection (120). Yong et al, sur une cohorte de 38 patients présentant une OB et traités par protocole EUGOGO classique, ont

décrit 6 épisodes de bradycardie spontanément résolutifs durant les bolus (118). Aucun trouble du rythme n'a été recensé durant les bolus dans notre étude, mais un patient a bénéficié de la pose d'un pacemaker pour un bloc atrio-ventriculaire 2/1, 2 mois après l'arrêt des bolus. L'imputabilité des bolus est de nouveau difficile à estimer.

Quoiqu'il en soit, il convient d'évaluer le risque cardiovasculaire avant bolus : par la recherche d'antécédents cardiovasculaires, mais aussi par l'évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire. Il est recommandé de réaliser un ECG avant chaque bolus (121). La réalisation d'une échocardiographie transthoracique peut se discuter chez les patients à haut risque cardiovasculaire (122). Les mécanismes de l'hypertension artérielle ne semblent pas liés à l'action minéralocorticoïde, mais plutôt à l'augmentation de la contractilité cardiaque et vasculaire (123,124), un régime hyposodé ne paraît pas indiqué pour prévenir l'apparition d'une hypertension artérielle durant une corticothérapie (125). Si la surveillance cardiovasculaire durant les bolus est nécessaire, l'indication d'une surveillance au long cours de la tension artérielle dépendra de la présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Des altérations de la coagulation et de la fibrinolyse sont décrites chez les patients traités par corticothérapie (126). Le syndrome de cushing par exemple est un facteur de risque d'évènements thrombo-emboliques (127). Dans l'OB, Lendorf et Al (110) en 2009 ont décrit le cas de deux patients avec évènements thrombo-embolique : le premier, sans antécédent cardiovasculaire, ayant été victime d'un AVC de l'artère cérébrale moyenne durant la 4^{ème} cure d'1g de Méthylprednisolone et le second, à l'antécédent d'ACFA, développant une embolie pulmonaire durant la 3^{ème} cure d'1g de Méthylprednisolone. Les deux patients sont décédés de leur complication. A noter que les bolus d'1g ont été faits sur des jours consécutifs, permettant de souligner le sur risque de réaliser des bolus successifs. En 2019, Miśkiewicz et

al (128) ont démontré l'altération des facteurs de la coagulation dans le protocole EUGOGO classique, sur les doses de 0,5g ou de 0,25g, jusqu'à 24h à 48h après la perfusion. Cependant, l'altération était transitoire et les paramètres de la coagulation sont revenus dans la norme après la 12^{ème} cure. Dans leur étude, une patiente, avec antécédent d'hypertension artérielle bien contrôlée et tabagisme actif, a présenté une embolie pulmonaire avant la 9^{ème} cure. La corticothérapie IV a dû être interrompue, la dose cumulée était de 3,25g. Dans notre travail, aucun évènement thrombo-embolique n'a été recensé durant et jusqu'à 12 mois après le traitement. La question de l'intérêt d'une anticoagulation préventive se pose néanmoins chez les patients avec plusieurs facteurs de risque de maladie thrombo-embolique.

Les glucocorticoïdes peuvent induire un diabète dit cortico-induit ou décompenser un diabète préexistant. Ils produisent un dysfonctionnement du métabolisme glucidique principalement en majorant l'insulino-résistance périphérique et hépatique, ainsi qu'en augmentant la production de glucose hépatique (129,130) et majore la production de glucagon (131). L'impact est plus important sur la glycémie post-prandiale que sur la glycémie à jeun. La surveillance glycémique est essentielle chez les patients diabétiques. Sur une revue de la littérature de 402 patients traités par infusion de Méthylprednisolone, 1,67% des patients ont présenté un déséquilibre de leur diabète ou l'apparition d'un diabète cortico-induit nécessitant le renforcement ou l'introduction d'un traitement (107). Sur une analyse rétrospective comportant 157 patients (dont 22 aux antécédents de diabète) ayant bénéficiés d'une dose cumulée de 7,5g de Méthylprednisolone pour une OB, des glycémies à jeun supérieures à 7mmol/L (1,26g/L) ont été mesurées chez 113 patients (84% de la cohorte, comprenant les 22 présentant un diabète préexistant) (132). Il n'y avait néanmoins pas d'information sur la nécessité d'introduire ou de renforcer le traitement. Dans notre travail, les 3 patients diabétiques avant les bolus de Méthylprednisolone n'ont pas nécessité de

renforcement du traitement. En revanche, 7 (15,9%) patients ont présenté un diabète cortico-induit, tous durant les premiers bolus.

Un seul patient a nécessité une hospitalisation après le 3^{ème} bolus, devant une glycémie à jeun > 2,5g/L avec une HBA1c à 5,3%. Une insulinothérapie par voie veineuse fût introduite, puis un traitement par analogue du GLP-1 et sulfamide hypoglycémiant en relais. Un patient n'a pas nécessité d'introduction d'un traitement antidiabétique, les règles hygiéno-diététiques seules ont suffi à l'amendement du diabète. Les 5 autres patients ont été traités par antidiabétiques oraux, principalement de la Metformine. Parmi les 6 patients traités médicalement, le traitement fut arrêté chez 5 patients dans les mois suivant l'arrêt de la corticothérapie. Biologiquement, il est retrouvé une différence significative avant et après les bolus, ainsi qu'avant et 12 mois après les bolus, sur la glycémie à jeun mais surtout sur l'HBA1c démontrant l'impact des bolus de Méthylprednisolone sur l'équilibre glycémique à court et long terme.

Dans la littérature, les études sur la nécessité d'un suivi glycémique lors de bolus de méthylprednisolone chez les patients non diabétiques sont contradictoires : Feldman-Billard et al en 2004 (133) argumentent l'absence de nécessité de surveillance glycémique chez les patients non diabétiques. Ils ont retrouvé une augmentation de la glycémie à jeun après le 1^{er} bolus chez les patients diabétiques et non diabétiques traités par Méthylprednisolone mais celle-ci est revenue spontanément dans la norme chez les patients non diabétiques. En revanche, Perez et al en 2012 (134) affirment la nécessité d'un suivi glycémique même chez les non-diabétiques, ayant retrouvé une majoration de la glycémie à jeun chez 98% des patients, non-diabétiques, à la suite immédiate de bolus de méthylprednisolone.

Devant la présence de 7 diabètes cortico-induits dans notre étude, la surveillance glycémique durant la période de réalisation des bolus nous paraît justifiée. A ce jour, aucune étude ne permet de déterminer l'imputabilité de la survenue d'un diabète cortico-induit durant la prise en charge d'une OB sur les risques de développer une complication cardiovasculaire, justifiant une prise en charge adaptée de cette complication immédiate. La prévention de la survenue d'un diabète cortico-induit par un régime pauvre en sucre est nécessaire (135). Le traitement du diabète cortico-induit repose sur les règles hygiéno-diététiques en priorité et sur des thérapies réduisant l'insulino-résistance (notamment la Metformine, en 1^{er} intention) (122). L'indication des traitements anti diabétique devra être évaluée à distance de l'arrêt de la corticothérapie.

Les glucocorticoïdes ont un effet métabolique complexe, promouvant la lipolyse, la lipogenèse ainsi que l'adipogénèse. Les hypercorticismes endogènes peuvent induire une prise de poids ainsi qu'une dyslipidémie (122,136). Sur une étude rétrospective de 74 patients bénéficiant du protocole EUGOGO classique, 14 (19%) patients ont présenté un gain de poids (défini dans l'étude comme une prise de plus de 3kg), 24 (32%) et 9 (12%) patients ont présenté respectivement une augmentation du cholestérol total et des triglycérides, sans notion d'un éventuel changement de traitement (137). Une autre étude sur 46 patients bénéficiant du protocole EUGOGO classique a recensé 8 (17%) patients présentant une majoration pondérale (définie comme une prise de plus de 2kg) (138). En revanche, sur une étude prospective de 19 patients traités avec le protocole EUGOGO classique, il n'a pas été retrouvé de changement significatif du profil lipidique (cholestérol total, LDL-C, HDL-C et triglycéride) ou du bilan pondéral (évalué sur l'IMC) (80). Dans notre cohorte, une diminution significative de 0,06 g/l est retrouvée au niveau du HDL-C avant et en post bolus immédiat. Aucune différence significative n'est retrouvée sur les triglycérides, le LDL-C et l'IMC avant et après les bolus.

Douze mois après l'arrêt des bolus de méthylprednisolone, une augmentation significative de 0,12 g/l est retrouvée au niveau des triglycérides. Un bilan métabolique avec la recherche d'anomalie lipidique et la mesure du poids avant l'instauration d'une corticothérapie IV dans le contexte d'un OB est nécessaire. Si le suivi d'éventuelle anomalie lipidique semble justifiée, la fréquence du suivi lipidique n'est pas consensuelle (103,122).

Une corticothérapie prolongée (> 7,5 mg par jour, durant 3 semaines) est également à risque d'induire une insuffisance corticotrope à leur arrêt par inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire (139). Trois études ont été faites entre 2015 et 2020 évaluant la sécrétion de cortisol endogène (par test au synacthène ou cortisol sanguin à 8h) après une corticothérapie IV pour des OB, à la dose cumulée de 4,5g. Sur 58 patients en tout, aucune insuffisance corticotrope n'a été mise en évidence (140–142). Dans notre cohorte, 14 patients ont bénéficié d'un test au synacthène (figure 5). Il a été mis en évidence une seule réponse insuffisante au test au synacthène sans expression clinique. Au vu de ces résultats, sous réserve d'un faible échantillon, il ne semble pas indispensable de mettre en place une supplémentation par hydrocortisone à l'arrêt des bolus en prévention d'une insuffisance corticotrope, ni de faire la recherche d'une insuffisance corticotrope systématiquement, l'interrogatoire visant à rechercher un déficit en cortisol pourrait être suffisant. Il n'existe pas de consensus dans la littérature concernant le dépistage d'une insuffisance corticotrope suite à une corticothérapie IV dans le cadre d'une OB.

