

Dysthyroidies



- La thyroïde est une glande endocrine située dans la région cervicale médiane basse, formée de deux lobes reliés par un isthme, pesant entre 15 et 30 g.
- Elle sécrète des hormones thyroïdiennes (HT) sous l'action d'une hormone hypophysaire : la thyroïdostimuline (TSH)

Anatomie de la glande thyroïde

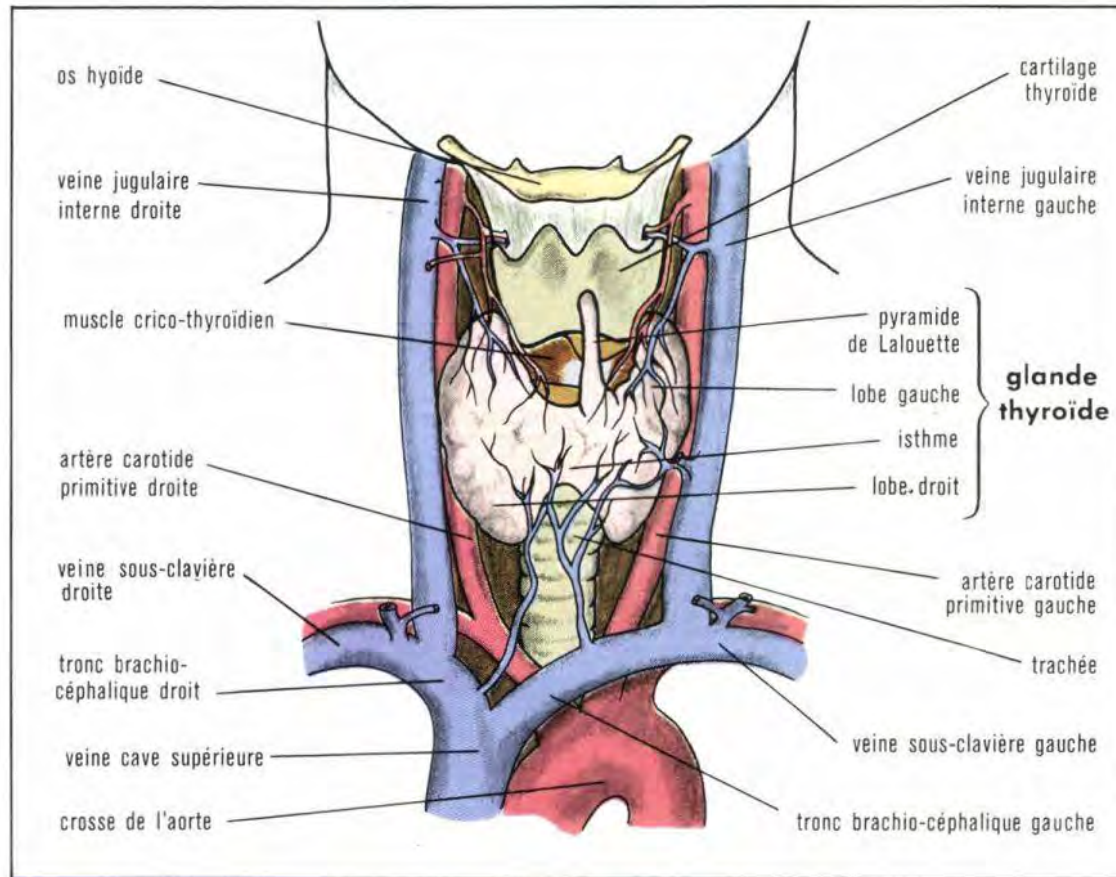


Schéma anatomique de la glande thyroïde.

Embryologie

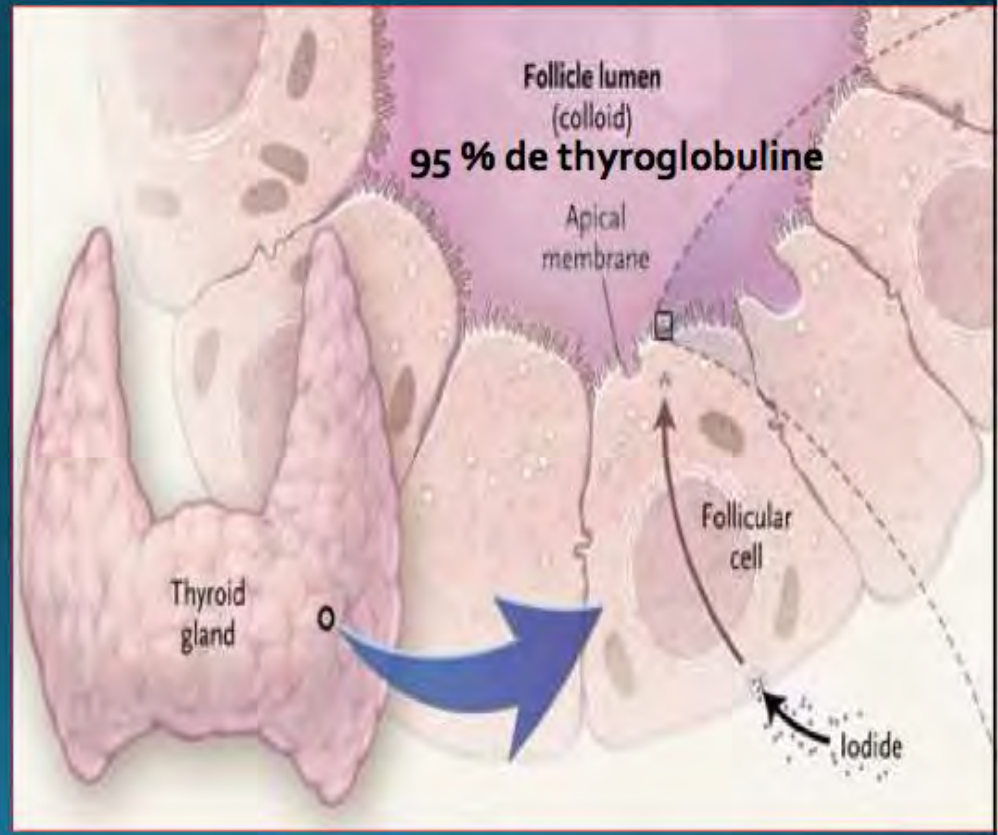
Embryologie thyroïdienne

- semaine 7 : la thyroïde apparaît
 - semaine 10 : la thyroïde synthétise T3 et T4
 - semaine 12 : la thyroïde est régulée par la TSH
- le développement du cerveau du fœtus et le développement cognitif et psychomoteur du jeune enfant sont corrélés à la fonction thyroïdienne maternelle au 1^{er} trimestre de gestation



Histologie

- Elle est organisée en **follicules** d'un diamètre moyen de l'ordre de 200 micromètres.
- Les follicules sont formés par un épithélium simple de cellules folliculaires appelées : **thyrocytes**, représentant plus de **99 %** des cellules de la glande
- Les thyrocytes délimitent une cavité - **l'espace folliculaire** - contenant la **substance colloïde**.
- Les thyrocytes, ont **rôle unique** : celui de la **synthèse des HT**



Cycle de l'iode

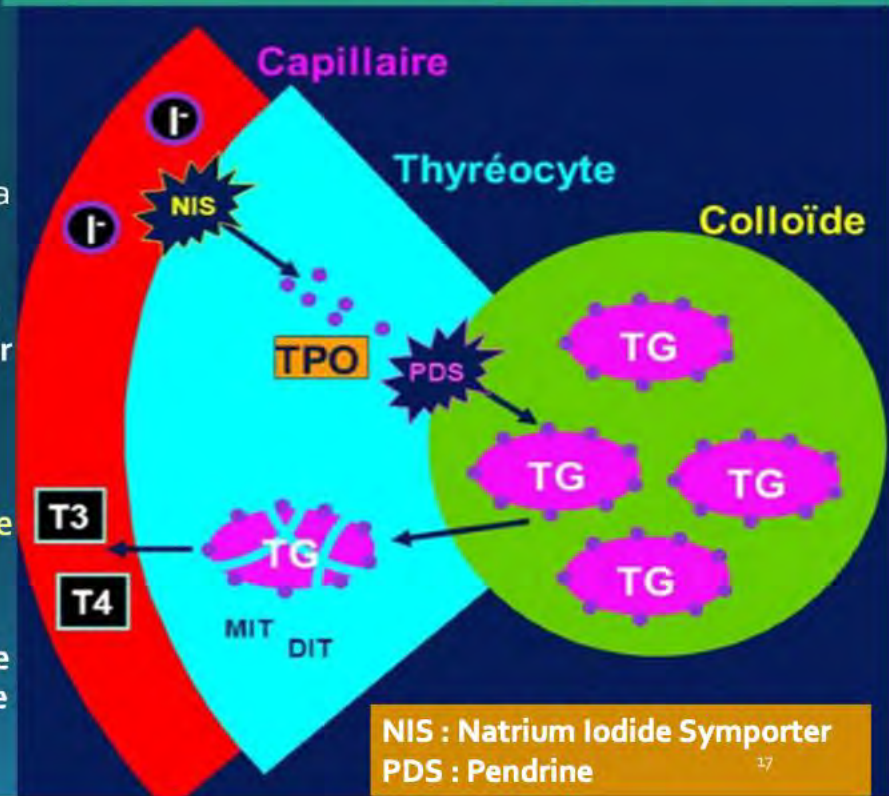
Biosynthèse des HT : Captage de l'iode (Cycle de l'iode)

- Les entrées de l'iode se font surtout par voie digestive : apport alimentaire quotidien de 50 à 150 µg).
- L'iode est absorbé sous forme d'iodures I^- ou d'iodate IO_3^- par l'intestin grêle.
- Une absorption pulmonaire de vapeurs d'iode est également possible.
- L'iodure diffuse après absorption dans le plasma et les liquides extracellulaires où l'équilibre est atteint 4h après l'ingestion.
- L'épuration plasmatique de l'iodure s'effectue par la thyroïde et le rein :
- A un degré moindre, l'iodure peut être fixé par :
 - les glandes salivaires
 - l'estomac
 - les glandes mammaires
 - les plexus choroïdes
- L'élimination s'effectue **essentiellement par les urines** et pour une faible part dans les fèces.
- L'élimination par **le lait** peut être importante chez la femme.

