la mort. Jacobs a signalé des cas où une excitation maniaque a terminé la scène. Enfin, les troubles nutritifs chez les basedowiens préparent singulièrement le terrain pour le développement d'une tuberculose incidente.

FORMES CLINIQUES. — Les symptômes du goitre exophtalmique peuvent varier suivant les sujets; de là des formes cliniques différentes dans lesquelles la tétrade, ou le quadrige symptomatique suivant l'expression de Renaut, n'est point au complet. P. Marie dans sa thèse inaugurale a bien décrit des *formes frustes* dans lesquelles l'exophtalmie manque le plus souvent et la maladie se traduit surtout par la tachycardie et le tremblement.

Vossius, Völker ont décrit une forme fruste, que connaissent les ophtalmologistes et qui serait caractérisée par une *exophtalmie unilatérale* : Vossius admet comme appartenant au syndrome de Basedow des cas où il n'existe que des signes oculaires.

Ce n'est point seulement au point de vue symptomatique, que cette maladie subit des variations suivant les individus ; sa marche peut être très rapide ; il y a lieu d'en distinguer une *forme aiguë*, qui évolue en quelques mois ; Trousseau, Peter, Roth, Hendrik, Frédéric Müller, Soupault en ont publié des exemples.

Chez l'*enfant*, le goitre exophtalmique est rare : Steiner (1) Zuber (2) en ont réuni quelques cas. Ses manifestations diffèrent notablement de celles que l'on rencontre chez l'adulte. La tachycardie, constante, est moins accentuée, le chiffre des pulsations ne dépasse guère 120, les palpitations ne sont point très pénibles ; l'hypertrophie thyroïdienne est habituelle, par contre les signes oculaires manquent. Le tremblement peut être vibratoire, mais le plus souvent (un huitième des cas) il est choréiforme. Les troubles digestifs sont plus rares que chez l'adulte. Kronthal a signalé la possibilité de la guérison.

Chez le *vieillard* les symptômes sont en général beaucoup moins bruyants que chez l'adulte.

A côté du goitre exophtalmique classique, qui vient d'être décrit, il est nécessaire de faire une place au *goitre basedowifié* (Pierre Marie) (3) : c'est cette forme de la maladie étudiée par Lavesne, Gauthier de Charolles, Brühl, Duhamel que l'on a désignée sous le nom de faux goitre exophtalmique chirurgical. Ce qui la caractérise au point de vue clinique, sans entrer dans des discussions pathogéniques à son sujet, c'est l'apparition des symptômes cardinaux de la maladie de Basedow, au cours de l'évolution d'un goitre simple, souvent très ancien ; la tachycardie est souvent le premier symptôme

(1) Steiner, *Wiener med. Blätter*, 1897.
(2) Zuber, *Revue des maladies de l'enfance*, 1900.
(3) P. Marie, Maladie de Basedow et goitre basedowifié (*Soc. méd. des hôp.*, 8 janvier 1897).

qui attire l'attention. La dyspnée est en général beaucoup plus considérable que dans le goitre simple : la sialorrhée est un symptôme assez fréquent. Enfin, dans cette variété, la tumeur est généralement volumineuse ; elle est formée par le corps thyroïde, elle est moins vasculaire et moins expansive que dans la maladie de Basedow primitive. Par suite des conditions qui président à son apparition, elle se rencontre habituellement chez des sujets plus âgés que chez ceux où la maladie revêt sa forme primitive, car les symptômes basedowiens apparaissent souvent très longtemps après le début du goitre, vingt-deux ans, vingt-trois ans, vingt-cinq ans d'après les observations de Duhamel.

ASSOCIATIONS MORBIDES. — Le syndrome basedowien s'associe très souvent soit à des névroses pures, soit à des maladies organiques du système nerveux ou même au myxœdème. Ces associations morbides méritent une description par leur fréquence vraiment inusitée dans le goitre exophtalmique.