Concernant l'atteinte hépatique cortico-induite, 3 mécanismes ont été décrits. Les glucocorticoïdes sont responsables d'une hépatotoxicité directe sur l'hépatocyte de façon dose dépendante et transitoire. Les glucocorticoïdes pourraient également réactiver une hépatite auto-immune avec un effet rebond à l'arrêt de la corticothérapie, chez les patients

prédisposés. Enfin, les corticoïdes peuvent être responsables de réactivation d'une hépatite virale secondaire à l'immunosuppression (115,143).

D'après la méta-analyse de Zang et al (87), une stéatose hépatique et/ou un diabète préexistant à la corticothérapie ne seraient pas des facteurs de risque d'atteinte hépatique, contrairement à un antécédent d'hépatite B virale ou d'hépatite auto-immune. L'atteinte hépatique de la corticothérapie IV pour l'orbitopathie de basedow est bien décrite dans la littérature. Miškiewicz et al (107), dans une revue de la littérature comportant 800 patients traités pour une OB avec corticothérapie IV, retrouvait une prévalence de 0,8% d'insuffisance hépatocellulaire aigue et 0,3% d'insuffisance hépatocellulaire fatale, avec une dose cumulée de plus de 8g pour tous les cas. Similairement, Sisti et al (144), sur une cohorte de 1076 patients traités par corticothérapie IV pour une OB, ont décrit 14 (1,3%) cas d'insuffisance hépatocellulaire aigue, avec comme facteur de risque un âge supérieur à 53 ans et une dose cumulée supérieure à 8,5g. Dans la littérature, des cas ont été décrits d'insuffisance hépatocellulaire à distance de la corticothérapie, à $4,9 \pm 1,2$ semaines, associés à l'effet rebond dans un contexte d'hépatite auto-immune avec anticorps anti réticulum endoplasmique (LMK-1) (115). Salvi et al (145) ont rapporté le cas d'une patiente de 43 ans traitée par corticothérapie IV dans le cadre d'une OB (dose cumulée de 5,5g) ayant présentée une hépatite auto-immune de type 1 durant le protocole découverte sur une élévation des TGO et TGP motivant l'arrêt de la corticothérapie. Les anticorps anti muscle lisse et anti LMK-1 étaient négatifs mais les anticorps anti-ANA étaient positifs, le diagnostic est posé sur une biopsie hépatique fait 4 semaines après l'arrêt de la corticothérapie. Ces hépatites auto-immunes sont parfois traitées par corticothérapie (146). L'association d'une hépatite auto-immune et d'une maladie de basedow est décrite dans la littérature (147–150). La prévalence d'une maladie de basedow dans un contexte d'hépatite auto-immune est estimée à 6% (151). Dans notre

cohorte, un patient avec antécédent d'hépatite B chronique sans traitement a présenté une réactivation de son hépatite B à la suite du 2^{ème} bolus de 0,5g. Sur la biologie avant traitement, elle présentait une hépatite B inactive, avec charge virale indosable. Sur la prise de sang à la suite du 2^{ème} bolus, il est mis en évidence une positivité de l'antigène HBS à un titre de 67 000 Ui/ml avec quantification de l'ADN du VGB à 356 Ui/ml et positivité des anticorps anti HBC, sans élévation des enzymes hépatiques. La corticothérapie fût immédiatement arrêtée et après avis hépatologique, un traitement par Tenofovir, inhibiteur de la transcriptase reverse, est introduit à la dose de 245mg. Après introduction du Tenofovir et devant une charge virale négative, la corticothérapie a été reprise et terminée sans autre complication. La patiente n'a pas présenté de nouvelle réactivation durant le reste de la corticothérapie, et les enzymes hépatiques sont restées dans la norme. Le traitement par Tenofovir a été arrêté 2 mois après la fin de la corticothérapie. Aucun patient dans notre étude n'a présenté d'insuffisance hépatocellulaire aigue.

Une élévation des marqueurs hépatiques de façon asymptomatique pour des doses cumulées de 4,5g est bien connue, retrouvée sur plusieurs études (143,152,153). Cette élévation des enzymes hépatiques serait l'effet indésirable non fatal le plus fréquent des glucocorticoïdes dans l'OB (106). Biologiquement dans notre travail, nous retrouvons une augmentation significative entre les TGO, TGP et GammaGT avant et en post bolus immédiat comme décrite dans la littérature (152). A 12 mois des bolus, cette différence significative n'est plus retrouvée comme précédemment décrit sur les TGO et TGP. Ces résultats dénotant bien du caractère transitoire des atteintes hépatiques biologiques dans la corticothérapie. Aucune différence significative n'est retrouvée sur le dosage de la bilirubine après les bolus et à 12 mois. Ces anomalies biologiques hépatiques sont le plus souvent asymptomatiques, et peuvent ne pas être mises en évidence en l'absence de suivi. Il est à noter que cette élévation des enzymes

hépatiques peut aussi être favorisée par d'autres traitements en cours, notamment les antithyroïdiens de synthèse utilisés pour traiter l'hyperthyroïdie ou les statines, dont les effets secondaires comportent des atteintes hépatiques (154).

Il convient avant une corticothérapie IV d'identifier les patients à risque d'atteinte hépatique, notamment en recherchant les antécédents hépatologiques et les traitements potentiellement hépatotoxiques en cours. Un bilan hépatique complet comprenant le dosage des hépatites virales B et C est recommandé par l'EUGOGO. Le dosage des anticorps pouvant être responsables d'hépatite auto-immune est recommandé avant traitement par certains auteurs mais ne fait pas consensus (60,106,143,145). Certains auteurs préconisent la réalisation d'une échographie hépatique avant les bolus à la recherche d'une stéatose hépatique. Une surveillance biologique durant les bolus doit être faite au minimum tous les mois, comme recommandé par l'EUGOGO (9,60). L'indication d'un suivi à l'arrêt des bolus pour dépister le risque de rebond d'immunité et d'hépatite auto-immune n'est pas clairement défini dans la littérature. Enfin, les bolus de méthylprednisolone ne doivent pas être réalisés sur des jours consécutifs, sans excéder une dose cumulée de 8g (à l'exception de la prise en charge de la DON).

La corticothérapie est la cause la plus fréquente d'ostéoporose secondaire (155). Les glucocorticoïdes induisent une majoration de l'apoptose des ostéoblastes et ostéocytes, et prolongent la durée de vie des ostéoclastes (156,157). Ils induisent également une diminution de l'absorption digestive de calcium (158). Ces mécanismes aboutissent à une ostéoporose secondaire, avec majoration du risque de fracture osseuse (159). Ces effets sont retrouvés lors de la prise de corticoïde orale, motivant l'introduction d'une supplémentation systématique en calcium et en vitamine D lors d'une corticothérapie orale au long cours (160).

En revanche, peu d'études ont été faites pour évaluer le risque osseux d'une corticothérapie IV. Sur deux études, une prospective et une rétrospective, respectivement de 35 et 45 patients traités par méthylprednisolone en protocole EUGOGO classique, une perte de densité minérale osseuse n'a pas été objectivée sur l'ostéodensitométrie réalisée à la fin du protocole (161,162). A noter que les patients étaient supplémentés en calcium, 1g par jour, et en vitamine D, 800UI par jour. Sur une autre étude prospective incluant 58 patients, supplémentés en calcium et vitamine D, traités avec des doses élevées de méthylprednisolone (moyenne de 9g en dose cumulée, allant de 3g jusqu'à 19,5g) pour orbitopathie dysthyroïdienne, aucune ostéoporose n'a été mise en évidence sur l'ostéodensitométrie lors du suivi au long cours, sur un suivi moyen de 28,4mois. (117). Dans notre cohorte, aucune complication osseuse à type de fracture n'a été recensé jusqu'à 12 mois de la corticothérapie IV. Il n'y a cependant eu aucune évaluation par ostéodensitométrie avant et après les bolus. Une modification de la calcémie en post bolus immédiat et à 12 mois n'a pas été retrouvé.

Ces résultats tendent à démontrer qu'une supplémentation vitamino-calcique dans le cadre d'une corticothérapie IV pour une OB permet de prévenir la survenue de complication osseuse.

De par le mécanisme d'immunosuppression induit, la corticothérapie prédispose aux infections. Une méta-analyse de 71 études incluant plus de 2000 patients traités par corticothérapie orale a retrouvé un taux global de complications infectieuses plus élevées que chez les sujets sans corticothérapie, avec un risque relatif de 1,6 (163). Miškiewicz et al retrouvait sur une revue de la littérature de 402 patients, traités par Méthylprednisolone pour diverses pathologies, une prévalence des infections de 2,74% (107). Sur leur étude prospective répertoriant les effets indésirables des corticothérapies IV dans le cadre de l'orbitopathie de

Basedow, Riedl et al ont rapporté 7 évènements de types infectieux, sans description exacte de l'infection ou du traitement employé (113). Dans notre travail, deux patients ont présenté des complications infectieuses durant les bolus de Méthylprednisolone, tous les deux nécessitant une hospitalisation avec antibiothérapie IV.

La surveillance d'une éventuelle infection est donc nécessaire durant toute la période de la corticothérapie, avec au minimum un examen clinique avant chaque bolus.

L'utilisation de glucocorticoïdes peut mener à l'apparition de symptomatologie psychiatrique incluant insomnie, irritabilité, anxiété, hypomanie, labilité émotionnelle, dépression et dans les cas les plus sévères à des psychoses. Les effets indésirables psychiatriques sont dépendants de la dose et de la durée du traitement (164,165). A court terme, les patients rapportent le plus souvent une euphorie, tandis que les patients avec une corticothérapie au long cours sont plus susceptibles de développer une symptomatologie dépressive (166). L'arrêt d'une corticothérapie au long cours peut aussi entraîner un risque de décompensation psychiatrique, plutôt sur le versant dépressif (167).