Cycle de l'iode

- La captation de l'iode par le thyrocyte se fait grâce à la pompe à iodure située au niveau du pôle basal qui est en contact avec les capillaires sanguins.
- Cette pompe est appelée **NIS** (Natrium Iodide Symporter). Elle est liée au **cotransport de sodium** pour la traversée de la membrane basale pour le passage dans la colloïde : l'iode pénètre dans le thyrocyte grâce à un **transporteur actif au niveau de la membrane basale** puis sort au pôle apical par un **mécanisme passif** (implication de la pendrine).
- La captation d'iodure est **stimulée** par la **TSH** et **inhibée** par le **brome**, le **thiocyanate** (SCN^-) et le **perchlorate** ClO_4^- .
- Il existe une **autorégulation** par l'iode lui-même : la captation est d'autant plus forte et plus prolongée que la glande est pauvre en iode et inversement.

Cycle de l'iode : Captage de l'iode



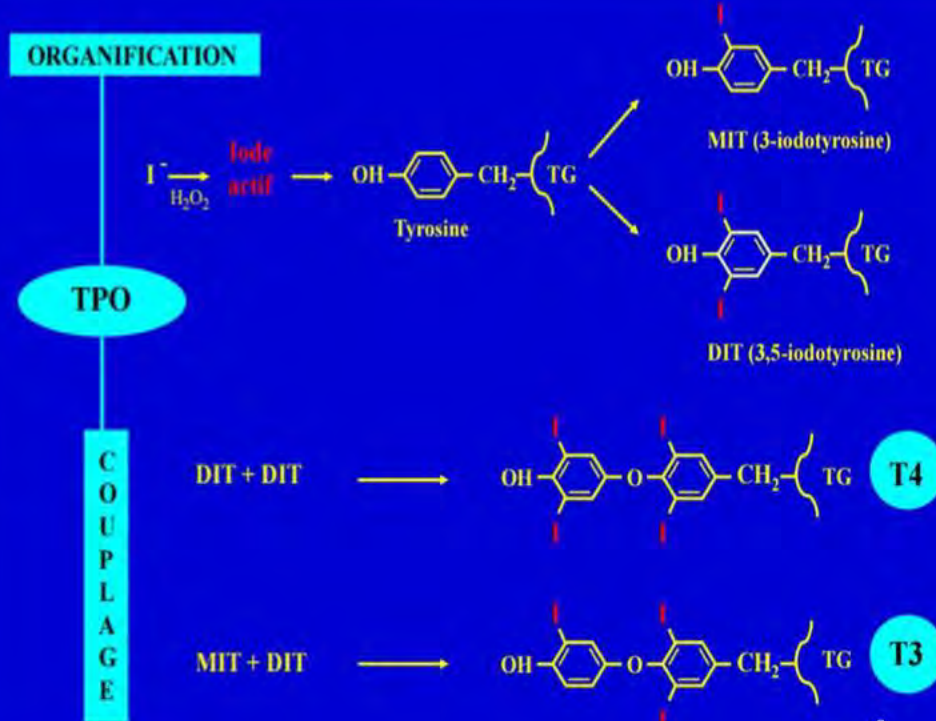
Cycle de l'iode

Organification de l'iode

➤ La transformation de l'iode minéral apporté par l'alimentation puis capté par la thyroïde en iode organique immédiatement utilisable pour l'hormonosynthèse est sous la dépendance d'une enzyme : **thyroperoxydase = TPO (peroxydase thyroïdienne)** : **Les anions iodure (I^-) sont oxydés en diiode (I_2) par la thyroperoxydase.**

➤ Il s'agit d'une enzyme spécifique liée à la membrane qui reconnaît 3 substrats : l'iode, la thyroglobuline et l' H_2O_2 qui optimise son activité.

➤ La **TSH** accélère la vitesse d'**organification** de l'iode.



Synthèse des HT

Etapes de Synthèse des hormones thyroïdiennes

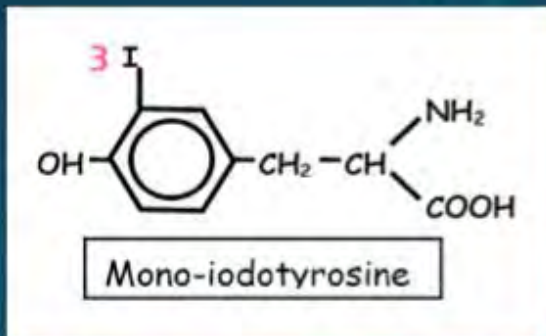
La synthèse des hormones thyroïdiennes comporte plusieurs étapes :

1. Captation de l'iode sous forme d'iodure : capté préférentiellement par la thyroïde
2. Fixation de l'iode (iodation) sur les groupes tyrosyl de la thyroglobuline
3. Couplage des résidu de monoiodotyrosine et un résidu de diiodotyrosine
4. Stockage : L'ensemble thyroglobuline avec ses molécules T₃, T₄, MIT et DIT, est stocké dans la colloïde
5. Libération des HT: Après son passage par microendocytose de la colloïde dans la cellule épithéliale, la thyroglobuline est hydrolysée par des enzymes protéolytiques (des cathepsines lysosomiques) activées par la TSH libérant ainsi les hormones thyroïdiennes T₃ et T₄ qui sont ensuite sécrétées dans le plasma

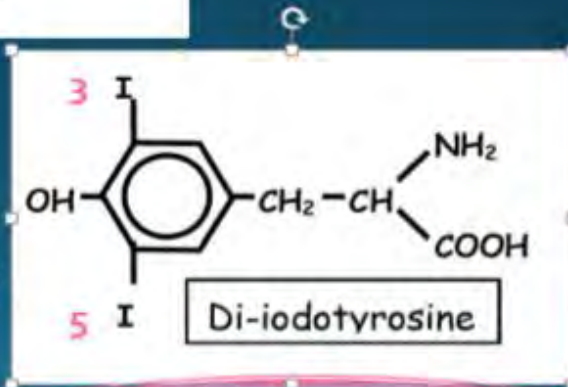
Synthèse suite

Iodation de la Tyrosine → des précurseurs des Hormones Thyroïdiennes

Le point de départ de la synthèse des HT est l'iodation des résidus tyrosyl de la thyroglobuline



Précurseurs



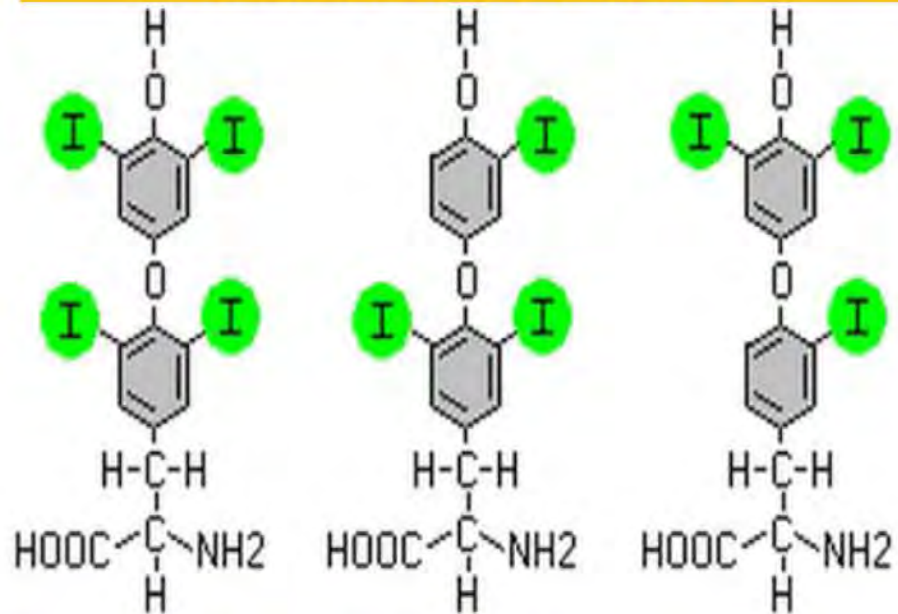
L'iodation en 3 de la tyrosine donne la MIT

L'iodation en 3 et 5 de la tyrosine donne la DIT

Structure des HT

- Les HT sont produites par les cellules épithéliales de la glande thyroïde : **les thyrocytes**.
- Les HT sont synthétisées par iodation d'un acide aminé, la **tyrosine** grâce à une enzyme : **thyroperoxydase (TPO)**
- Les HT sont, soit **stockées** dans la thyroïde, soit **libérées** dans la circulation sanguine où elles sont prises en charge par des **protéines de transport**
- La majorité des HT secrétées est sous forme **T₄**, qui est dite « **forme circulante** » alors que la **T₃** est considérée comme la « **forme active** ».