Depuis longtemps, les rapports qui existent entre cette maladie et l'*hystérie* sont établis sur des bases solides ; nombre de symptômes viscéraux ont la même allure dans les deux affections : il suffit de citer les diarrhées, les hémorragies, voire même l'émotivité spéciale qui leur est commune. S'agit-il là d'une simple coïncidence?

Debove (1) conclut par la négative : s'appuyant sur les cas où le syndrome est apparu brusquement, il admet que « la plupart des goitres développés d'une façon aiguë à la suite d'une violente émotion sont de nature hystérique ou tout au moins nerveuse ». Pour lui, l'hystérie peut créer de toutes pièces le goitre exophtalmique. Féré (2) n'a-t-il point montré, dans un cas observé par lui, qu'il y avait basedowisme du côté droit, tandis que du côté gauche existait de l'hémianesthésie formant ainsi une sorte de syndrome alterne ? Béclère (3) estime que « l'apparition du syndrome de Basedow, comme manifestation de l'hystérie, est un fait dont personne ne conteste aujourd'hui ni la réalité ni la fréquence » ; il se demande si la toxine thyroïdienne n'est point susceptible de donner lieu à une véritable hystérie toxique. Comme on le voit, la question est complexe, il est difficile de préciser actuellement les rapports qui unissent entre elles les deux maladies ; leur constance n'en est pas moins hors de doute.

Les autres névroses qui coexistent avec le goitre exophtalmique sont l'*épilepsie* qui, fait curieux, dans le cas de Gildemester cesse au moment précis où se développe un goitre exophtalmique, la *chorée* (Gagnon), la *paralysie agitante* (Möbius).

Des lésions organiques du système nerveux ont été assez souvent

(1) Debove, *Soc. méd. des hôp.*, 21 avril 1899.
(2) Féré, *Iconographie de la Salpêtrière*, septembre, octobre, 1900.
(3) Béclère, Voy. les thèses de Pader et de Robinson. Paris, 1899.

combinées à la maladie de Basedow. L'association la plus intéressante est celle qui se fait avec le *tabes* : Barié, Charcot et Ballet, Joffroy, Marie et Marinesco, Deléarde (1), Ingelrans en ont publié des exemples. Le syndrome précède le tabes; le plus souvent, d'après Deléarde, le goitre précède l'ataxie et la précède pendant longtemps; dans un cas de cet auteur, on peut se demander si la syphilis n'a point joué le rôle d'agent causal commun aux deux maladies.

Joffroy et Achard (2) ont observé la coïncidence avec la *syringomyélie*, Westphal avec les *scléroses multiples*, Eisenlohr avec la *polioencéphalite supérieure*, Murray avec l'*acromégalie*, Cardarelli avec la *paralysie pseudo-hypertrophique*.

L'association avec le *myxœdème* (3), qui semble un fait paradoxal, n'est point exceptionnelle; Hadden n'a-t-il point vu, dans la même famille, deux sœurs atteintes l'une de myxœdème, l'autre de goitre exophtalmique? A côté de ce cas unique, on peut relever dans les auteurs anglais (Maude, Bowels, Ord, Baldwin, Campbell, Gowan, Hugh, Smith, Williams) un certain nombre d'observations de myxœdème survenant après la guérison du goitre exophtalmique. Beaucoup plus rares sont les cas où il y a simultanéité des deux syndromes évoluant côte à côte; cependant Hartmann, Kovalewski, Sollier, Osler, von Jacks, Babinski, Möbius en ont vu des exemples incontestables. Il existe un seul cas où le myxœdème précéda un goitre exophtalmique, qui apparut et persista à la suite du traitement thyroïdien (Osler). Ces faits ont une très grande importance au point de vue de la pathogénie de la maladie de Basedow.

DIAGNOSTIC. — Quand le syndrome apparaît au grand complet, il n'est point possible de le méconnaître. Les formes frustes sont caractérisées par deux signes dont la coexistence acquiert une valeur considérable, la tachycardie et le tremblement.