Sur les questionnaires de qualité de vie (36-Item Short-Form Health Survey (168)) des patients présentant une OB, la moyenne était 8% à 36% plus basse qu'une population saine (169). Par rapport à la population générale, le risque de suicide est majoré chez les patients avec une maladie de Basedow, le risque étant considérablement majoré chez les patients présentant une OB avec un HR à 2,73, après ajustement de la morbidité somatique et psychiatrique préexistante (170). Dans une étude comparant l'efficacité et la sécurité de trois doses cumulées différentes de méthylprednisolone pour l'OB, Bartalena et al ont rapporté 4 patients présentant un évènements indésirables psychiatriques, dont 3 dépressions majeures (2 dans

le groupe haute dose à 7,47g et 1 dans le groupe moyenne dose à 4,98g) et une psychose dans le groupe haute dose (98).

Aucun événement d'ordre psychiatrique a été recensé dans notre étude durant la corticothérapie et jusqu'à 12 mois après l'arrêt des bolus. Considérant le risque psychiatrique de la maladie de Basedow en elle-même, exacerbé lors de la présence d'une orbitopathie et d'une corticothérapie IV, l'absence d'évènement psychiatrique pourrait être lié à un biais de recensement. Les manifestations psychiatriques des corticoïdes, bien que connues, sont peu spécifiques et d'intensité variables pouvant aller d'une labilité émotionnelle à de véritables troubles dépressifs. Le diagnostic psychiatrique reste une donnée difficile à évaluer. Il est possible que tant le médecin que le patient aient pu mettre en cause d'autres éléments (facteurs de stress, événements de vie) pour expliquer des symptômes psychologiques. Il est tout aussi possible que le patient ne les rapporte pas, ou que le médecin somaticien ne remarque pas toujours les changements d'humeur. L'aveu de symptômes psychiatriques reste chargé de préjugés et c'est encore un facteur ayant pu participer à une sous-estimation des complications psychiatriques dans notre travail.

Avant une corticothérapie, il conviendra donc d'identifier les patients à risque d'évènement psychiatrique notamment ceux présentant des antécédents personnels ou familiaux de pathologie psychiatrique, et de référer le patient pour une évaluation psychiatrique si nécessaire. L'utilisation de questionnaire de qualité de vie, notamment le Go-QOL spécifique à l'OB, durant la corticothérapie et le suivi pourrait permettre d'aider le clinicien à dépister les complications psychiatriques.

Bien que l'OB induise une augmentation de la pression oculaire (171), le risque de développer un glaucome n'est pas clairement élucidé. Certaines études affirment qu'il n'y pas de surrisque

de développer un glaucome lors d'une orbitopathie de basedow (172–174) et d'autres études affirment le contraire (175). Le risque de développer un glaucome paraît cependant plus élevé chez les patients sous corticothérapie, notamment lors d'une administration locale oculaire (176,177). Peu d'études ont rapporté une association entre la corticothérapie IV dans l'OB et le risque de glaucome secondaire. Dans d'autres pathologies comme la sclérose en plaque où une corticothérapie IV peut être indiquée, Acar et al ont démontré une augmentation de la pression intra-oculaire significative durant et jusqu'à 1 mois après les bolus, mais aucun patient n'a développé un glaucome (178).

Dans notre cohorte, aucun patient a développé un glaucome durant et jusqu'à 12 mois de la corticothérapie. Il convient néanmoins de référer les patients à risque, ceux avec un antécédent personnel ou familial de glaucome ou une myopie, de développer un glaucome en consultation chez un ophtalmologue.

Biologiquement, le dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH est significativement inférieur après les bolus et à 12 mois des bolus comme décrit dans la littérature (91). Il est cependant décrit chez Kubota et al une majoration des taux circulants d'anticorps anti-récepteur de la TSH entre le 12^{ème} et le 24^{ème} mois, témoignant de l'effet temporaire de la corticothérapie IV.

La mortalité des bolus de méthylprednisolone est secondaire à des évènements cardiovasculaires, thrombo-emboliques et hépatiques. Dans la littérature, ces incidents se sont produits à chaque fois pour des doses cumulées supérieures à 8g ou des doses ponctuelles supérieures à 0,5g administrées sur des jours consécutifs. Dans notre étude, aucun évènement mortel n'a été recensé.

De par la nature rétrospective de notre étude, il existe inexorablement des biais. Un biais de suivi est constaté, en effet, les suivis des patients ont différé selon le médecin en charge. Par exemple, tous les patients n'ont pas bénéficié d'un test au synacthène après les bolus pour l'évaluation d'une insuffisance corticotrope post-corticothérapie. Un biais d'information est également observé : les évènements indésirables étant enregistrés dans le dossier par le médecin en charge du patient, il est possible que certains évènements mineurs, potentiellement en lien avec la corticothérapie, n'aient pas été notifiés dans le dossier. La perte de donnée à long terme peut s'expliquer également par la perte de vue des patients, préférant poursuivre leur suivi en ambulatoire à la suite de la corticothérapie faite en hospitalisation. Un biais de sélection semble évident, puisque que la totalité de nos patients proviennent du CHRU de Strasbourg, limitant l'extrapolation des résultats à la population générale. De plus il s'agit d'une étude d'effectif modeste où la récupération des données clinico-biologiques, notamment à 12 mois, n'a pas toujours été possible.

V- Conclusion

La corticothérapie IV par bolus de méthylprednisolone dans l'orbitopathie basedowienne est une thérapeutique efficace mais pouvant être responsable d'effets secondaires potentiellement mortels. Quand bien même les évènements indésirables sont plus fréquents avec des doses élevées de corticothérapie IV (dose cumulée > 8g, ou bolus rapproché > 0,75 g), la dose cumulée recommandée par le protocole EUGOGO à 4,5g n'est pas exempt d'effets indésirables. Une sélection appropriée des patients et un monitoring durant le traitement sont nécessaires pour prévenir et traiter l'apparition de ces complications.

Dans notre travail rétrospectif incluant 44 patients, le taux de morbidité global des bolus de méthylprednisolone IV (protocole EUGOGO) dans le cadre d'une OB est de 34,1%, dont 27,3% durant la période des bolus et 6,8% durant le suivi jusqu'à 12 mois, avec un taux d'hospitalisation de 13,6% et une mortalité à 0%. Les complications les plus fréquentes étaient l'apparition d'un diabète cortico-induit (15,9%), une infection (4,6%) ou encore un syndrome coronarien aiguë (2,3%).

L'apparition d'un diabète cortico-induit transitoire s'exprime dans la cohorte par une augmentation de la glycémie veineuse à jeun (+ 0,02 g/l) et de l'HbA1C (+0,14%) à court terme mais également de l'HbA1C (+0,22%) à long terme malgré un nombre de données manquantes important. La mise en place d'un régime pauvre en sucre rapide et la surveillance de la glycémie veineuse à court et long terme sont justifiées pour dépister et minimiser le risque de diabète cortico-induit. Devant les mécanismes impliqués et le bénéfice/risque, en cas de découverte d'un diabète, un traitement par biguanide en première intention est justifié.

L'apparition d'une infection sévère chez 4,6% de nos patients avec nécessité d'hospitalisation justifie une surveillance clinique, devant le risque d'infection secondaire à l'effet

immunosuppresseur des glucocorticoïdes ou secondaire à la voie d'administration du traitement. En pré thérapeutique, il paraît justifié de rechercher une tuberculose latente chez les patients présentant un antécédent de tuberculose ou des facteurs de risque, à l'aide d'une intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou un Interferon Gamma Release Assay (IGRA) (179). Les deux complications les plus redoutées et les plus décrites dans la littérature sont l'atteinte cardiovasculaire et l'atteinte hépatique.

Une complication cardiovasculaire (syndrome coronarien aigue, trouble du rythme, décompensation cardiaque, déséquilibre d'une HTA préexistante) a été retrouvée dans 9% des cas dans notre cohorte (n=4/44) après la réalisation du protocole EUGOGO. Cette observation justifie en pré thérapeutique une évaluation de l'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaire et leurs équilibres avant de débiter le traitement. La réalisation d'un ECG de référence systématique en pré thérapeutique nous semble souhaitable. En fonction du terrain (âge, facteurs de risque cardiovasculaire), une échocardiographie transthoracique pré thérapeutique pourrait être justifiée. Dans tous les cas, la mise en place d'un régime pauvre en sel n'est pas consensuelle en l'absence d'antécédent cardio-rénale. Une surveillance systématique de la tension artérielle est recommandée. Outre le déséquilibre glycémique, l'impact chez des patients à haut risque cardiovasculaire de l'augmentation des triglycérides associée à une diminution du HDLc comme observée dans les suites de l'administration de méthylprednisolone est difficile à déterminer. Au vu de nos résultats concernant l'EAL, nous ne pouvons faire de recommandation spécifique aux patients traités par méthylprednisolone. L'application des recommandations de dépistage d'une dyslipidémie de la population générale (selon les facteurs de risque cardiovasculaire) nous paraît adaptée.

Au niveau hépatique, des défaillances hépatiques avec nécessité de greffe hépatique ont pu être décrites dans la littérature, justifiant l'application des recommandations EUGOGO de dose cumulée de 4,5g avec la recommandation de ne pas dépasser 8g. L'application de ces recommandations explique l'absence d'insuffisance hépatocellulaire dans notre cohorte. En revanche, pour des doses cumulées inférieures à 8g, il existe un risque d'hépatite aigue auto-immune ou de réactivation d'hépatite virale. Un bilan hépatique complet comprenant la recherche des hépatites virales B et C est recommandé par l'EUGOGO. En effet la société américaine de gastro-entérologie estime que le risque de réactivation d'une hépatite B en cas d'antigène HBs positif et anticorps anti HBc positif est supérieur à 10% pour des doses de prednisone ou équivalent > 20 mg par jour pendant plus de 4 semaines (180). Le dépistage des hépatites auto-immunes (anticorps anti-muscle lisse, ANA et LMK-1), notamment dans cette population ayant un terrain auto-immun, est recommandé par certains auteurs mais ne fait pas consensus. Une échographie hépatique a également pu être recommandée par certains auteurs, pour le dépistage de la stéatose hépatique.