HORMONES THYROIDIENNES



Thyroxine (T₄)

Triiodothyronine (T₃)

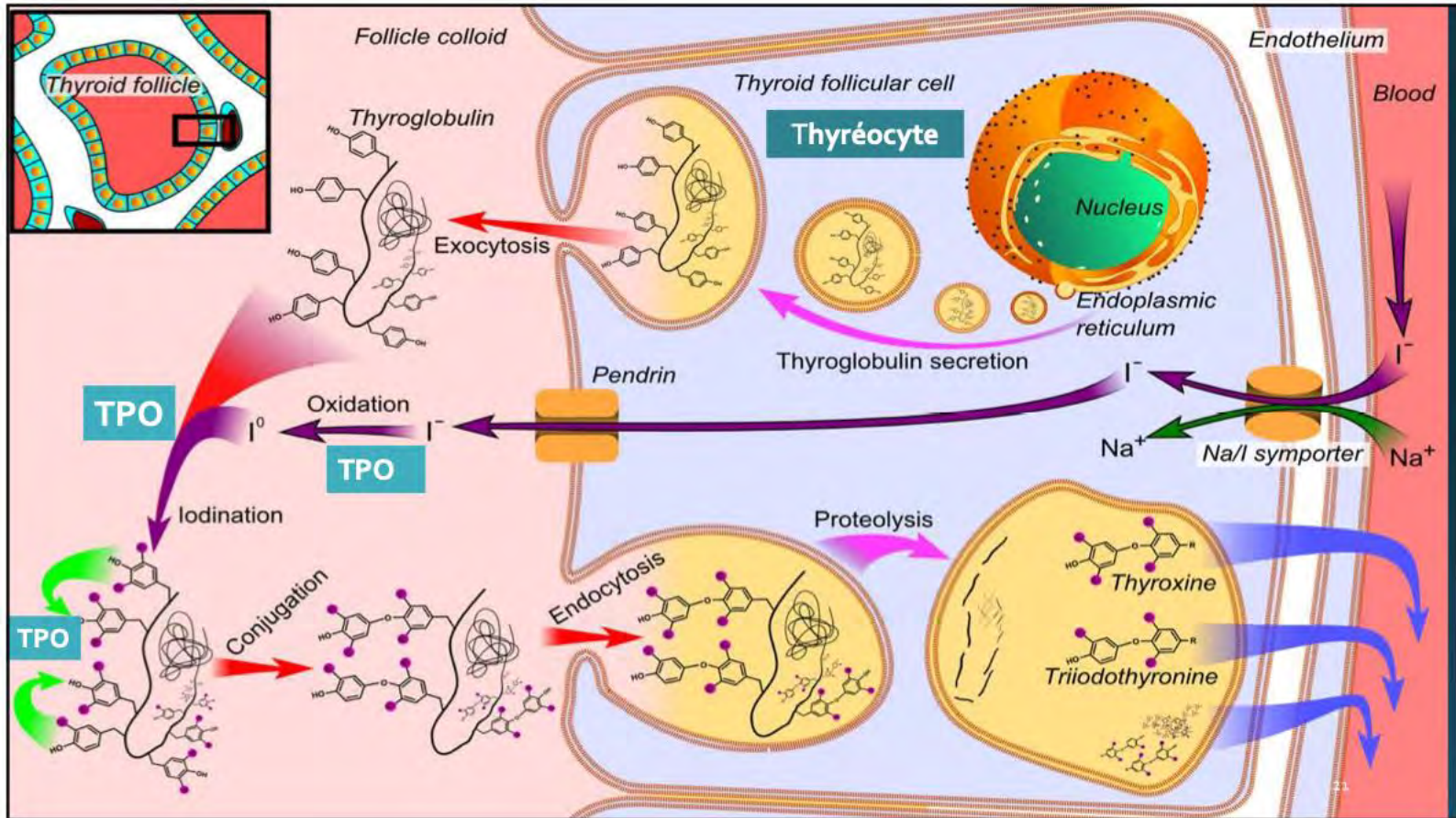
"Reverse T₃" (inactive)

Libération des h. thyroïdiennes

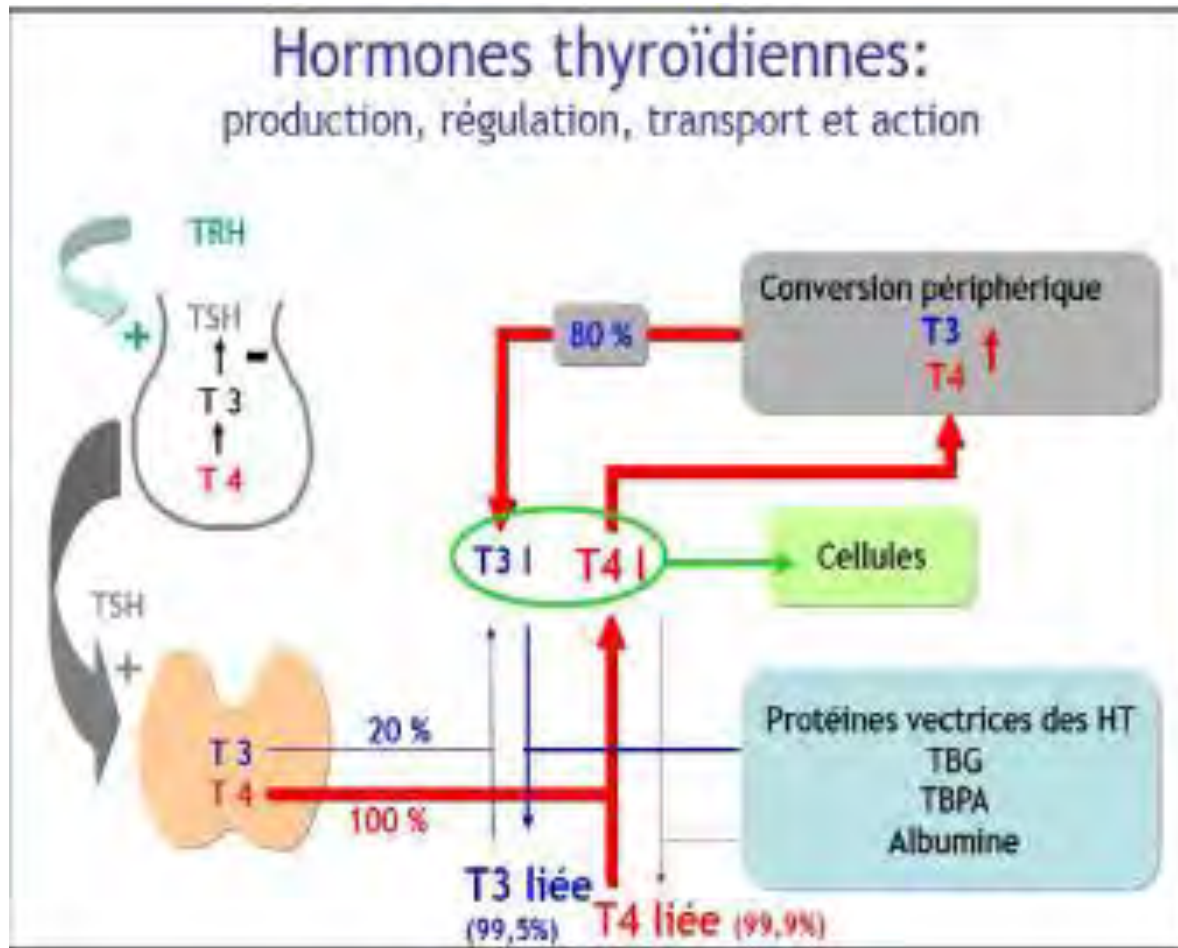
Libération de T₃ et T₄ à partir de la Thyroglobuline

- **TG réabsorbée dans le thyrocyte par pinocytose**
- **Fusion des vésicules de pinocytose avec les lysosomes contenant des enzymes protéolytiques (exo et endopeptidases)**
- **Protéolyse de la TG avec libération de T₃, T₄ et iodotyrosines :**
 - . **T₄ : hormone majoritaire (≈ 80% de la production hormonale thyroïdienne)**
 - . **Désiodation *in situ* des iodotyrosines (recyclage de l'iode)**
- **Passage de T₃ et T₄ dans la circulation sanguine**

Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

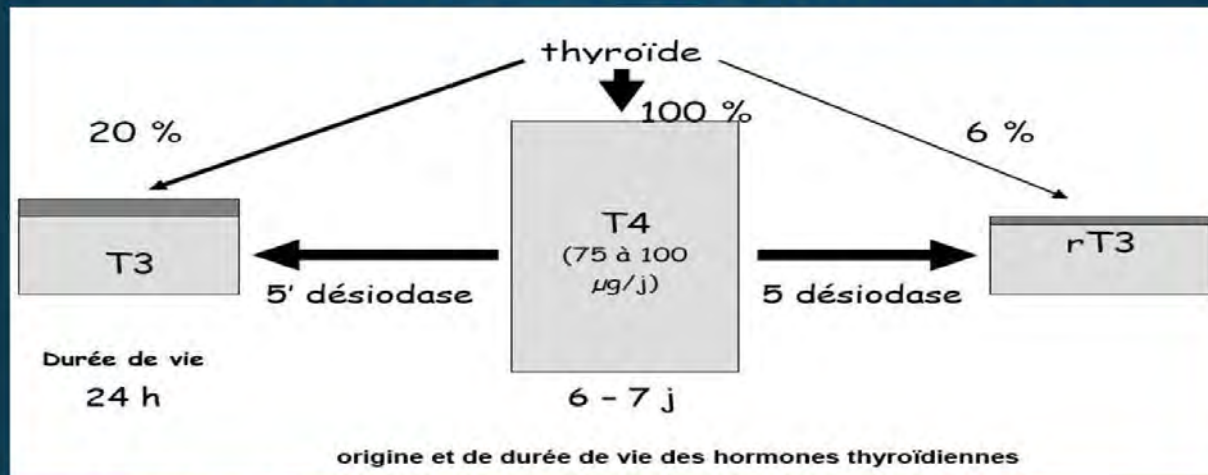


Régulation transport des HT



Désiodation périphérique

DESIODATION DES HORMONES THYROIDIENNES



- Les désiodases catalysent une réaction de transhalogénéation.
- La 5' désiodase transforme la 3,5,3',5' tétraïodothyronine (T₄, prohormone) en 3,5,3' triiodothyronine (T₃, hormone active) dans les cellules.
- La 5 désiodase transforme la 3,5,3',5' tétraïodothyronine (T₄, prohormone) en 3,3',5' triiodothyronine (rT₃)
- La totalité de la T₄ circulante provient de la production thyroïdienne,
- La plus grande partie de la T₃ (80 %) est issue de la conversion périphérique de T₄ en T₃ sous l'influence de la 5'-désiodase

Désiodation périphérique

DESIODATION DES HORMONES THYROIDIENNES

Les désiodases sont des enzymes du **SNC**, du **tissu adipeux**, du **foie** et des **reins**.

Elles participent au catabolisme des hormones thyroïdiennes et à la détoxification

- **La désiodation périphérique** est le fait d'enzymes : la 5' désiodase qui permet la conversion de T₄ en T₃ et dont il existe deux types.
- **La 5' désiodase de type 1**, retrouvée dans le **foie**, le **rein**, la **thyroïde** et de nombreux autres tissus périphériques, est fortement modulée par l'état nutritionnel.
- **La 5' désiodase de type 2** est présente dans le **système nerveux central**, l'**hypophyse** et la **thyroïde**. Son activité est majorée en cas d'hypothyroïdie de façon à couvrir les besoins du SNC en hormones actives.
- la 5' désiodase transforme la T₄ en T₃ reverse, inactive.