La tachycardie des basedowiens peut être confondue avec la *tachycardie paroxystique essentielle*, maladie se traduisant par des crises accompagnées de sensations vagues, d'éblouissements, de vertiges et d'anxiété précordiale, pendant lesquelles le pouls peut monter à 250 pulsations par minute. Les troubles circulatoires sont d'ailleurs les seuls symptômes; ils ne sont accompagnés d'aucune autre manifestation concomitante pouvant appartenir à la maladie de Basedow.

L'exophtalmie, quand elle est unilatérale, est facile à distinguer de celle qui reconnaît pour causes les tumeurs orbitaires, ou de cette affection singulière que l'on a désignée sous le nom d'*exophtalmos intermittent*.

(1) Deléarde, Un cas d'association du tabes et du goitre exophtalmique (*Gazette hebd. de méd. et de chir.*, 1899).
(2) Joffroy et Achard, *Arch. expér. d'anat. pathol.*, 1891.
(3) V. Félix, Th. de Paris, 1896, et P. Jacquemet, Th. de Montpellier, 1900.

Chez certains tabétiques, le dérobement des jambes, les crises viscérales, des troubles sensitifs peuvent s'accompagner d'une tachycardie ayant pour origine une lésion du pneumogastrique. Le diagnostic peut être délicat en raison de la coïncidence du tabes et de la maladie de Basedow chez le même malade.

L'hystérie peut donner lieu à un certain nombre de symptômes dont le faisceau ressemble singulièrement au goitre exophtalmique. Un examen attentif du malade permettra d'éviter cette erreur, qui ne peut persister longtemps.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE. — Les lésions que l'on constate à l'autopsie des malades atteints de maladie de Basedow sont variables et inconstantes. Aucune d'elles n'est vraiment pathognomonique et n'est susceptible de fournir une base solide aux conceptions pathogéniques.

Lésions du corps thyroïde. — La glande est augmentée de volume, souvent beaucoup plus que ne le fait supposer l'élargissement du cou. L'hypertrophie n'est pas régulière, elle prédomine sur un lobe ou une moitié de lobe; elle est modérée, sauf dans le cas de goitre basedowifié où les dimensions de l'organe peuvent être considérables.

Les rapports anatomiques ne sont point modifiés par le fait du goitre dans la majorité des cas; le larynx, la trachée, le paquet vasculo-nerveux ne subissent souvent qu'une compression légère; il existe cependant des faits où celle-ci ne peut être mise en doute.

A la coupe, le tissu glandulaire est brun ou plus ou moins rougeâtre; il est résistant au toucher; il est creusé de cavités kystiques de volume variable, contenant de la substance colloïde et séparées par un tissu fibreux dense; les kystes font parfois défaut. Les vaisseaux sont dilatés.

Histologiquement, le tissu interacineux est le siège d'une sclérose plus ou moins prononcée, au sein de laquelle apparaissent des follicules nombreux de nouvelle formation, de dimensions variables; ces follicules sont tapissés par un épithélium aplati, presque invisible; le contenu, au lieu d'être colloïde, est simplement muqueux : il est parfois mélangé de globules rouges et de cristaux d'hématoïdine (Marie et Marinesco). Parmi ces grains thyroïdiens néoformés, il en est qui, au lieu de présenter une lumière centrale, sont obstrués par un lacis de bourgeons épithéliaux rappelant la néoformation « pseudo-canaliculaire » de la cirrhose hypertrophique du foie. C'est à cause de cette analogie que Létienne et Brissaud considèrent avec raison ces lésions comme l'indice d'une véritable « *cirrhose hypertrophique thyroïdienne* ».

Les kystes sont limités tantôt par des cellules petites, granuleuses, à noyaux bien colorés et volumineux, tantôt par des blocs cellulaires à contours irréguliers; la matière colloïde a disparu.