Dans notre travail, comme dans d'autres études, nous avons réalisé un test au synacthène qui ne retrouve pas d'insuffisance corticotrope après la réalisation de la corticothérapie IV. Il ne semble pas indiqué de rechercher systématiquement cette complication. Un dépistage clinique semble plus adapté.

Deux points semblent avoir été négligés dans notre prise en charge : la complication osseuse et psychologique.

Une supplémentation vitamino-calcique est justifiée et doit être systématique, surtout au vu des données épidémiologiques dans notre région retrouvant une carence en vitamine D chez plus de 85% des cas.

Enfin, les données de la littérature décrivent un risque de suicide 2,7 fois plus fréquent chez les patients avec une orbitopathie basedowienne, justifiant la mise en place d'une évaluation systématique de la qualité de vie (Go-QOL) et d'un syndrome dépressif (questionnaire HADS, PHQ9) avant et durant le suivi des patients traités.

Il n'existe pas à ce jour de consensus concernant la prévention du risque thrombo-embolique pendant la période des bolus.

Sept pourcents de nos patients ont présenté des complications après la réalisation de bolus de glucocorticoïde. Peu d'études ont été réalisées concernant les complications à long terme d'une corticothérapie IV, il n'existe à ce jour pas de recommandation officielle du suivi après la période de perfusions. On ne peut cependant ignorer l'impact à long terme d'une corticothérapie IV sur la morbi-mortalité des patients traités.

VU


Strasbourg, le 03.10.22

Le président du jury de thèse

Professeur.....JEANDIDIEE



VU et approuvé
Strasbourg, le 07 OCT. 2022
Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé



Professeur Jean SIBILIA

VI- Annexes

Figure 1 : Score d'activité clinique CAS de l'OB

Douleur rétrobulbaire spontanée	/1
Douleur à la mobilisation bulbaire	/1
Injection palpébrale	/1
Injection conjonctivale	/1
Œdème de la caroncule et/ou des plis semi lunaires	/1
Œdème des paupières	/1
Œdème conjonctival (chemosis)	/1
Total	/7

Figure 2 : Evaluation de la sévérité de l'OB selon EUGOGO

Stade de sévérité de l'orbitopathie	Présentation clinique
Légère : impact mineur sur qualité de vie, ne justifiant pas de traitement immunosuppresseur ou chirurgical	Un ou plusieurs des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Rétraction palpébrale mineure < 2 mm - Atteinte discrète des tissus mous - Exophtalmie < 3 mm - Diplopie absente ou intermittente (au réveil ou en cas de fatigue extrême) - Atteinte cornéenne contrôlée par les traitements locaux
Modérée à sévère : Impact sur la qualité de vie justifiant les risques d'un traitement immunosuppresseur ou une chirurgie	Deux ou plus parmi les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Rétraction palpébrale > 2 mm - Atteinte modérée à sévère des tissus mous - Exophtalmie > 3 mm - Diplopie constante ou inconstante (selon la direction du regard)
Très sévère, menaçant le pronostic visuel	Neuropathie optique et/ou érosion cornéenne

Figure 3 : Classification NOSPECS de la gravité de l'OB

	0	a	b	c
Aucun signe ni symptôme	0			
Signes cliniques, aucun symptôme	1			
Atteinte des tissus mous	2	Non	Minime	Modérée
Exophtalmie (Hertel) (mm)	3	<17	17–22,5	23–25
Troubles de la mobilité	4	Aucun	Intermittents (dans certaines conditions)	Inconstants (selon la direction du regard)
Kératopathie	5	Non	KPS	Ulcère
Neuropathie optique compressive	6	Non	AV 0,63–0,5	AV 0,4–0,1
				Nécrose ou perforation AV<0,1

a = 1, b = 2 et c = 3 points.

Au total des points :

< 3 points : OB légère

3 à 5 points : OB modérée

> 5 points : OB sévère

Figure 4 : Questionnaire Go_QOL

GO-QUESTIONNAIRE- français initial follow-up

Date

Les questions suivantes ne concernent que la maladie de vos yeux (ophtalmopathie thyroïdienne).

Vos réponses doivent être en rapport avec les symptômes de votre maladie durant la dernière semaine.

Pendant la dernière semaine combien vos activités décrites ci-dessous ont été limitées due à l'ophtalmopathie thyroïdienne?

Crochez le symbole x dans la cage correspondante à votre réponse. Les cages correspondent aux réponses décrites ci-dessus. Mettez un seul x à chaque question.

	Oui très limitées	Oui peu limitées	Non pas limitées du tout	
1) Vélo (Je ne suis pas cycliste <input type="checkbox"/>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2) Conduire (je ne conduis pas <input type="checkbox"/>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3) Marche à la maison	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4) Marche à l'extérieur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5) Lire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6) Regarder la télévision	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7) Loisir favoris / divertissements par exemple.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Oui beaucoup	Oui peu	Non pas du tout	
8) Pendant la dernière semaine avez vous senti des difficultés pour satisfaire une envie à cause de l'ophtalmopathie thyroïdienne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Score

Les questions suivantes concernent l'ophtalmopathie thyroïdienne en général.

	Oui trop	Oui peu	Non pas du tout	
9) Est-ce que vous avez l'impression que votre aspect extérieur a changé à cause de l'ophtalmopathie thyroïdienne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10) Avez-vous l'impression qu'on vous regarde instamment dans la rue à cause de l'ophtalmopathie thyroïdienne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11) Avez-vous l'impression que les gens expriment des sentiments négatifs à cause de l'ophtalmopathie thyroïdienne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
12) Croyez-vous que l'ophtalmopathie thyroïdienne influence sur votre estime de soi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
13) Avez-vous l'impression d'être socialement isolé à cause de l'ophtalmopathie thyroïdienne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
14) Croyez-vous que l'ophtalmopathie thyroïdienne joue un rôle sur votre capacité de se faire des nouveaux amis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
15) Evitez-vous de vous faire photographier par rapport à votre disposition précédemment l'ophtalmopathie thyroïdienne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
16) Essayez-vous de "camoufler" votre aspect extérieur à cause de l'ophtalmopathie thyroïdienne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Score

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la population.

		Moyenne	Médiane	Ecart - type	Min - Max	N ⁽¹⁾ (%)
Âge		54,6	54	14,34	28 - 85	
Sexe ratio H/F						0,57
IMC ⁽²⁾		26,1	24,4	7,03	18,7 - 56,1	
Traitement	ATS					36 (81,9%)
	ATS + Levothyrox					22 (50%)
TRAK ⁽³⁾		21,7	12	40,82	1,7 - 250	41 (93,2%) ⁽⁴⁾
Orbitopathie	Diplopie					41 (93,2%)
	Baisse acuité visuelle					26 (59%)
	Score CAS	3,4	3,5	1,56	1 - 6	31 (70,4) ⁽⁵⁾
Corticoïde	Durée, semaines	9,8	11	4,1	2 - 18	
	Dose cumulée, g	4,79	4,5	1,53	1,5 - 8,5	
Radiothérapie	Nombre					26 (59,1%)
	Durée, j	9,6	10	0,8	8 - 10	
	Dose cumulée, gray	16,2	20	7,07	2,4 - 20	
Tabagisme	Actif					28 (64%)
	Paquet-année	24,6	20	19,19	5 - 80	
Antécédent	Hypertension artérielle					18 (40,9%)
	Diabète					3 (6,8%)
	Dyslipidémie					3 (6,8%)
	Hépatite virale					2 (4,5%)
	Maladie thrombo-embolique veineuse					1 (2,3%)
	Syndrome coronarien aigue					1 (2,3%)
	Ostéoporose					2 (4,5%)
	Insuffisance rénale chronique					2 (4,5%)
	Psychiatrique					1 (2,3%)
	Insuffisance hépatique					0 (0%)
Accident vasculaire cérébrale					0 (0%)	

(1) Effectif sur le total de 44 patients

(2) Indice de masse corporel en kg/m²

(3) Anticorps anti-récepteur de la TSH en Ui/L

(4) Pourcentage de TRAK positif

(5) Pourcentage de CAS supérieur à 3

Tableau 2 : Complications durant et jusqu'à un an des bolus de corticoïdes IV.

	Nb d'évènement (%)	Hospitalisation	Durant les bolus	Après les bolus
Diabète cortico-induit	7 (15,9%)	1 / 7	7 / 7	0
Infection	2 (4,54%)	2 / 2	2 / 2	0
Syndrome coronarien aigue	1 (2,27%)	1	0	1
Déséquilibre d'une hypertension artérielle	1 (2,27%)	0	1	0
Trouble du rythme cardiaque	1 (2,27%)	1	0	1
Décompensation cardiaque	1 (2,27%)	1	0	1
Insuffisance rénale aigue	1 (2,27%)	0	1	0
Hépatite virale	1 (2,27%)	0	1	0
Maladie thrombo-embolique veineuse	0 (0%)	0	0	0
Accident vasculaire-cérébral	0 (0%)	0	0	0
Trouble psychiatrique	0 (0%)	0	0	0
Insuffisance hépatocellulaire aigue	0 (0%)	0	0	0
Fracture osseuse	0 (0%)	0	0	0
Glaucome	0 (0%)	0	0	0
Décès	0 (0%)	0	0	0
Total ⁽¹⁾	15 (34,1%)	6 (13,6%)	12 (27,3%)	3 (6,8%)

⁽¹⁾ Pour un total de 44 patients

Tableau 3 : Comparaison des données clinico-biologiques avant et durant le suivi post bolus immédiat de méthylprednisolone