Besoins quotidiens en iode

L'iode : besoins μg / jour

- Nouveau-né 35
- 1 à 10 ans 60-100
- Adulte 100-150
- Grossesse, allaitement 150-200

Retard mental chez les enfants nés de mères carencées en iode : jusqu'à 10 points de QI en moins



L'iode dans l'alimentation μg / 100 g

- Algues 4500
- Sel iodé 1500
- Morue fraîche 500
- Oeufs 50
- Crustacés 30
- Haricots verts 30
- Laitages 20
- Viande 5
- Eau (régions normales) 2-15
- Eau (régions à goitres) 0,1-1

Le sel de cuisine est iodé à 5 mg/kg.

Les apports iodés en Suisse



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Département fédéral de l'intérieur DFI

Office fédéral de la santé publique OFSP
Unité de direction Protection des consommateurs

Date:

Berne, mai 2013

Rapport sur l'iode : résumé

Autrefois, les cas graves de goitre et de crétinisme étaient endémiques en Suisse. En 1922, Eggenberger, médecin-chef à l'hôpital de Herisau, a introduit le sel iodé dans le canton d'Appenzell Rhodes-Extérieures.

Les apports iodés en Suisse

- ... Il est donc impératif que les femmes enceintes couvrent leurs besoins en iode, qui sont 50 % plus élevés en période de grossesse (250 µg/jour, contre 150 µg/jour pour une femme qui n'est pas enceinte).*
- ...L'OFSP estime qu'un adulte suivant les recommandations de la Société suisse de nutrition absorbe environ 145 µg/jour d'iode en moyenne, soit une quantité proche de l'apport recommandé pour un adulte (150 µg/jour).*
- ...un régime strictement végétalien (pas de produits laitiers ni d'œufs), peuvent être exposées à un risque de carence en iode, surtout si elles n'utilisent pas de sel iodé.*

Les apports iodés en Suisse

*...Les efforts actuels visant à **diminuer l'absorption de sodium par la population suisse** afin de lutter contre l'hypertension ne sont pas en conflit avec le programme d'adjonction d'iode dans le sel....*

*... La diminution à venir de la consommation de sel obligera à adapter le programme suisse d'enrichissement du sel en iode : 1) en veillant à ce que le sel iodé soit couramment utilisé dans la **production agroalimentaire** ; 2) en revoyant à la hausse la teneur en iode dans le sel afin de compenser la baisse de la consommation de ce dernier.*

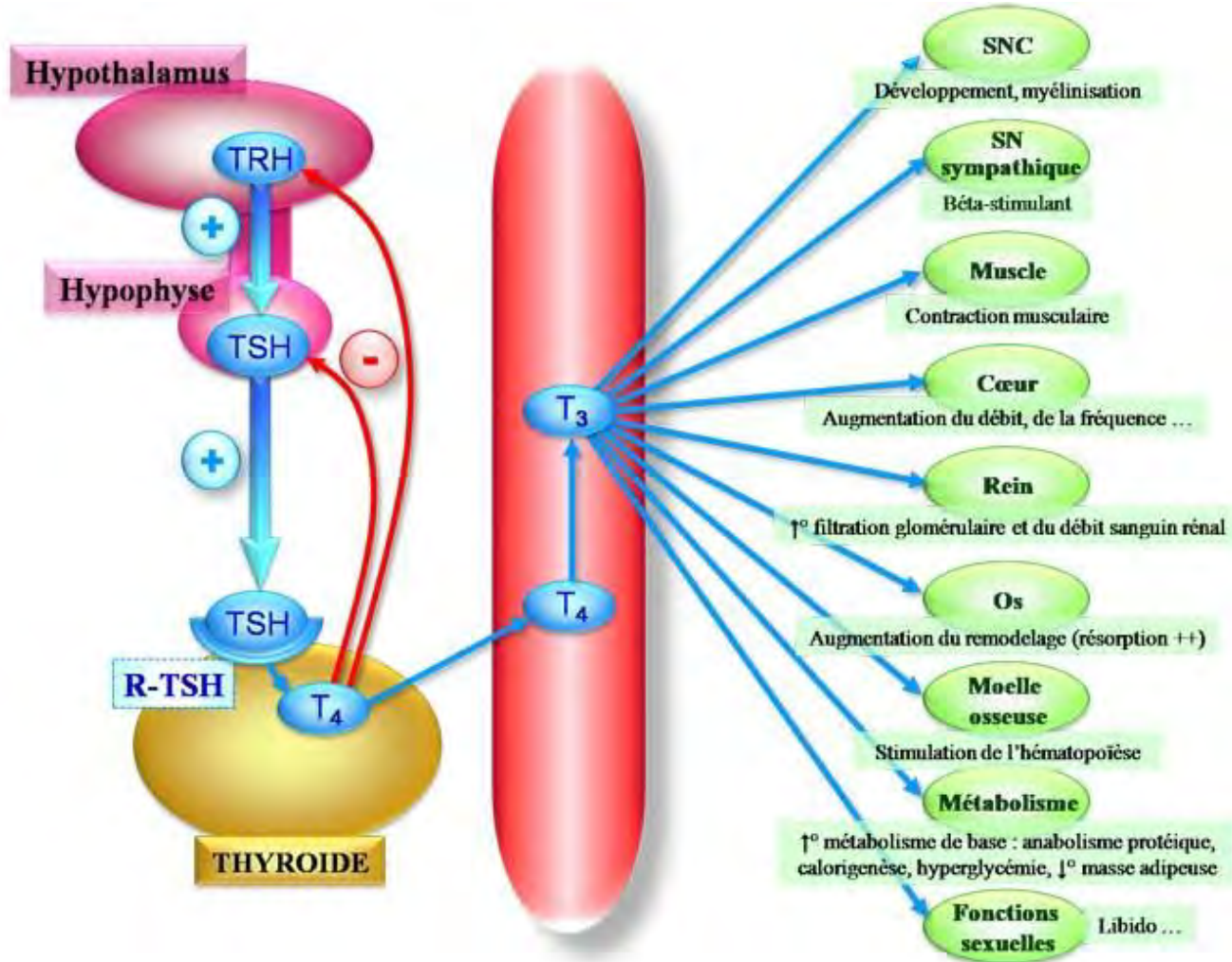
Transport des HT

- Transport des Hormones thyroïdiennes : T4 et T3 circulent sous forme libre et liée : à la TBG pour 75% (forte affinité, capacité), et transthyrétine + albumine (faible affinité, grande capacité) Assurant un amortissement des besoins en hormones thyroïdiennes.
- Les transporteurs dépendent de l'imprégnation hormonale sexuelle.
- 0,02 % de la T4 et 0,3% de la T3 circulent sous forme libre.

Mode d'action

- La T3 est 10 fois plus active que la T4 et se lie plus facilement aux récepteurs.
- La T3 se lie à un récepteur cytosolique nucléotrope ; le complexe entre dans le noyau et participe à la régulation de l'expression génique : transcription de l'ADN en ARNm qui est traduit dans les ribosomes cytoplasmiques et produit des protéines spécifiques.
- Les hormones thyroïdiennes agissent sur le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines.
- // Mutations inactivatrices du récepteur des HT et résistance aux HT : Dans 90 % des cas, la résistance périphérique aux HT est due à des mutations, de transmission dominante, des gènes codant pour le récepteur bêta des hormones thyroïdiennes.//

Des actions ubiquitaires



LES HORMONES THYROÏDIENNES RÈGLENT LA VITESSE DU MÉTABOLISME.



Valeurs normales

- Iodémie : 350 à 800 nmol - Iodurie 300 à 2000 nmol/24 h.
- FT4 : 10 à 20 pmol
- FT3 : 4 à 6 pmol
- TSH : 0.5 à 4,5 mUI/l

Hyperthyroidie

Hyperthyroidie



Hyperthyroïdie et Thyrotoxicose

- Thyrotoxicose : l'ensemble des désordres causés par un excès d'HT circulantes, conduisant à l'hypermétabolisme.
- Hyperthyroïdie : excès de production d'hormones thyroïdiennes par la thyroïde.

(en fait, utilisés l'un pour l'autre fréquemment)

Etiologie : des arguments génétiques

- 1 - Les dysthyroïdies auto-immunes sont fréquentes chez plusieurs membres d'une même famille.
- 2 – Plusieurs syndromes génétiques s'associent à une hyperthyroïdie, volontiers auto-immune.
- 3 – Rôle de l'apport en iode.

Etiologie : des arguments génétiques

- 1 - Les dysthyroïdies auto-immunes sont fréquentes chez plusieurs membres d'une même famille.
- 2 – Plusieurs syndromes génétiques s'associent à une hyperthyroïdie, volontiers auto-immune.
- 3 – Rôle de l'apport en iode.

Etiologie : des arguments génétiques

- 1 - Les dysthyroïdies auto-immunes sont fréquentes chez plusieurs membres d'une même famille.
- 2 – Plusieurs syndromes génétiques documentent des hyperthyroïdies, volontiers auto-immunes.
- 3 – Rôle de l'apport en iode.

Etiologie : des arguments génétiques

- **Synd. McCune-Albright** : dysplasie fibreuse des os (DFO), taches cutanées « café au lait », puberté précoce. Mutation du gène *GNAS*/code pour la synthèse de la sous-unité α du complexe G protein/impliqué dans la régulation d'activité de nombreuses hormones.
- **Mutation du gène *TSHR* (encode le R-TSH)** : HyperThyr. Familiale gravidique, un type d'hyperthyroïdie non auto-immune, hyperThyr. Congénitale sans goitre. Adénome toxique avec cette mutation somatique, goitre MN toxique (maladie de Plummer).
- **Polyendocrinopathie auto-immune de type II** : Dysthyroïdie, diabète 1, insuff. Cortico-surrénalienne, candidose muqueuse chronique
- **Dysthyroïdies auto-immunes** : HLA-DRw3, HLA-B89
- Etudes génétiques de populations : plus de 12 gènes recensés en rapport avec la maladie de Basedow — et d'autres maladies endocrinol. Autoimmunes.

Etiologies : Le rôle de l'iode

- Régions en carence iodée, développement de goitres nodulaires.