Dans un cas observé par Soupault (1), la lésion dominante était une hyperplasie considérable du parenchyme glandulaire : « Dans toute la glande, les vésicules sont augmentées de nombre; là elles ont conservé à peu près leur calibre, mais elles sont tassées les unes contre les autres, souvent déformées par pression réciproque, se touchant par leurs bords, à peine séparées par quelques fibres conjonctives ; en d'autres points elles sont dilatées; enfin, en certains endroits, elles sont de dimensions exiguës. Leur forme est souvent altérée; au lieu d'être rondes ou ovalaires, elles deviennent polyédriques; leurs contours sont tourmentés, tantôt simplement plissés, tantôt hérissés de villosités ou de saillies papillomateuses. L'épithélium qui les tapisse, au lieu d'être pavimenteux, est formé de cellules cylindriques assez hautes ordinairement en couche simple, mais çà et là disposées en couches superposées. » L'apparence était donc celle d'un polyadénome thyroïdien. Cornil la compare à celle de certains épithéliomas. Shingleton Smith, Horsley, Granger Stewart et Gibson, Greenfeld, Murray, Edmunds ont signalé des lésions analogues. Murray et Horsley voient dans cette augmentation des surfaces épithéliales un indice d'une sécrétion exagérée; il faut cependant insister sur ce fait, c'est que la substance colloïde dans ces cas est considérablement diminuée dans les vésicules.

Ces lésions thyroïdiennes permettent-elles de différencier le goitre exophtalmique des autres variétés de goitre? En aucune façon; Brissaud a étudié les altérations du corps thyroïde chez vingt-cinq sujets morts d'autres affections que la maladie de Basedow et a constaté qu'elles ne « diffèrent par aucun point essentiel de celles qui ont été mentionnées ou énumérées dans toutes les autopsies de goitre exophtalmique ». La seule qui ait pour lui quelque valeur est la multiplication des surfaces sécrétantes.

Les lésions des vaisseaux sanguins sont banales; leurs parois sont épaissies, leur lumière est agrandie. Les vaisseaux lymphatiques sont au contraire le siège de modifications plus importantes, bien étudiées par Renaut (de Lyon), qui sont pour lui pathognomoniques de la maladie; elles lui ont servi de base pour l'édification de sa théorie thyréogène du goitre exophtalmique ; elles consistent en la disparition de tout système lymphatique dans l'intérieur du lobule thyroïdien : à la périphérie, les lobules communiquent facilement avec le réseau lymphatique périacineux. La portion centrale du lobule serait ainsi supprimée au point de vue fonctionnel, puisque l'on admet que les voies lymphatiques jouent un grand rôle dans le débit de la sécrétion thyroïdienne.

Le *thymus* est souvent, mais non toujours, en état de reviviscence

(1) Soupault, Maladie de Basedow datant de huit mois traitée par la thyroïdectomie partielle. Mort : autopsie avec examen histologique des organes, discussion sur la valeur des lésions thyroïdiennes (*Revue neurol.*, 1897).

(*status thymicus* des Allemands); il acquiert un volume plus ou moins considérable; Mosler, Möbius, Marie ont attiré les premiers l'attention sur ce phénomène; l'examen histologique a montré dans la plupart des cas que la glande avait la structure du thymus de l'enfant nouveau-né, c'est-à-dire qu'elle était composée d'amas lymphoïdes et de corpuscules de Hassal. Mackenzie et W. Edmunds signalent dans un cas la présence de cellules éosinophiles, mais ils font remarquer que l'on peut les rencontrer dans les thymus normaux. Dans le cas de Soupault, il existait des productions kystiques et des productions épithéliales qui s'expliquent par l'origine primitive de l'organe.

Altérations nerveuses. — Après les altérations du corps thyroïde, ce sont elles qui ont attiré le plus les investigations en raison des théories qui assignent à la maladie une origine nerveuse.