	Pré-bolus				Post-bolus ⁽¹⁾				P-value
	Moyenne	Médiane	Ecart-type	N ⁽²⁾	Moyenne	Médiane	Ecart-type	N ⁽²⁾	
DFG, ml/min	90,8	90	14,6	43	90,1	90	17,32	38	0,31
Calcémie, mmol/L	2,32	2,29	0,11	37	2,28	2,28	0,08	22	0,064
Triglycéride, g/L	0,89	0,86	0,51	27	1,27	1,22	0,6	17	0,08
LDL-C, g/L	1,08	1,01	0,3	26	1,17	1,23	0,32	17	0,14
HDL-C, g/L	0,67	0,60	0,21	27	0,61	0,6	0,15	17	0,0003
Glycémie à jeun, g/L	0,95	0,93	0,19	43	0,97	0,94	0,16	32	0,0204
HBA1c, %	5,9	5,5	0,9	28	6,04	5,9	0,52	18	0,0046
Cortisol, µg/L	142,1	148	46,1	16	157,3	144,5	64,15	10	0,719
TSH, mUi/L	3,62	1,37	7,94	43	2,13	1,5	2,09	37	0,116
T4L, ng/L	13,5	11,6	9,32	42	13,6	13,6	3,04	35	0,23
TRAK, Ui/L	18,1	7,8	42,5	36	6,59	3,9	6,07	24	0,0007
Bilirubine totale, µmol/L	11,02	8,7	5,23	23	10,4	9,3	4,1	16	0,68
TGO, U/L	19,56	19	7,31	39	22,6	15	34,5	35	0,001
TGP, U/L	27,4	23	14,49	40	37,1	23	47,7	35	0,002
PAL, U/L	91,1	92,5	33,23	36	82,3	82	26,1	33	0,001
Gamma GT, U/L	34,08	24	26,55	36	62,9	25	113	32	0,0032
Albumine, g/L	42,6	42	3,8	29	42,13	42,5	2,95	16	0,34
IMC, kg/m ²	26,21	24,4	7,03	38	26,52	24,7	6	17	0,32

⁽¹⁾ Recueil des données en moyenne à 2,42±1,03 mois après le début des bolus (médiane à 2,75 mois)

⁽²⁾ Nombre de données collectées sur 44 patients

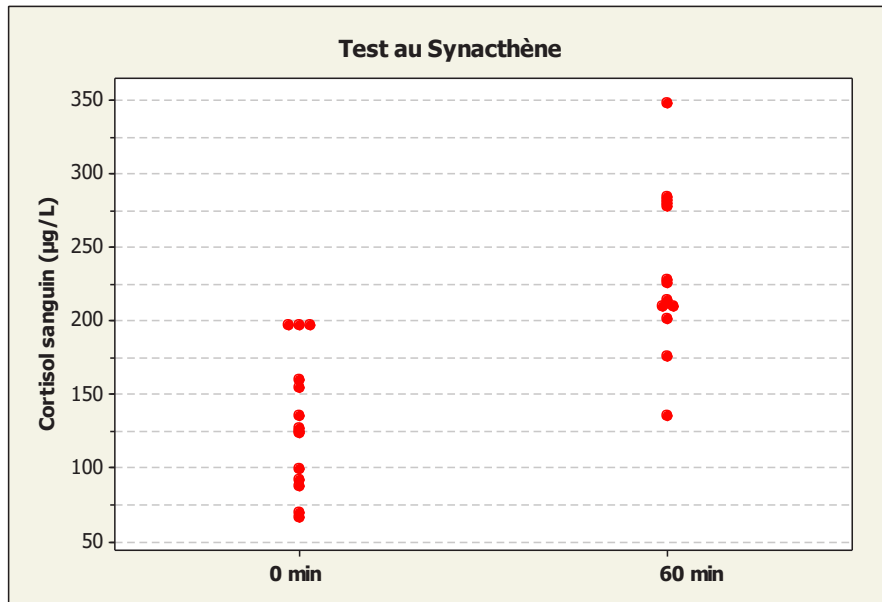
Tableau 4 : Comparaison des données biologiques avant et 12 mois après les bolus de Méthylprednisolone

	Pre-bolus				12 mois post bolus				P-value
	Moyenne	Médiane	Ecart-type	N ⁽¹⁾	Moyenne	Médiane	Ecart-type	N ⁽¹⁾	
DFG, ml/min	90,8	90	14,6	43	83,3	79,5	15,5	14	0,03
Calcémie, mmol/L	2,32	2,29	0,11	37	2,34	2,29	0,11	11	0,25
Triglycéride, g/L	0,89	0,86	0,51	27	1,01	0,94	0,37	10	0,0212
LDL-C, g/L	1,08	1,01	0,3	26	1,34	1,4	0,31	10	0,679
HDL-C, g/L	0,67	0,60	0,21	27	0,69	0,65	0,25	10	0,108
Glycémie, g/L	0,95	0,93	0,19	43	0,96	0,91	0,18	13	0,0192
HBA1c, %	5,9	5,5	0,9	28	6,12	6,3	0,46	7	0,0013
Cortisol, µg/L	142,1	148	46,1	16				0	N/A ⁽²⁾
TSH, mUi/L	3,62	1,37	7,94	43	3,24	2,5	3,23	27	0,931
T4L, ng/L	13,5	11,6	9,32	42	12,8	13,38	3,7	23	0,6275
TRAk, Ui/L	18,1	7,8	42,5	36	5,68	5,5	3,99	21	0,0004
Bilirubine totale, µmol/L	11,02	8,7	5,23	23	11,88	6,8	9,92	5	N/A
TGO, U/L	19,56	19	7,31	39	21,84	22	6,7	19	0,1899
TGP, U/L	27,4	23	14,49	40	21,37	18	13,04	19	0,1022
PAL, U/L	91,1	92,5	33,23	36	77,76	77	15,09	17	0,4982
Gamma GT, U/L	34,08	24	26,55	36	24,37	21,5	15,7	16	0,0371
Albumine, g/L	42,6	42	3,8	29	43,44	44	2,11	5	N/A

⁽¹⁾ Nombre de données collectées sur 44 patients

⁽²⁾ Non disponible

Figure 5 : Taux de cortisol sanguin à 0min et à 60min de l'injection de Synacthène sur 14 patients.



T0min : Moyenne = $126,4\mu\text{g/L} \pm 47,2$ (erreur standard). Médiane = $125\mu\text{g/L}$

T60min : Moyenne = $228,7\mu\text{g/L} \pm 56,9$ (erreur standard). Médiane = $214\mu\text{g/L}$

Délai de réalisation du test au synacthène : Moyenne = $1,1 \pm 0,43$ (erreur standard) mois.
Médiane à 1 mois.

VII- Bibliographie

1. Wémeau J Louis, Klein M, Sadoul JL, Briet C, Vélayoudom-Céphise FL. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Dec 1;79(6):599–607.
2. 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. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Mar 1;84(3):445–51.
3. Abraham-Nordling M, Byström K, Törning O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol*. 2011 Dec;165(6):899–905.
4. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders--a meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(2):153–61.
5. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. Vol. 34, Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. Bailliere Tindall Ltd; 2020.
6. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2594–605.
7. Cooper DS. Hyperthyroidism. *The Lancet*. 2003 Aug 9;362(9382):459–68.
8. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Nov 30;11:913.
9. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021 Oct 1;185(4):G43–67.
10. Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Apr 20;12(1).
11. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Panicucci M, Pinchera A. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989;120(4):473–8.
12. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee VK, et al. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4873–80.
13. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and Risk of Graves' Disease. *JAMA*. 1993 Jan 27;269(4):479–82.
14. Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Oct 1;45(4):477–81.
15. Xing L, Ye L, Zhu W, Shen L, Huang F, Jiao Q, et al. Smoking was associated with poor response to intravenous steroids therapy in Graves' ophthalmopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 2015 Dec 1;99(12):1686–91.

16. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Deh'unto E, Bartolomei MP, et al. Cigarette Smoking and Treatment Outcomes in Graves Ophthalmopathy.
17. Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, Rettenmeier AW, Hoermann R, Mann K. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. Vol. 87, Br J Ophthalmol. 2003.
18. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhäuser M, Mann K, Lederbogen S, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006;91(9):3464–70.
19. Lytton SD, Ponto KA, Kanitz M, Matheis N, Kohn LD, Kahaly GJ. A Novel Thyroid Stimulating Immunoglobulin Bioassay Is a Functional Indicator of Activity and Severity of Graves' Orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2010 May 1;95(5):2123–31.
20. Uigi L, Artalena B, Laudio C, Arcocci M, Austo F, Ogazzi B, et al. Relation between Therapy for Hyperthyroidism and the Course of Graves' Ophthalmopathy. <http://dx.doi.org/101056/NEJM199801083380201>. 2009 Jul 15;338(2):73–8.
21. Bartalena L. Prevention of Graves' ophthalmopathy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012 Jun 1;26(3):371–9.
22. Prummel MF, Wiersinga WM, Mounts MPh, Koornneef L, Berghout A, Gaag R van der. Effect of Abnormal Thyroid Function on the Severity of Graves' Ophthalmopathy. Arch Intern Med. 1990 May 1;150(5):1098–101.
23. Lanzolla G, Sabini E, Profilo MA, Mazzi B, Sframeli A, Rocchi R, et al. Relationship between serum cholesterol and Graves' orbitopathy (GO): a confirmatory study. Journal of Endocrinological Investigation 2018 41:12. 2018 Jun 19;41(12):1417–23.
24. Sabini E, Mazzi B, Profilo MA, Mautone T, Casini G, Rocchi R, et al. High Serum Cholesterol Is a Novel Risk Factor for Graves' Orbitopathy: Results of a Cross-Sectional Study. <https://home.liebertpub.com/thy>. 2018 Mar 1;28(3):386–94.
25. Stein JD, Childers D, Gupta S, Talwar N, Nan B, Lee BJ, et al. Risk factors for developing thyroid-associated ophthalmopathy among individuals with Graves disease. JAMA Ophthalmol. 2015 Mar 1;133(3):290–6.
26. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: Current concepts regarding pathogenesis and management. Endocr Rev. 1993;14(6):747–93.
27. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, et al. Prevalence and natural history of graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2013 Apr;98(4):1443–9.
28. RUNDLE FF, WILSON CW. Development and course of exophthalmos and ophthalmoplegia in Graves' disease with special reference to the effect of thyroidectomy. Clin Sci. 1945 Jan 1;5(3–4):177–94.
29. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. Endocr Rev. 2000 Apr 1;21(2):168–99.