Migration vers régions/pays avec supplémentation en iode :
Développent alors une hyperthyroïdie.

- Thyroïdite/hyperthyroïdie à l'amiodarone :

1 cp 200 mg d'amiodarone apporte 75 mg d'iode organique (soit 6 mg d'iode libre), soit 20 à 40 fois le dose quotidienne.

La $\frac{1}{2}$ vie de l'amiodarone est de 100 jours.

Porte d'entrée : la TSH



Il n'y a pas si longtemps...

- Réflexogramme achilléen : années 60/début 70.
- Mesure du métabolisme de base.

La TSH

- Nulle ? affirme l'hyperthyroïdie mais ne la quantifie pas.
- La FT4 et la FT3 permettent de quantifier l'hyperthyroïdie.

Approche clinique

- La mortalité globale de l'hyperthyroïdie non traitée est évaluée à 20 à 30%.

Approche clinique

- Symptômes : nervosité, anxiété, hyperactivité, transpiration, thermophobie, palpitations
- Clinique : Tachycardie, arythmie, HTA d'installation récente, peau moite, asynergie oculo-palpébrale, fixité du regard, tremblement des extrémités, perte de poids, oligoménorrhée, aménorrhée.

Approche clinique

Une présentation variable selon la rapidité d'installation, l'âge, (et le sexe).

- Patients jeunes : hyperactivité sympathique (anxiété, hyperactivité, tremblements).
- Patients âgés : perte de poids inexplicquée, troubles du rythme cardiaque.
- Basedow : des signes plus marqués (rapidité d'installation).

Approche clinique

Présentations particulières :

- **La crise thyrotoxique** : hyperthermie, déshydratation, tachycardie sinusale, fibrillation auriculaire jusqu'à la cardiothyroïose (défaillance cardiaque sévère par baisse de synthèse d'ATP secondaire, par down-regulation après afflux de catécholamines du aux HT).
- **Paralysie périodique thyrotoxique hypokaliémique** : hypokaliémie par transfert massif intracellulaire de K^+ (hommes jeunes, asiatiques).

Approche clinique

Présentations particulières :

- Basedow durant la grossesse :

Maladie de Basedow : 1/1500 grossesses.

Si préexistante : prise en charge.

Si inconnue :

- Diagnostic difficile (signes sympathiques de la grossesse, petit goitre fréquent, souffles valvulaires physiologiques)
- La TSH est basse en début de grossesse (action des β HCG – TSH-like)

Approche clinique

Présentations particulières :

- Basedow durant la grossesse :
 - Les anticorps anti R-TSH passent le placenta
 - Ils stimulent la thyroïde fœtale.
 - La T4 ne passe pas le placenta.
 - Les ATS passent le placenta, et inhibent la thyroïde fœtale bien plus sensible que celle de la mère.

Les situations particulières

- **L'hyperthyroïdie à l'amiodarone** : antiarythmique de classe III, fréquemment utilisé dans le traitement des arythmies cardiaques, en particulier la fibrillation auriculaire, et est également indiquée dans le maintien d'un rythme sinusal après cardioversion.

Les situations particulières

Thyrotoxicose induite par l'amiodarone (TIA)

- Type 2 sur thyroïde saine : thyroïdite toxique (amiodarone, déséthylamiodarone) transitoire ou prolongée — si anticorps TPO +.
- Type 1 sur pathologie thyroïdienne préexistante (Goitre multinodulaire, Basedow latent) : il s'agit d'une hyperthyroïdie à l'iode. Le contexte de trouble du rythme préexistant /insuff. cardiaque est un facteur péjoratif important.

Les situations particulières

Les thyroïdites des traitements immuno-modulateurs :

- Les thyroïdites des anticorps monoclonaux, inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (IPCI) :Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilumab.
- Les thyroïdites sous Interferon α dans l'hépatite C.

Signes biologiques associés

- Hypercalcémie (10% des cas)
- Insulino-résistance : aggravation d'un diabète préexistant, révélation d'un diabète sucré.
- Baisse du cholestérol total et LDL
- Hypokaliémie isolée, ou avec hypophosphorémie, hypomagnésémie,
- Augmentation des CPK (évocatrice de paralysie périodique).

Orientation diagnostique clinique

- Goitre homogène :
 - Maladie de Basedow
 - Thyroïdite subaiguë
- Goitre multinodulaire : secondairement autonome ou toxique.
- Goitre uninodulaire : adénome toxique.
- Causes rares.
- Iatrogénie : amiodarone,

Orientation diagnostique clinique

- Goitre homogène :
 - Maladie de Basedow
 - Thyroïdite subaiguë
- Goitre multinodulaire : secondairement autonome ou toxique.
- Goitre uninodulaire : adénome toxique.
- Causes rares.
- Iatrogénie : amiodarone

Maladie de Basedow

- 50 à 60% de toutes les hyperthyroïdies.
- Maladie auto-immune : Tsab ou Ac a R-TSH, dirigés contre le récepteur à la TSH des cellules folliculaires, activité TSH-like.
- Active la synthèse des hormones thyroïdiennes, goitre.
- Signes associés (oculaires, dermopathie pré-tibiale, adénopathies cervicales).

Orientation diagnostique clinique

- Goitre homogène :
 - Maladie de Basedow
 - Thyroïdite subaiguë
- Goitre multinodulaire : secondairement autonome ou toxique.
- Goitre uninodulaire : adénome toxique.
- Causes rares.

Thyroïdite subaiguë

- Douleuruse, saisonnière, virale : « de De Quervain »
- Indolore, de découverte fortuite ou par manifestations cliniques « painless » : sans auto-anticorps, ou manifestation aiguë (ou inaugurale) d'une thyroïdite auto-immune.

Orientation diagnostique clinique

- Goitre homogène :
 - Maladie de Basedow
 - Thyroïdite subaiguë
- Goitre multinodulaire : secondairement autonome ou toxique.
- Goitre uninodulaire : adénome toxique.

Goitre multinodulaire autonomisé ou toxique

- 15 à 20% des hyperthyroïdies.
- Souvent peu symptomatique
 - Élévation modérée des hormones thyroïdiennes
 - Patients le plus souvent âgés.

...

Goitre multinodulaire automatisé ou toxique

...MAIS

- Parfois brutal, thyrotoxicose sévère clinique et biologique :
 - Charge iodée :
 - Amiodarone
 - Examens radiologiques produits de contraste.

Orientation diagnostique clinique

- Goitre homogène :
 - Maladie de Basedow
 - Thyroïdite subaiguë
- Goitre multinodulaire : secondairement autonome ou toxique.
- Goitre uni-nodulaire : adénome toxique.

Adénome toxique

- 3 à 5% des hyperthyroïdies.
- Unique, palpable (autour de 2 cm de diamètre)
- Tumeur bénigne monoclonale.

Orientation diagnostique clinique

- Goitre homogène :
 - Maladie de Basedow
 - Thyroïdite subaiguë
- Goitre multinodulaire : secondairement autonome ou toxique.
- Goitre uninodulaire : adénome toxique.
- Hyperthyroïdies rares.
- Iatrogénie : amiodarone,

Hyperthyroïdies rares

- « **Goitre ovarien** » : tissu thyroïdien de localisation ectopique, composante d'un tératome ou associé à une tumeur dermoïde.
- **Mole hydatiforme** de la grossesse, ou encore choriocarcinome : taux très élevés de β Hcg, activité croisée avec la TSH.
- *A minima* : pseudo-hyperthyroïdie de la grossesse question fréquente.
- **Métastase** d'un cancer folliculaire de la thyroïde : volumineuse, autonomisée.
- Hyperthyroïdie factice

Diagnostic clinique

- L'interrogatoire oriente le diagnostic :
 - Moment et mode d'apparition des symptômes.
 - Histoire médicale, examens radiologiques
 - Irradiation externe de la loge thyroïdienne (augmente le risque d'hyperthyroïdie auto-immune).
 - Contexte familial :
 - Pathologies thyroïdiennes
 - Polyarthrite, vitiligo, Biermer
 - Origine géographique (région en carence iodée).

Diagnostic clinique

- Hyperthyroïdies frustes (2 % de la population générale, TSH indosable, FT4 et FT3 dans la norme statistique),
 - > Diagnostic indirect devant :
 - Osteoporose, hypercalcémie modérée.
 - Fibrillation auriculaire : risque X3 en cas d'hyper fruste.

A l'examen :

- Le poids ++
- La palpation
- L'auscultation :
 - souffles multivalvulaires, souffle carotidien,
 - souffle de la loge thyroïdienne.

A l'examen :

- L'examen oculaire (signes associés à maladie de Basedow) :
 - Protrusion ? Mesure à l'exophthalmomètre



A l'examen :

- L'ophtalmopathie Basedowienne :
 - sex ratio 5 femmes / 1 homme
 - Plus grave chez l'homme
 - 50% des Maladies de Basedow ont des symptômes oculaires (les rechercher +)
 - 5% de formes graves, avec atteinte du nerf optique.

Consultation précoce chez l'ophtalmologiste
indispensable.

A l'examen :

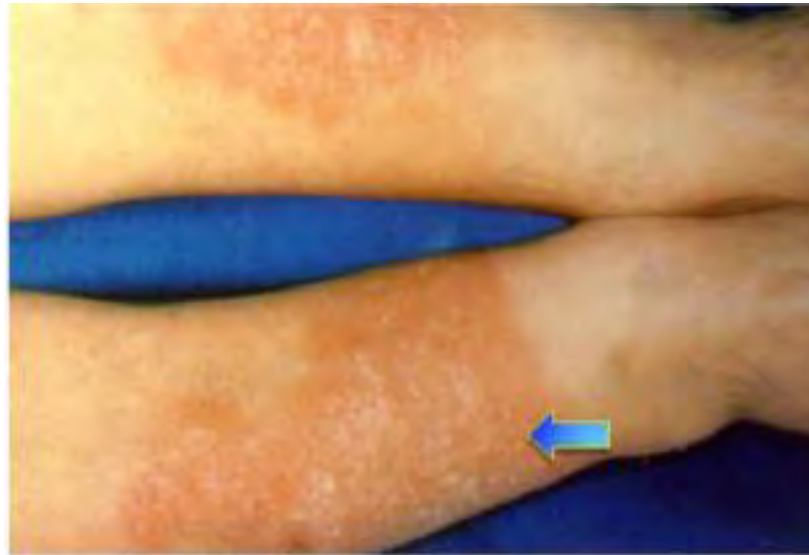
- L'examen oculaire (signes associés à maladie de Basedow) :
 - Protrusion ? Mesure à l'exophthalmomètre
 - irritation conjonctivale ?
 - rétraction palpébrale ?
 - asynergie oculo-palpébrale ?
 - diplopie ?