Le grand sympathique est assez souvent lésé; mais les modifications qu'il subit ne sont ni constantes, ni toujours identiques; constatées autrefois à l'autopsie, elles ont pu être étudiées sur des pièces fraîches, depuis que les chirurgiens pratiquent la résection de la portion cervicale du nerf.

Trousseau, Graves, Lancereaux ont noté l'hypertrophie de la gaine conjonctive des ganglions nerveux; Moore, Geigel citent l'infiltration lipomateuse ou cellulo-graisseuse. Dans un cas de Recklinghausen, le cordon sympathique était atrophié; dans une observation de Shingleton Smith, les ganglions supérieur et moyen étaient normaux, tandis que le ganglion inférieur était formé d'une masse fibreuse au centre de laquelle existait un noyau calcaire. Herbet insiste sur la coloration rougeâtre « due sans doute à la vascularisation de la gaine » qui a frappé divers observateurs au cours des opérations. Il n'est point rare de voir un seul ganglion atteint à l'exclusion des autres.

Histologiquement, on constate d'une part : 1° le développement anormal des vaisseaux sanguins ; 2° l'hypertrophie du tissu conjonctif; les tubes nerveux semblent enlacés dans une gangue qui les étouffe, soit que la trame soit formée de cellules embryonnaires, soit qu'elle soit formée d'éléments adultes. Les parois des vaisseaux sont à peine épaissies. Quant aux cellules nerveuses ganglionnaires, elles sont pigmentées, elles remplissent incomplètement leur capsule parsemée de noyaux nombreux; la plupart d'entre elles sont atrophiées. Le cordon nerveux lui-même est moins atteint que les ganglions; une vascularisation exagérée est la seule anomalie qui mérite mention.

Les altérations bulbo-spinales trouvées à l'autopsie n'éclairent point la pathogénie des symptômes; elles sont d'ailleurs exceptionnelles. On cite comme démonstratif le cas de Mendel, qui trouva une atrophie du corps restiforme gauche, avec une atrophie des faisceaux

solitaires des deux côtés. Marie et Marinesco (1) ont noté, chez un tabétique atteint de maladie de Basedow, une atrophie bilatérale des faisceaux solitaires et des racines ascendantes du trijumeau; mais ils tendent à rapporter ces lésions plutôt au tabes qu'au goitre exophtalmique. Plus récemment Kedzior et Zanietowsky (2) décrivent des lésions analogues ; le corps restiforme du côté gauche atrophié présentait de grosses altérations ; le faisceau cérébelleux latéral et le noyau du pneumogastrique gauches semblaient plus petits que ceux du côté droit. Nombre d'auteurs ont procédé avec soin à l'examen méthodique du bulbe et n'ont point trouvé de modifications pathologiques.

Cheadle a trouvé au-dessous du plancher du quatrième ventricule, vers le point d'émergence du facial, quelques cellules atrophiées; les vaisseaux bulbaires étaient dilatés et atteignaient un volume double de celui qu'ils ont à l'état normal. Hale White, Raymond Martin (3), Müller, Van der Velde et Le Bœuf (4) ont été frappés de la quantité considérable de petites hémorragies qui criblaient la substance grise du bulbe; mais il s'agit là de lésions banales, qui ont été rencontrées dans les affections les plus diverses.

La moelle peut être le siège de lésions vasculaires analogues : Wähner (5) décrit la dilatation et l'hypertrophie des vaisseaux, en même temps qu'une augmentation légère de la névroglie. F. Müller a constaté deux fois une oblitération du canal central; dans un autre cas, il signale une dégénérescence des cordons de Goll. Joffroy et Achard (6) ont rapporté une observation où l'autopsie montra la coïncidence d'une maladie de Basedow avec un angiome du cerveau et une syringomyélie. Des proliférations périépendymaires ont été rencontrées par divers observateurs : Angiolella (7), dans un cas où il existait de la paralysie des membres inférieurs, vit que celle-ci était due à une myélite périépendymaire.