30. Bahn RS. TSH receptor expression in orbital tissue and its role in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Journal of Endocrinological Investigation* 2004 27:3. 2014 Mar 18;27(3):216–20.
31. Bahn RS, Dutton CM, Natt N, Joba W, Spitzweg C, Heufelder AE. Thyrotropin Receptor Expression in Graves' Orbital Adipose/Connective Tissues: Potential Autoantigen in Graves' Ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Mar 1;83(3):998–1002.
32. Feliciello A, Ciullo I, Fenzi GF, Bonavolontà G, Porcellini A, Avvedimento E v. Expression of thyrotropin-receptor mRNA in healthy and Graves' disease retro-orbital tissue. *Lancet.* 1993 Aug 7;342(8867):337–8.
33. Wakelkamp IMMJ, Bakker O, Baldeschi L, Wiersinga WM, Prummel MF. TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients. Vol. 58, *Clinical Endocrinology.* 2003.
34. Liu M, Lin RY. TSH stimulates adipogenesis in mouse embryonic stem cells. *J Endocrinol.* 2008 Jan;196(1):159.
35. Zhang L, Bowen T, Grennan-Jones F, Paddon C, Giles P, Webber J, et al. Thyrotropin receptor activation increases hyaluronan production in preadipocyte fibroblasts: contributory role in hyaluronan accumulation in thyroid dysfunction. *J Biol Chem.* 2009 Jul 24;284(39):26447–55.
36. Zhang L, Baker G, Janus D, Paddon CA, Fuhrer D, Ludgate M. Biological Effects of Thyrotropin Receptor Activation on Human Orbital Preadipocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Dec 1;47(12):5197–203.
37. Smith TJ, Hegedüs L, Douglas RS. Role of IGF-1 pathway in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;26(3):291.
38. Tsui S, Naik V, Hoa N, Hwang CJ, Afifyan NF, Sinha Hikim A, et al. Evidence for an association between TSH and IGF-1 receptors: A tale of two antigens implicated in Graves' disease1. *J Immunol.* 2008 Sep 15;181(6):4397.
39. Bahn RS. Current Insights into the Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy. *Horm Metab Res.* 2015 Sep 14;47(10):773–8.
40. Łacheta D, Miśkiewicz P, Głuszko A, Nowicka G, Struga M, Kantor I, et al. Immunological Aspects of Graves' Ophthalmopathy. *Biomed Res Int.* 2019;2019.
41. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current Perspective on the Pathogenesis of Graves' Disease and Ophthalmopathy. *Endocr Rev.* 2003 Dec 1;24(6):802–35.
42. Smith TJ. The putative role of prostaglandin endoperoxide H synthase-2 in the pathogenesis of thyroid-associated orbitopathy. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes.* 1999 Jul 14;107(SUPPL. 5):S160–3.
43. Hiromatsu Y, Yang D, Bednarczuk T, Miyake I, Nonaka K, Inoue Y. Cytokine Profiles in Eye Muscle Tissue and Orbital Fat Tissue from Patients with Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Mar 1;85(3):1194–9.
44. Feldon SE, O'Loughlin CW, Ray DM, Landskroner-Eiger S, Seweryniak KE, Phipps RP. Activated Human T Lymphocytes Express Cyclooxygenase-2 and Produce Proadipogenic Prostaglandins

- that Drive Human Orbital Fibroblast Differentiation to Adipocytes. *Am J Pathol*. 2006;169(4):1183.
45. Aniszewski JP, Valyasevi RW, Bahn RS. Relationship between disease duration and predominant orbital T cell subset in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Feb;85(2):776–80.
 46. Otto AJ, Koornneef L, Mourits MP, Deen-van Leeuwen L. Retrobulbar pressures measured during surgical decompression of the orbit. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(12):1042.
 47. Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010 Feb 25;362(8):726.
 48. Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. Clinical Features of Graves' Ophthalmopathy in an Incidence Cohort.
 49. Leray B, Imbert P, Thouvenin D, Boutault F, Caron P. Prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une orbitopathie dysthyroïdienne : une affection multidisciplinaire. *J Fr Ophtalmol*. 2013 Dec 1;36(10):874–85.
 50. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and Prevention of Graves' Ophthalmopathy. <https://home.liebertpub.com/thy>. 2004 Jul 9;12(10):855–60.
 51. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol*. 2008 Mar 1;158(3):273–85.
 52. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. Vol. 47, *Clinical Endocrinology*. 1997.
 53. Terwee CB, Prummel MF, Gerding MN, Kahaly GJ, Dekker FW, Wiersinga WM. Measuring disease activity to predict therapeutic outcome in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Feb 1;62(2):145–55.
 54. Hiromatsu Y, Kojima K, Ishisaka N, Tanaka K, Sato M, Nonaka K, et al. Role of Magnetic Resonance Imaging in Thyroid-Associated Ophthalmopathy: Its Predictive Value for Therapeutic Outcome of Immunosuppressive Therapy. <https://home.liebertpub.com/thy>. 2009 Mar 30;2(4):299–305.
 55. Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW, Koornneef L, Prummel MF, Wiersinga WM. Quality of Life in Patients with Graves' Ophthalmopathy is Markedly Decreased: Measurement by the Medical Outcomes Study Instrument. <https://home.liebertpub.com/thy>. 2009 Feb 3;7(6):885–9.
 56. Bruscolini A, Sacchetti M, la Cava M, Nebbioso M, Iannitelli A, Quartini A, et al. Quality of life and neuropsychiatric disorders in patients with Graves' Orbitopathy: Current concepts. Vol. 17, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2018. p. 639–43.
 57. Terwee CB, Gerding MN, Dekker FW, Prummel MF, Wiersinga WM. Development of a disease specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy: the GO-QOL. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(7):773–9.
 58. Terwee CB, Gerding MN, Dekker FW, Prummel MF, van der Pol JP, Wiersinga WM. Test-Retest Reliability of the GO-QOL: A Disease-Specific Quality of Life Questionnaire for Patients with Graves' Ophthalmopathy. *J Clin Epidemiol*. 1999 Sep 1;52(9):875–84.

59. Terwee CB, Dekker FW, Mourits MP, Gerding MN, Baldeschi L, Kalmann R, et al. Interpretation and validity of changes in scores on the Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Mar 1;54(3):391–8.
60. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016;5(1):9.
61. Selter JH, Gire AI, Sikder S. The relationship between Graves' ophthalmopathy and dry eye syndrome. *Clin Ophthalmol*. 2015 Dec 31;9:57.
62. 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*. 2011 May 19;364(20):1920–31.
63. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016;5(1):9–26.
64. Ye X, Bo X, Hu X, Cui H, Lu B, Shao J, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Feb 1;86(2):247–55.
65. Kahaly GJ, Riedl M, König J, Pitz S, Ponto K, Diana T, et al. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Apr 1;6(4):287–98.
66. Riedl M, Kuhn A, Krämer I, Kolbe E, Kahaly GJ. Prospective, systematically recorded mycophenolate safety data in Graves' orbitopathy. *Journal of Endocrinological Investigation* 2016 39:6. 2016 Feb 17;39(6):687–94.
67. Lee ACH, Riedl M, Frommer L, Diana T, Kahaly GJ. Systemic safety analysis of mycophenolate in Graves' orbitopathy. *Journal of Endocrinological Investigation* 2019 43:6. 2019 Dec 13;43(6):767–77.
68. Kim JW, Han SH, Son BJ, Rim TH, Keum KC, Yoon JS. Efficacy of combined orbital radiation and systemic steroids in the management of Graves' orbitopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2016 254:5. 2016 Feb 15;254(5):991–8.
69. Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, García García MB, Koppeschaar HPF, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: Randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2000 Apr 29;355(9214):1505–9.
70. Tanda ML, Bartalena L. Efficacy and safety of orbital radiotherapy for graves' orbitopathy. Vol. 97, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012. p. 3857–65.
71. Kahaly GJ, Rössler HP, Rössler R, Pitz S, Hommel G. Low- Versus High-Dose Radiotherapy for Graves' Ophthalmopathy: A Randomized, Single Blind Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jan 1;85(1):102–8.
72. 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015 Feb 1;100(2):422–31.
73. Stan MN, Garrity JA, Leon BGC, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with graves' orbitopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015 Feb 1;100(2):432–41.
 74. Shen WC, Lee CH, Loh EW, Hsieh AT, Chen L, Tam KW. Efficacy and Safety of Rituximab for the Treatment of Graves' Orbitopathy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacotherapy*. 2018 May 1;38(5):503–10.
 75. KAHALY G, SCHREZENMEIR J, KRAUSE U, SCHWEIKERT B, MEUER S, MULLER W, et al. Ciclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest*. 1986 Oct 1;16(5):415–22.
 76. Prummel MF, Mourits MPH, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, et al. Prednisone and Cyclosporine in the Treatment of Severe Graves' Ophthalmopathy. <http://dx.doi.org/101056/NEJM198911163212002>. 2010 Jan 14;321(20):1353–9.
 77. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1748.
 78. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EHZ, Perdok R, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jan 23;382(4):341–52.
 79. Currò N, Covelli D, Vannucchi G, Campi I, Pirola G, Simonetta S, et al. Therapeutic Outcomes of High-Dose Intravenous Steroids in the Treatment of Dysthyroid Optic Neuropathy. <https://home.liebertpub.com/thy>. 2014 May 19;24(5):897–905.
 80. Pelewicz M, Rymuza J, Pelewicz K, Miśkiewiczmiśkiewicz P. Dysthyroid Optic Neuropathy: Treatment with Additional Intravenous Methylprednisolone Pulses after the Basic Schedule Is Associated with Stabilization or Further Improvement of Clinical Outcome. *Journal of Clinical Medicine* 2022, Vol 11, Page 2068. 2022 Apr 7;11(8):2068.
 81. Sears CM, Wang Y, Bailey LA, Turbin R, Subramanian PS, Douglas R, et al. Early efficacy of teprotumumab for the treatment of dysthyroid optic neuropathy: A multicenter study. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021;23:101111.
 82. Stahn C, Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2008 4:10. 2008 Sep 2;4(10):525–33.
 83. Längericht J, Krämer I, Kahaly GJ. Glucocorticoids in Graves' orbitopathy: mechanisms of action and clinical application. Vol. 11, *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. SAGE Publications Ltd; 2020.
 84. Zang S, J. Kahaly G. Steroids and the Immune Response in Graves Orbitopathy. *Immunol Endocr Metab Agents Med Chem*. 2011 Dec 13;11(2):90–8.
 85. Hayashi R, Wada H, Ito K, Adcock IM. Effects of glucocorticoids on gene transcription. *Eur J Pharmacol*. 2004 Oct 1;500(1–3):51–62.