A l'examen :

- L'ophtalmopathie Basedowienne :
 - Fibroblastes stimulés par TSI ab, et cytokines :
 - Libération de glycosamino glycanes hydrophiles
 - Inflammation de la graisse rétro-orbitaire et des muscles oculo-moteurs
 - Préadipocytes différenciés en adipocytes : hypertrophie graisseuse orbitaire et palpébrale.
 - Recrutement de fibroblastes et fibrose des muscles O.Moteurs

A l'examen :

- Dermopathie pré-tibiale (Basedow) :
 - Erythème non prurigineux, peau épaissie



Diagnostic biologique

- La TSH, FT4, FT3 :
 - Typiquement : TSH = 0, FT4 et FT3 sont augmentées.
 - Hyper fruste : TSH = 0, FT4 et FT3 dans la norme.
 - Comorbidité grave (malades en réa) : TSH basse parfois, avec ou sans basse T3.
 - Grossesse Trim.1 : TSH basse sans hyperthyroïdie.
- La thyroglobuline plasmatique :
 - Typiquement : élevée dans la phase aiguë des thyroïdites.
 - Nulle dans les hyperthyroïdies factices.

Diagnostic biologique

- Le dosage des auto-anticorps :
 - Typiquement : Anticorps anti R-TSH + dans la maladie de Basedow.
 - Les anticorps anti TPO peuvent être + (jusqu'à 60 % des cas).
 - Les anticorps anti thyroglobuline n'ont pas de valeur particulière (fréquents, non pathogènes).

Diagnostic morphologique

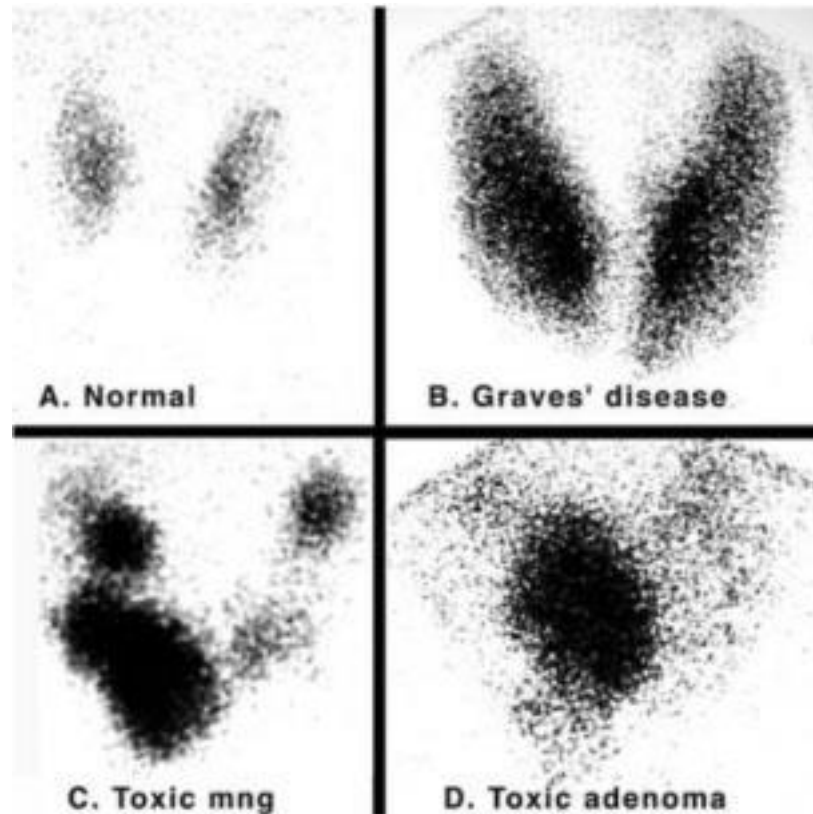
- Ultrasonographie :
 - Maladie de Basedow : goitre homogène à modérément hétérogène, activité écho-doppler ++
 - Thyroïdite en phase aiguë : aspect comparable.
 - Goitre nodulaire : topographie des lésions, intérêt dans la surveillance.

Diagnostic morphologique





- Scintigraphie :
 - Examen morphologique et fonctionnel.
 - Iode 123, Tc 99
 - Si le doute persiste sur le diagnostic.
 - La captation du marqueur dépend de la charge iodée préexistante.
 - Particulièrement utile dans les sécrétions ectopiques (stroma ovarien, métastase sécrétante).

Diagnostic morphologique

- Scintigraphie :



Diagnostic morphologique

	<p><u>Augmentation de la synthèse hormonale</u></p> <p>- Maladie de Basedow - Causes rares! dépendante de l'hCG, dépendante de la TSH Goitre toxique bithyroïdien auto-immun</p>
	<p>Nodule toxique</p>
	<p>Goitre multinodulaire toxique</p>
	<p>Hyperthyroïdie induite par nœde</p>
	<p><u>Destruction vésiculaire</u> Thyroïdite sub-aigüe Thyroïdite silencieuse Thyroïdite interféron ou amiodarone</p>
	<p><u>Administration exogène d'hormones</u> Thyroïdisme Thyrotoxicose factice Thyrotoxicose iatrogène</p>

Diagnostic morphologique

- L'ophtalmopathie basedowienne: le règne de l'IRM :

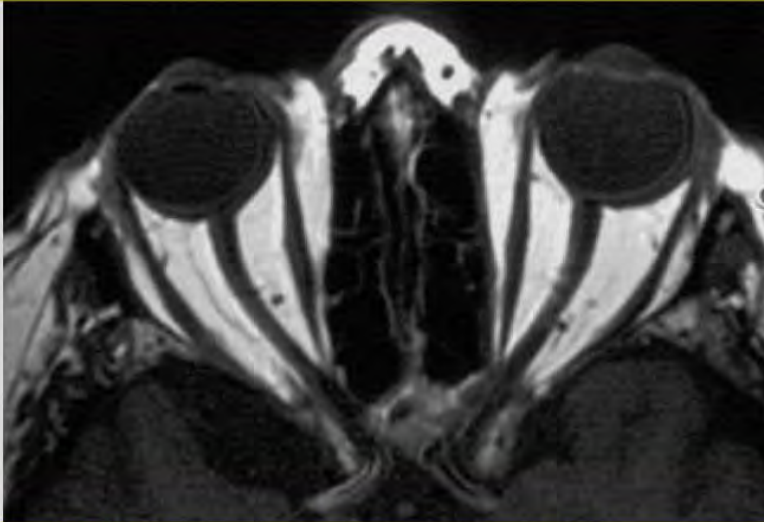


Figure 4. Hypertrophie graisseuse (IRM)

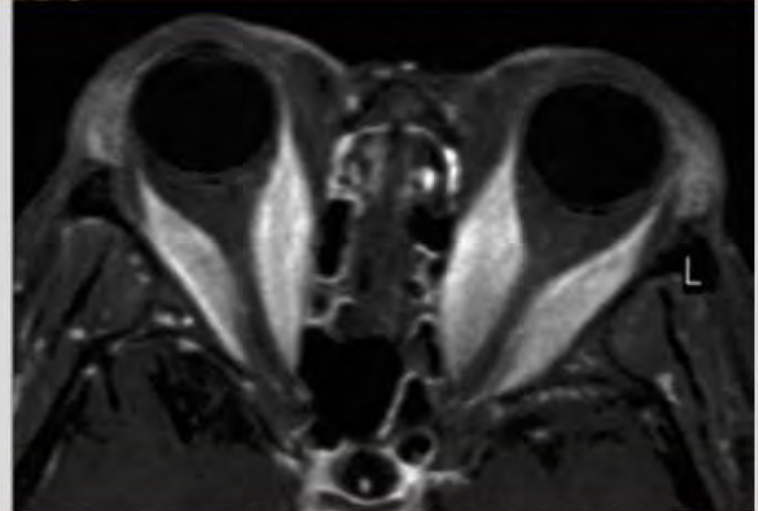


Figure 5. Hypertrophie musculaire avec respect du tendon (IRM)

Traitement : diminuer la production de T4 et T3

- Antithyroïdiens de synthèse
 - Carbimazole (Neo-Mercazole 5 mg)
 - Propylthiouracile PTU (Propycil 20mg)
- Inhibent la formation et le couplage des iodothyrosines dans la thyroglobuline.
- PTU inhibe la conversion périph. T4 en T3

Traitement : diminuer la production de T4 et T3

- Antithyroïdiens de synthèse
 - PTU : dose bloquante 300 à 450 mg/j en 3 prises.
 - Carbimazole : dose bloquante 20 à 60 mg/j en 3 prises (pas de NMZ 20 en Suisse).
 - Adapter le dosage toutes les 4 semaines.

Traitement : diminuer la production de T4 et T3

- Antithyroïdiens de synthèse
 - Durant la grossesse :
 - Les imidazolés (carbimazole) sont tératogènes au début de la grossesse (6 à 10S d'aménorrhée (
 - Impératif : privilégier le PTU les 3 premiers mois, objectif : la dose minimale, même au prix d'une hyperthyroïdie modérée chez la mère.

Traitement : diminuer la production de T4 et T3

- Antithyroïdiens de synthèse
 - Durant la grossesse :
 - Espérer, car classiquement, la maladie de Basedow a tendance à s'amender partiellement durant la grossesse.
 - La survenue d'une hypothyroïdie foétale iatrogène est visible : goitre à l'US.
 - En fin de grossesse, le traitement par imidazolés redevient possible.