Le cerveau peut aussi présenter des hémorragies; Van der Velde et Le Bœuf ont trouvé un sarcome névroglique de la circonvolution frontale supérieure.

Dans un cas de Mattiesen (8), la glande pituitaire était congestionnée et un peu hypertrophiée.

Les lésions du système musculaire ont fait l'objet d'un important travail d'Askanazy (9) (de Königsberg). Dans les quatre cas qui

(1) Marie et Marinesco, *Revue neurol.*, mai 1893.
(2) Laurenz Kedzior et Josef Zanietowski, *Neurol. Centralbl.*, 16 mai 1901.
(3) Raymond Martin, Thèse de Paris, 1890.
(4) Van der Velde et Le Bœuf, *Journ. de méd. de Bruxelles*, 3 mars 1894.
(5) Wähner, Dissert. Neuwied, 1879.
(6) Joffroy et Achard, *Arch. de méd. expér.*, 1891, p. 90.
(7) Angiolella, *Il Manicomio moderno*, 1893, p. 187-204.
(8) Mattiesen, Thèse d'Erlangen, 1896.
(9) Askanazy, Recherches anatomo-pathologiques sur la maladie de Basedow (lésions musculaires) (*Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1898, p. 118-186).

servent de base à son étude, la lésion dominante consiste en une lipomatose interstitielle des muscles striés, y compris ceux de l'appareil moteur des yeux, de la langue, du pharynx et de l'œsophage. Cette dégénérescence graisseuse est accompagnée d'une atrophie des fibres qui perdent leur striation, diminuent d'épaisseur, se colorent mal et ont leurs noyaux fragmentés.

L'examen de la cavité orbitaire ne donne souvent aucun renseignement sur la cause de l'exophtalmie : tantôt le réseau vasculaire intra-orbitaire tout entier est le siège d'une dilatation considérable ; tantôt le tissu cellulaire de l'orbite est plus développé que normalement. On a signalé la dégénérescence graisseuse des muscles extrinsèques de l'œil.

Les lésions viscérales sont des plus disparates et le plus souvent sans lien étiologique bien net avec la maladie. L'hypertrophie du cœur portant surtout sur le ventricule gauche a été fréquemment observée; il en est de même de la dilatation. La coïncidence du goitre exophtalmique avec l'insuffisance aortique a été signalée, sans que l'on puisse établir entre les deux affections une relation causale irréfutable.

Le foie est souvent petit; il peut être le siège de dégénérescence graisseuse ou d'altérations congestives. La rate était grosse dans un cas de Müller; cette hypertrophie est à rapprocher de l'augmentation de volume des organes lymphoïdes, amygdales et follicules clos, ganglions lymphatiques médiastinaux et mésentériques, signalée par Geiger, Hale White, F. Müller : Williams et Howse (1) ont trouvé de la congestion des plaques de Peyer.

Les organes génitaux sont souvent atrophiés chez les femmes atteintes de maladie de Basedow; cette aplasie a été constatée à l'autopsie par nombre d'observateurs.

PATHOGÉNIE. — Depuis que Basedow a publié la description qui a définitivement classé le goitre exophtalmique dans le cadre nosologique, les médecins qui l'ont étudié se sont efforcés d'en donner une physiologie pathologique satisfaisante pour l'esprit; il faut bien avouer que la variété des théories qui ont été émises et qui sont encore en présence aujourd'hui démontre l'incertitude de nos conceptions sur la cause intime de la maladie et notre impuissance à adapter une théorie unique à la multiplicité des faits cliniques.

Dans l'état actuel de la science, il semble rationnel de distinguer dans le syndrome basedowien trois classes de faits : 1° des syndromes basedowiformes ; 2° une maladie de Basedow proprement dite; 3° un goitre basedowifié.

Le nom de *syndrome basedowiforme* doit être réservé à ces cas que

(1) Howse, *Lancet*, 1877, p. 498.