86. Modjtahedi SP, Modjtahedi BS, Mansury AM, Selva D, Douglas RS, Goldberg RA, et al. Pharmacological Treatments for Thyroid Eye Disease. *Drugs* 2006 66:13. 2012 Sep 12;66(13):1685–700.
87. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Intravenous glucocorticoids for graves' orbitopathy: Efficacy and morbidity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011 Feb;96(2):320–32.
88. Song IH, Buttgereit F. Non-genomic glucocorticoid effects to provide the basis for new drug developments. *Mol Cell Endocrinol*. 2006 Feb 26;246(1–2):142–6.
89. Buttgereit F, Wehling M, Burmester GR. A NEW HYPOTHESIS OF MODULAR GLUCOCORTICOID ACTIONS Steroid Treatment of Rheumatic Diseases Revisited. 41(5):761–7.
90. Löwenberg M, Tuynman J, Bilderbeek J, Gaber T, Buttgereit F, van Deventer S, et al. Rapid immunosuppressive effects of glucocorticoids mediated through Lck and Fyn. *Blood*. 2005 Sep 1;106(5):1703–10.
91. Kubota S, Ohye H, Nishihara E, Kudo T, Ito M, Fukata S, et al. Effect of High Dose Methylprednisolone Pulse Therapy Followed by Oral Prednisolone Administration on the Production of Anti-TSH Receptor Antibodies and Clinical Outcome in Graves' Disease. *Endocr J*. 2005;52(6):735–41.
92. van Geest RJ, Sasim I v., Koppeschaar HPF, Kalmann R, Stravers SN, Bijlsma WR, et al. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol*. 2008 Feb;158(2):229–37.
93. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, et al. Comparison of the Effectiveness and Tolerability of Intravenous or Oral Glucocorticoids Associated with Orbital Radiotherapy in the Management of Severe Graves' Ophthalmopathy: Results of a Prospective, Single-Blind, Randomized Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Aug 1;86(8):3562–7.
94. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, Single Blind Trial of Intravenous versus Oral Steroid Monotherapy in Graves' Orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Sep 1;90(9):5234–40.
95. Tu X, Dong Y, Zhang H, Su Q. Corticosteroids for Graves' Ophthalmopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018.
96. Gao G, Dai J, Qian Y, Ma F. Meta-analysis of methylprednisolone pulse therapy for Graves' ophthalmopathy. Vol. 42, *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2014. p. 769–77.
97. Li H, Yang L, Song Y, Zhao X, Sun C, Zhang L, et al. Comparative effectiveness of different treatment modalities for active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Ophthalmologica*. John Wiley and Sons Inc; 2021.
98. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012 Dec;97(12):4454–63.
99. Young SM, Lim AYN, Lang SS, Lee KO, Sundar G. Efficacy and safety of pulsed intravenous methylprednisolone in early active thyroid eye disease. *Orbit (London)*. 2019 Sep 3;38(5):362–9.

100. Zhu W, Ye L, Shen L, Jiao Q, Huang F, Han R, et al. A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with graves' ophthalmopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(6):1999–2007.
101. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Vol. 9, *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. BioMed Central Ltd; 2013.
102. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. Vol. 39, *Clinical Therapeutics*. Excerpta Medica Inc.; 2017. p. 2216–29.
103. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2013 Aug 15;9(1):1–25.
104. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis and Rheumatology*. 2017 Aug 1;69(8):1521–37.
105. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med*. 1991;114(9):735–40.
106. Marcocci C, Watt T, Altea MA, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Orgiazzi J, et al. Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: A questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol*. 2012 Feb;166(2):247–53.
107. Miśkiewicz P, Kryczka A, Ambroziak U, Rutkowska B, Głowczyńska R, Opolski G, et al. Is high dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with Graves' orbitopathy safe? *Endokrynol Pol*. 2014 Oct 10;65(5):402–13.
108. Owecki M, Sowiński J. Acute myocardial infarction during high-dose methylprednisolone therapy for Graves' ophthalmopathy. *Pharmacy World and Science*. 2006 Apr;28(2):73–5.
109. Gursoy A, Cesur M, Erdogan F, Çorapcioglu D, Kamel N. New-Onset Acute Heart Failure After Intravenous Glucocorticoid Pulse Therapy in a Patient with Graves' Ophthalmopathy. Vol. 29, *Endocrine*. 2006.
110. Lendorf ME, Rasmussen ÅK, Fledelius HC, Feldt-Rasmussen U. Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Temporal Relationship to Intravenous Glucocorticoid Pulse Therapy in Patients with Severe Endocrine Ophthalmopathy. <https://home.liebertpub.com/thy>. 2009 Dec 14;19(12):1431–2.
111. Weissel M, Hauff W. Fatal Liver Failure After High-Dose Glucocorticoid Pulse Therapy in a Patient with Severe Thyroid Eye Disease. <https://home.liebertpub.com/thy>. 2009 Jan 30;10(6):521.
112. Marinó M, Morabito E, Brunetto MR, Bartalena L, Pinchera A, Marocci C. Acute and Severe Liver Damage Associated with Intravenous Glucocorticoid Pulse Therapy in Patients with Graves' Ophthalmopathy. <https://home.liebertpub.com/thy>. 2004 Jul 9;14(5):403–6.

113. Riedl M, Kolbe E, Kampmann E, Krämer I, Kahaly GJ. Prospectively recorded and MedDRA-coded safety data of intravenous methylprednisolone therapy in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest*. 2015 Jan 24;38(2):177–82.
114. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2004 Nov 16;141(10).
115. Walasik-Szemplińska D, Kamiński G, Sudoł-Szopińska I. Life-threatening complications of high doses of intravenous methylprednisolone for treatment of Graves' orbitopathy. Vol. 12, *Thyroid Research*. BioMed Central Ltd.; 2019.
116. CONN HO, POYNARD T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med*. 1994 Dec 1;236(6):619–32.
117. Liu X, Wang S, Qin L, Qiang W, Dahal M, Fan P, et al. Short and long-term effects of high-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy on thyroid-associated ophthalmopathy. *Exp Ther Med*. 2016 Aug 1;12(2):901–8.
118. Yong KL, Chng CL, Htoon HM, Lim LH, Seah LL. Safety Profile and Effects of Pulsed Methylprednisolone on Vital Signs in Thyroid Eye Disease. *Int J Endocrinol*. 2015;2015.
119. Miskiewicz P, Milczarek-Banach J, Bednarczyk T, Opolski G, Glowczynska R. Blood pressure profile and N-terminal-proBNP dynamics in response to intravenous methylprednisolone pulse therapy of severe graves' orbitopathy. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 1;19(10).
120. Kumari R, Uppal SS. First report of supraventricular tachycardia after intravenous pulse methylprednisolone therapy, with a brief review of the literature. *Rheumatol Int*. 2005 Nov;26(1):70–3.
121. Marcocci C, Marinò M. Treatment of mild, moderate-to-severe and very severe Graves' orbitopathy. Vol. 26, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012. p. 325–37.
122. Fardet L, Fève B. Systemic glucocorticoid therapy: a review of its metabolic and cardiovascular adverse events. *Drugs*. 2014 Sep 10;74(15):1731–45.
123. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*. 2002 Oct 1;96(1):23–43.
124. Montrella-Waybillf M, Clore JN, Schoolwerth AC, Watlington CO. Evidence That High Dose Cortisol-Induced Na⁺ Retention in Man Is not Mediated by the Mineralocorticoid Receptor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 May 1;72(5):1060–6.
125. Fardet L, Kettaneh A, Gérol J, Tolédano C, Tiev KP, Cabane J. Effet à court terme des apports sodés sur la pression artérielle des patients recevant une corticothérapie systémique : étude prospective, randomisée, croisée. *Revue de Medecine Interne*. 2009 Sep;30(9):741–6.
126. Brotman DJ, Girod JP, Posch A, Jani JT, Patel J v., Gupta M, et al. Effects of short-term glucocorticoids on hemostatic factors in healthy volunteers. *Thromb Res*. 2006 Jan 1;118(2):247–52.
127. Stuijver DJF, van Zaane B, Feelders RA, Debeij J, Cannegieter SC, Hermus AR, et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Patients with Cushing's Syndrome: A Multicenter Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov 1;96(11):3525–32.