Traitement : diminuer la production de T4 et T3

- Antithyroïdiens de synthèse
- Effets secondaires :
 - Réaction allergique 5% des cas : éruption cutanée, fièvre, arthralgies.
 - Agranulocytose 0,2 à 0,5% des cas : fièvre, angine, pharyngite.
 - Neutro, baso, eosinophile
 - Évolution spontanée favorable la plupart du temps
 - MAIS : parfois sévère, recours à G-CSF Granocyte

Traitement : diminuer la production de T4 et T3

- Antithyroïdiens de synthèse
- Discussion : LUGOL X gt 3 fois par jour,
Eviter le relargage d'hormones thyroïdiennes

Traitement : diminuer la production de T4 et T3

- Iode 131
 - Indications : Basedow, GMN toxique
 - Freins :
 - Charge iodée préexistante.
 - Aggravation d'une exophtalmie.
- Adjonction de Lithium 900 mg/j 6 jours permettrait un contrôle plus rapide.

Traitement : diminuer la production de T4 et T3

- Chirurgie
 - à préférer chez le sujet jeune, la femme en âge de procréer (débattu, l'iode 131 est largement utilisé en premier recours aux USA dans la maladie de Basedow).
 - Hypoparathyroïdie, paralysie récurrentielle, avoir recours à un chirurgien spécialisé.

Traitement symptomatique

- β bloquants
 - Propranolol, Atenolol
 - Propranolol : inhibe la conversion périphérique de T4 en T3
 - Prudence si insuffisance cardiaque : esmolol IV action brève (Réanimateurs)
- Inh calciques bradycardisants (Verapamil)
- Digitaliques discutés (car HT classiquement résistante) au cas par cas.
- défaillance cardiaque : amines pressives (réanimateurs)

Traitement de l'HT à l'amiodarone

- Type 2 : (= une thyroïdite subaiguë)
 - « Si on est sûr du typage »
 - ATS inutiles
 - Maintien de l'amiodarone car retour à la norme en qq semaines.
 - Prednisone 30 à 60 mg/jour 2 à 3 mois
 - Prudence si diabète sucré
 - Prudence face au risque infectieux.

Traitement de l'HT à l'amiodarone

- Type 1 (= thyrotoxicité à l'iode)
 - STOP Amiodarone
 - Iode 131 : non car saturation.
 - ATS à dose bloquante
 - Carbimazole 60 mg/j
 - PTU 800 mg/j
 - Perchlorate de K 1000 mg/j en 2 prises PO
 - Inhibe captation de l'iode
 - Vide la thyroïde de son iode non organifié.
- Chirurgie
 - dans un contexte toujours difficile (cardiopathie sous jacente, sujets âgés).

Traitement de l'ophtalmopathie

- Irritation conjonctivale : lubrification par collyre et gel.
- Diplopie : port de verres prismatiques.

Traitement de l'ophtalmopathie

- Corticothérapie
 - en bolus IV :
500 mg de MePrednisolone/sem. 6 semaines, puis 250 mg/sem 6 semaines
ou : 500 mg à 1g 3 jours, répété 1 sem. Plus tard.
 - (per os Prednisone 80 mg/jour 5 jours à répéter en cures).
- SELENIUM sodium selenite 100 µg PO 2 par jour.
- Arrêt du tabac +++

Traitement de l'ophtalmopathie

- Radiothérapie orbitaire faible dose (20 grays), en 2 semaines.
 - contre indication : rétinopathie diabétique.
 - efficacité ++ en 2 mois.

Traitement de l'ophtalmopathie

- Chirurgie : fenestration vers sinus orbitaire, sinus ethmoïdal, ou temporal.

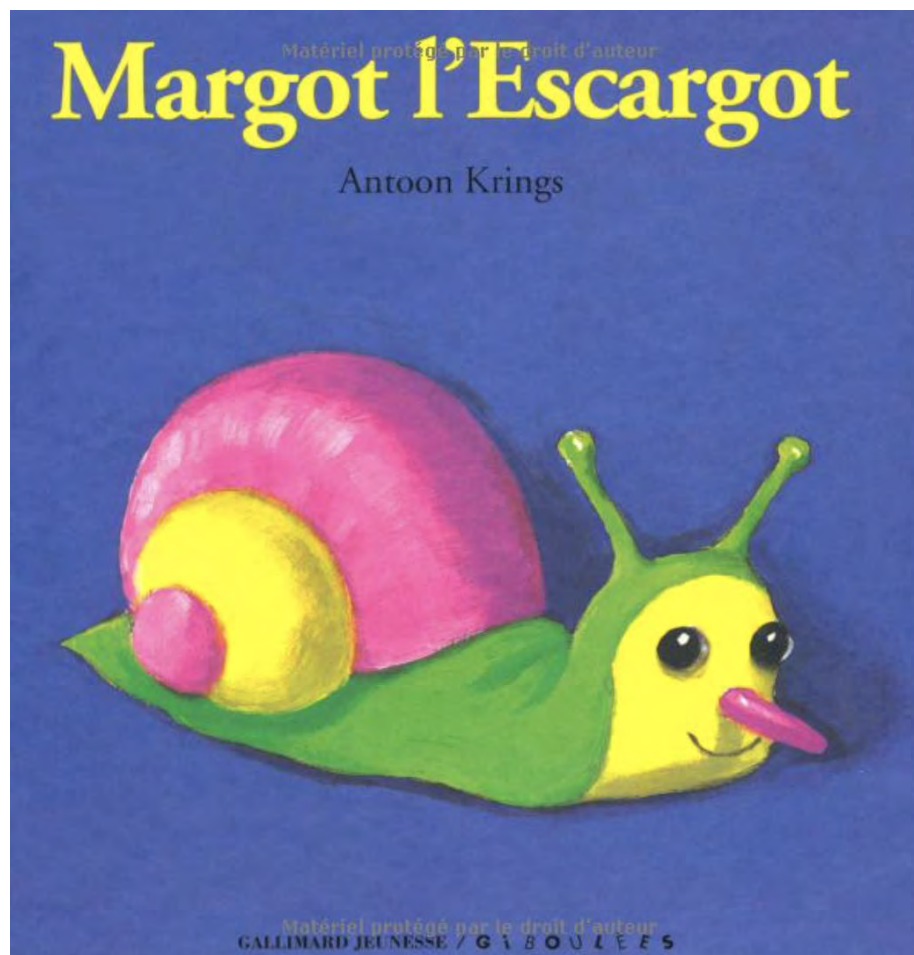


Figure 7: Décompression de la paroi latérale de l'orbite droite

La petite flèche montre le globe oculaire droit, la grande flèche la fenestration de la paroi latérale.

Hypothyroidie

Hypothyroïdie



Porte d'entrée : la TSH



Pathogénie

- L'hypothyroïdie primitive est la cause principale des hypothyroïdies.
- En début d'évolution, la TSH augmente, stimule l'hypertrophie et l'hyperplasie de la thyroïde, et l'activité de la 5' désiodase, avec une augmentation relative de la production de T3, hormone active.

Conséquences

- Des effets systémiques métaboliques
- Des effets directs : infiltration tissulaire par des glucosaminoglycanes = infiltration myxodémateuse.
- Des effets sur la performance cardiaque : baisse de la contractilité, épanchement péricardique, baisse de la FC, baisse de la performance.
- Baisse de la vitesse de transit digestif, hypochlorhydrie

Conséquences

- Puberté retardée, anovulation, irrégularités menstruelles, infertilité.
- Hausse du Chol total et LDL-C,
- Augmentation de l'insulino-résistance.

Etiologies

- Hypothyroïdie primitive (périphérique) :
 - Thyroïdite lymphocytaire (Hashimoto) maladie auto-immune : infiltration lymphocytaire et destruction progressive de la glande.
 - Thyroïdite du post-partum : lymphocytaire, 2 à 12 mois après l'accouchement, passagère, ou évolution vers une hypothyroïdie définitive.
 - Thyroïdite de De Quervain en phase de récupération

Etiologies

- Hypothyroïdie médicamenteuse :
 - Amiodarone
 - Lithium
 - Traitements des cancers :
 - Interferon α , inh de la tyrosine kinase, Interleukin2, Ipilimumab.
 - Divers : carbamazepine (Tegretol), phenobarbital...

Etiologies

- Excès ou défaut d'apport iodé
 - La carence iodée est la première cause d'hypothyroïdie dans le monde.
 - L'excès d'apport (produits de contraste, amiodarone) entrave la production hormonale (effet Wolff-Chaikoff) réversible chez les sujets sains.
 - Mais peut perdurer chez les patients atteints de thyroïdite auto-immune.

Etiologies

- Hypothyroïdie secondaire (d'origine centrale) :
 - adénome hypophysaire, tumeur hypothalamique, hypophysite, syndrome de Sheehan, irradiation cérébrale ou hypophysaire.
 - (hypothyroïdie congénitale sans goitre, résistance à la TRH, défaut de TRH).

Données épidémiologiques

- Niveau mondial, 30% de la population est en carence iodée (enquête OMS 1994 – 2004)
- La fréquence des nodules thyroïdiens, du goitre et de l'hypothyroïdie augmente avec l'âge.
- Sex ratio de 5 à 8 femmes pour 1 homme.

Des signes d'appel aspécifiques

- Et innombrables :
 - Fatigue, (prise de poids), baisse de l'appétit, frilosité, sécheresse cutanée, perte de cheveux, somnolence, douleurs musculaires, articulaires, dépression, émotivité, troubles de la mémoire, constipation, irrégularités menstruelles, hypofertilité, baisse de la transpiration, paresthésies, vision trouble, hypoacousie, voix rauque, sensation de masse dans la gorge,...

Signes cliniques

- La plupart du temps discrets, ou mis sur le compte de l'âge,
- Mais :
 - Rechercher un goitre
 - Pâleur, teint jaunâtre, dépilation,
 - Infiltration palpébrale
 - Macroglossie.
 - Bradycardie
 - ...

En un mot...

- La plupart du temps, l'hypothyroïdie « moderne » se trouve quand on la cherche.
- Les médecins ont la « TSH facile », et c'est une excellente chose.

3 hypothyroïdies courantes

- L'hypothyroïdie infra-clinique
- L'hypothyroïdie de la grossesse
- La thyroïdite lymphocytaire (maladie de Hashimoto).

L'hypothyroïdie infraclinique

- Elle touche 8% des femmes, 3% des hommes en Europe, et 8 à 18% au-delà de 65 ans.
- TSH entre 4,5 et 20 mUI/l, FT4 dans la norme.
- Symptômes aspécifiques, ou découverte par la biologie.