128. Miśkiewicz P, Milczarek-Banach J, Rutkowska-Hinc B, Kondracka A, Bednarczuk T. High-dose intravenous methylprednisolone therapy in patients with Graves' orbitopathy is associated with the increased activity of factor VIII. *J Endocrinol Invest.* 2019 Feb 4;42(2):217–25.
129. Radhakutty A, Burt MG. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Critical review of the evidence underlying management of glucocorticoid-induced hyperglycaemia. *Eur J Endocrinol.* 2018 Oct 1;179(4):R207–18.
130. Li JX, Cummins CL. Fresh insights into glucocorticoid-induced diabetes mellitus and new therapeutic directions.
131. Wise JK, Hendler R, Felig P. Influence of glucocorticoids on glucagon secretion and plasma amino acid concentrations in man. *J Clin Invest.* 1973;52(11):2774–82.
132. Schovaneck J, Cibickova L, Karhanova M, Kovarova D, Frysak Z, Karasek D. RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PATIENTS WITH GRAVES ORBITOPATHY TREATED BY PULSES OF METHYLPREDNISOLONE, WITH A FOCUS ON ADVERSE EVENTS. *Endocr Pract.* 2018 Jul 1;24(7):652–7.
133. Feldman-Billard S, Kassaei R, Benrabah R, Lissak B, Héron E. [Glucose tolerance of high-dose intravenous methylprednisolone therapy in ophthalmology]. *J Fr Ophtalmol.* 2004;27(2):160–1.
134. Perez HET, Ossio MDG de, Flores DLQ, Coria MIH, Peña ALT, Pérez GJC, et al. Glucose disturbances in non-diabetic patients receiving acute treatment with methylprednisolone pulses. *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58(1):125–8.
135. Elena C, Chiara M, Angelica B, Chiara MA, Laura N, Chiara C, et al. Hyperglycemia and Diabetes Induced by Glucocorticoids in Nondiabetic and Diabetic Patients: Revision of Literature and Personal Considerations. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018 Jan 3;19(15):1210–20.
136. Arnaldi G, Scandali VM, Trementino L, Cardinaletti M, Appolloni G, Boscaro M. Pathophysiology of Dyslipidemia in Cushing's Syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010 Sep;92(Suppl. 1):86–90.
137. Nedeljkovic Beleslin B, Ciric J, Stojkovic M, Savic S, Lalic T, Stojanovic M, et al. Comparison of efficacy and safety of parenteral versus parenteral and oral glucocorticoid therapy in Graves' orbitopathy. *Int J Clin Pract.* 2020 Nov 1;74(11).
138. Mu PW, Tang XX, Wang YN, Lin S, Wang MM, Yin QL, et al. Comparison of two regimens for patients with thyroid-associated ophthalmopathy receiving intravenous methyl prednisolone: A single center prospective randomized trial. *Exp Ther Med.* 2020 Oct 6;20(6).
139. Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun 1;100(6):2171–80.
140. Pelewicz K, Szewczyk S, Miśkiewicz P. Treatment with intravenous methylprednisolone in patients with graves' orbitopathy significantly affects adrenal function: Assessment of serum, salivary cortisol and serum dehydroepiandrosterone sulfate. *J Clin Med.* 2020 Oct 1;9(10):1–7.
141. Giotaki Z, Fountas A, Tsirouki T, Bargiota A, Tigas S, Tsatsoulis A. Adrenal reserve following treatment of graves' orbitopathy with intravenous glucocorticoids. Vol. 25, *Thyroid.* Mary Ann Liebert Inc.; 2015. p. 462–3.

142. Jespersen S, Nygaard B, Kristensen LØ. Methylprednisolone Pulse Treatment of Graves' Ophthalmopathy Is Not Associated with Secondary Adrenocortical Insufficiency. *Eur Thyroid J*. 2015;4(4):222–5.
143. Miśkiewicz P, Jankowska A, Brodzińska K, Milczarek-Banach J, Ambroziak U. Influence of methylprednisolone pulse therapy on liver function in patients with graves' orbitopathy. *Int J Endocrinol*. 2018;2018.
144. Sisti E, Coco B, Menconi F, Leo M, Rocchi R, Latrofa F, et al. Age and Dose Are Major Risk Factors for Liver Damage Associated with Intravenous Glucocorticoid Pulse Therapy for Graves' Orbitopathy. <https://home.liebertpub.com/thy>. 2015 Jul 10;25(7):846–50.
145. Salvi M, Vannucchi G, Sbrozzi F, del Castello AB, Carnevali A, Fargion S, et al. Onset of autoimmune hepatitis during intravenous steroid therapy for thyroid-associated ophthalmopathy in a patient with Hashimoto's thyroiditis: case report. *Thyroid*. 2004 Aug;14(8):631–4.
146. Marinò M, Morabito E, Altea MA, Ambrogini E, Oliveri F, Brunetto MR, et al. Autoimmune hepatitis during intravenous glucocorticoid pulse therapy for Graves' ophthalmopathy treated successfully with glucocorticoids themselves. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(3):280–4.
147. Rana S, Ahmed Z, Salgia R, Bhan A. Successful Management of Patients with Co-existent Graves' Disease and Autoimmune Hepatitis. *Cureus*. 2019 May 12;11(5).
148. Memon MB, Duplan P, Iska S, Slabaugh E, Patel J, Thakore S. Acute Severe Seronegative Autoimmune Hepatitis With Undiagnosed Graves' Disease. *Cureus*. 2022 Jul 15;14(7).
149. Jhee JH, Kim HJ, Kang W, Kim S, Kim DY. A case of autoimmune hepatitis combined with Graves' disease. *Korean J Gastroenterol*. 2015 Jan 1;65(1):48–51.
150. Patel AM, Stanback C, Vellanki P. Clinical Case Report: Dissociation of Clinical Course of Coexisting Autoimmune Hepatitis and Graves Disease. *AACE Clin Case Rep*. 2020 Jan 1;7(1):36–9.
151. Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM*. 2002;95(9):559–69.
152. Wichary H, Gasińska T. Methylprednisolone and hepatotoxicity in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2012 Jan 1;22(1):64–9.
153. le Moli R, Baldeschi L, Saeed P, Regensburg N, Mourits MP, Wiersinga WM. Determinants of Liver Damage Associated with Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy in Graves' Ophthalmopathy. <https://home.liebertpub.com/thy>. 2007 Apr 29;17(4):357–62.
154. Covelli D, Vannucchi G, Campi I, Currò N, D'Ambrosio R, Maggioni M, et al. Statins May Increase the Risk of Liver Dysfunction in Patients Treated With Steroids for Active Graves' Orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 May 1;100(5):1731–7.
155. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporosis International* 2007 18:10. 2007 Jun 14;18(10):1319–28.
156. Weinstein RS, Jilka RL, Michael Parfitt A, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential

- mechanisms of their deleterious effects on bone. *Journal of Clinical Investigation*. 1998 Jul 7;102(2):274.
157. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology*. 2004 Apr;145(4):1835–41.
 158. Huybers S, Naber THJ, Bindels RJM, Hoenderop JGJ. Prednisolone-induced Ca²⁺ malabsorption is caused by diminished expression of the epithelial Ca²⁺ channel TRPV6. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007 Jan;292(1).
 159. van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000;15(6):993–1000.
 160. Kenanidis E, Potoupnis ME, Kakoulidis P, Leonidou A, Sakellariou GT, Sayegh FE, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis: clinical data in relation to disease demographics, bone mineral density and fracture risk. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(7):1035–53.
 161. Rymuza J, Popow M, Żurecka Z, Przedlacki J, Bednarczuk T, Miśkiewicz P. Therapy of moderate-to-severe Graves' orbitopathy with intravenous methylprednisolone pulses is not associated with loss of bone mineral density. *Endocrine*. 2019 May 15;64(2):308–15.
 162. Hu Y, Zheng R, Fan Y, Sun L, Hu X, Liu C. The effects of bone metabolism in different methylprednisolone pulse treatments for Graves' ophthalmopathy. *Exp Ther Med*. 2019 Nov 8;
 163. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis*. 1989;11(6):954–63.
 164. Warrington TP, Bostwick JM. Psychiatric Adverse Effects of Corticosteroids. *Mayo Clin Proc*. 2006 Oct 1;81(10):1361–7.
 165. Wolkowitz OM, Burke H, Epel ES, Reus VI. Glucocorticoids. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Oct 1;1179(1):19–40.
 166. Bolanos SH, Khan DA, Hanczyc M, Bauer MS, Dhanani N, Brown ES. Assessment of mood states in patients receiving long-term corticosteroid therapy and in controls with patient-rated and clinician-rated scales. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2004 May 1;92(5):500–5.
 167. Hassanyeh F, Murray RB, Rodgers H. Adrenocortical suppression presenting with agitated depression, morbid jealousy, and a dementia-like state. *Br J Psychiatry*. 1991;159(DEC.):870–2.
 168. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. 1993;31(3):247–63.
 169. Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J, Pitz S, Egle UT. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Oct;63(4):395–402.

170. Ferløv-Schwensen C, Brix TH, Hegedüs L. Death by Suicide in Graves' Disease and Graves' Orbitopathy: A Nationwide Danish Register Study. <https://home.liebertpub.com/thy>. 2017 Dec 1;27(12):1475–80.
171. Nassr MA, Morris CL, Netland PA, Karcioglu ZA. Intraocular pressure change in orbital disease. *Surv Ophthalmol*. 2009 Sep;54(5):519–44.
172. Haefliger IO, von Arx G, Pimentel AR. Pathophysiology of intraocular pressure increase and glaucoma prevalence in thyroid eye disease: a mini-review. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2010;227(4):292–3.
173. Betzler BK, Young SM, Sundar G. Intraocular Pressure and Glaucoma in Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2022 May 1;38(3):219–25.
174. da Silva FLM, de Lourdes Veronese Rodrigues M, Akaishi PMS, Cruz AAV. Graves' orbitopathy: frequency of ocular hypertension and glaucoma. *Eye (Lond)*. 2009;23(4):957–9.
175. Ohtsuka K, Nakamura Y. Open-angle glaucoma associated with Graves disease. *Am J Ophthalmol*. 2000 May 1;129(5):613–7.
176. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Stein JD, Roth Z, Campanella J, et al. Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: a brief review and update of the literature. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006 Jun;17(2):257–66.
177. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids. *Lancet*. 1997 Oct 4;350(9083):979–82.
178. Acar M, Gedizlioglu M, Koskderelioglu A, Ozturk F, Kilinc S, Talay N. Effect of high-dose intravenous methyl-prednisolone treatment on intraocular pressure in multiple sclerosis patients with relapse. *Eur Neurol*. 2012 Jul;68(1):20–2.
179. Lewinsohn DM, Leonard MK, Lobue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. *Clinical Infectious Diseases Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children*. 2016;
180. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology*. 2015 Jan 1;148(1):221-244.e3.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : HERFELD Prénom : Grégoire Wilfried

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

À Strasbourg, le 26/09/2022

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.