L'hypothyroïdie infraclinique

- Des risques associés — ou potentiels :
 - Cardio-vasculaires :
 - résistance vasc. périphérique, rigidité artérielle, altération de la fonction endothéliale et de la coagulation, accélération de l'athérosclérose.
 - LDL-Cholest.

L'hypothyroïdie infraclinique

Événements coronariens

TSH 0,5 - 4,49 mU/L
TSH 4,5 - 6,9 mU/L
TSH 7 - 9,9 mU/L
TSH 10 - 19,9 mU/L

Événements/participants

4040/23 957
264/1344
96/441
70/235

Risque relatif (IC: 95%)

1,0
1,0 (0,86-1,18)
1,17 (0,96-1,43)
1,89 (1,28-2,80)
Valeur de p < 0,001

Mortalité coronarienne

TSH 0,5 - 4,49 mU/L
TSH 4,5 - 6,9 mU/L
TSH 7 - 9,9 mU/L
TSH 10 - 19,9 mU/L

1958/50 953
132/2363
50/652
28/333

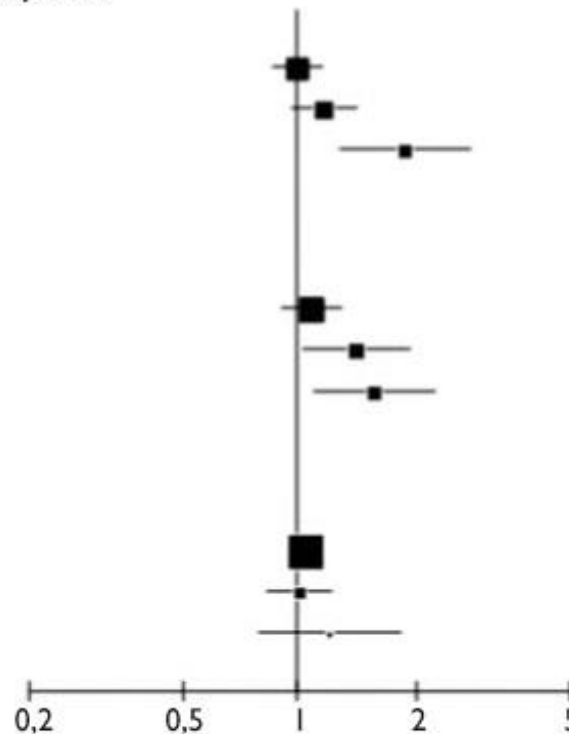
1,0
1,09 (0,91-1,30)
1,42 (1,03-1,95)
1,58 (1,10-2,27)
Valeur de p = 0,005

Mortalité totale

TSH 0,5 - 4,49 mU/L
TSH 4,5 - 6,9 mU/L
TSH 7 - 9,9 mU/L
TSH 10 - 19,9 mU/L

8749/51 837
640/2431
170/672
105/347

1,0
1,06 (0,96-1,17)
1,02 (0,84-1,24)
1,22 (0,80-1,87)
Valeur de p = 0,39



L'hypothyroïdie infraclinique

- Des troubles musculaires associés ?
 - Myalgies, crampes
 - Capacité d'exercice réduite,
 - Augmentation des besoins en oxygène
- Des risques osseux associés ?
 - Risque d'ostéoporose
 - Risque de fracture X2 chez les hommes de plus de 65 ans.
 - Risque invariable chez les femmes.

L'hypothyroïdie infraclinique

- Des troubles psycho-comportementaux ?
 - troubles mnésiques
 - activités quotidiennes en baisse
 - dépression, perte de concentration
 - baisse de la qualité de vie
- Risque de passage en hypothyroïdie franche si TPO +

L'hypothyroïdie infraclinique

- Faut-il traiter ?

Condition clinique	Force de l'association	Bénéfices du traitement
Progression vers une hypothyroïdie franche	Bonne	Efficace, particulièrement si TSH > 10 mU/l
Augmentation du cholestérol total et LDL-cholestérol	Assez bonne	Modérés
Risques de maladie coronarienne et d'insuffisance cardiaque	Insuffisante, plus forte si TSH ↑	Pas d'étude
Dysfonction cardiaque	Insuffisante	Insuffisants
Symptômes d'hypothyroïdie systémique	Insuffisante	Insuffisants
Symptômes neuropsychiatriques (dépression...)	Insuffisante	Insuffisants
Risques du traitement		
Développement d'une hyperthyroïdie infraclinique		14-21%

L'hypothyroïdie infraclinique

- Faut-il traiter ?
- Il semble que non :
- Etude Européenne **TRUST**, 737 personnes âgées
- Pr Rodondi, Bern : « Notre but était de clarifier l'impact du dépistage de l'hypothyroïdie infraclinique et de l'efficacité du traitement chez les personnes âgées. Notre étude, cinq fois plus grande que toutes les précédentes, montre que ce traitement n'apporte pas de bénéfice notable chez les personnes âgées et ne devrait donc plus être prescrit de routine dans cette condition par les médecins. »

Hypothyroïdie et grossesse

- Prévalence :
 - Hypothyroïdie biologique/clinique : 0,3 à 0,7 % des femmes enceintes.
 - Hypothyroïdie infraclinique selon les critères retenus : 2,4 % si TSH ≥ 6 , 0,3 si TSH ≥ 12 mUI/l
 - Hypothyroïdie plus fréquente si anticorps anti TPO+

Hypothyroïdie et grossesse

- Etiologie :
 - Thyroïdite auto-immune
 - Post-chirurgie thyroïdienne (Basedow, cancer, GMN)
 - médicaments : ATS, lithium
 - post radiothérapie.

Hypothyroïdie et grossesse

- Diagnostic :
 - facile si pathologie thyroïdienne connue
 - facile si hypothyroïdie clinique (mais de nombreux signes tels l'asthénie, la perte de cheveux, et même un petit goitre sont banals durant la grossesse).
 - difficile le plus souvent... sauf si on la cherche.

Hypothyroïdie et grossesse

- Conséquences :
 - Elles dépendent du retard au diagnostic et de la profondeur de l'hypothyroïdie maternelle.
 - Augmentation du risque d'HTA, de prééclampsie, de troubles cardiaques.
 - Retentissement sur la croissance du fœtus jusqu'au 3^e mois, moment auquel sa thyroïde devient fonctionnelle.

Hypothyroïdie et grossesse

- Conséquences :
 - Retard de développement psychologique
 - QI 100 Vs 107 chez des enfants de 7 à 9 ans de femmes hypothyroïdiennes durant la grossesse (TSH moyenne à 13).

Hypothyroïdie et grossesse

- Importance majeure du diagnostic et du traitement de l'hypothyroïdie gestationnelle.
 - hypothyroïdie connue, adapter la dose de LT4 dès le début de la grossesse, et suivi durant toute la gestation.
 - découverte plus tardive : ne prendre aucun retard à la substitution.

Thyroïdite de Hashimoto

Généralités :

- Appartient au groupe des maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, vitiligo, Maladie de Biermer, diabète 1, myasthénie)
- Anticorps dirigés contre plusieurs antigènes thyroïdiens, le principal : Ac Anti-TPO. (anti thyroglobuline, anti R-TSH parfois)

Thyroïdite de Hashimoto

Généralités :

- La cause principale d'hypothyroïdie dans les pays sans carence iodée.
- (Une corrélation négative avec la vit. D3 circulante. La correction de l'hypovitaminose D diminuerait le taux d'anti TPO ?).

Thyroïdite de Hashimoto

Généralités :

- Hashimoto et cancer papillaire :
 - le risque est majoré
 - sans différence dans l'agressivité
 - les papillaires associés au Hashimoto sont généralement de plus petite taille (bénéfices du suivi médical de la maladie initiale?)

Thyroïdite de Hashimoto

Généralités :

- Hashimoto et lymphome thyroïdien (LT) :
 - Ils sont rares et sont supposés dériver d'un tissu lymphoïde acquis au cours d'un processus auto-immunitaire, c'est à dire en pratique d'une thyroïdite de Hashimoto (TH).
 - un risque de LT 60 fois plus important que celui de la population générale.
 - un goitre qui grossit rapidement chez un patient suivi pour TH.
 - Le diagnostic de LT est parfois porté sur l'immuno-marquage, mais surtout sur la cytoponction ou sur l'histologie de la pièce opératoire

Thyroïdite de Hashimoto

- Diagnostic :
 - Clinique (en-dehors des signes d'hypoth.)
 - Palpation de la thyroïde : depuis une thyroïde à peine granuleuse sous le doigt, jusqu'à un goitre uni ou multinodulaire. Parfois accompagné d'adénopathies bilatérales.
 - Morphologique :
 - Ultrasons : thyroïde hétérogène à nodulaire, augmentée de taille, avec une hypervascularisation au doppler.
 - Permet une évaluation du volume initial
 - La cotation TI-RADS des nodules présents, et la surveillance de leur évolution.

Thyroïdite de Hashimoto

- Diagnostic :
 - Biologique
 - TSH +Anticorps anti TPO.
 - Anticorps anti thyroglobuline peu contributifs.

Thyroïdite de Hashimoto

- Traitement :
 - substitution par L-Thyroxine
 - tant que la dose de substitution est inférieure à la dose « physiologique », une évolution vers l'hypothyroïdie reste possible (cf grossesse).
 - intérêt d'un freinage efficace précoce (TSH = 1), car permet de contenir l'évolution nodulaire, voire d'obtenir une diminution du nombre et/ou du volume des nodules.

Thyroïdite de Hashimoto

- Evolution sous traitement :
 - excellente sous réserve d'une surveillance périodique biologique et morphologique.

Éléments de bibliographie

- Biochimie des HT 2016 (1ere Partie)- Cours du Pr MakreloufM.
- Thirion et al. / Réanimation 15 (2006) 497–505 (la crise thyrotoxique)
- Mises au point cliniques d'Endocrinologie Jeroen de FILETTE et al. Journées Guérité, Paris 2018
- INTERFERON ALPHA TREATMENT AND THYROID DYSFUNCTION Endocrinol Metab Clin North Am. 2007 Dec; 36(4): 1051–1066.
- Interferon- α -Related Thyroid Disease: Pathophysiological, Epidemiological, and Clinical Aspects The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89(8):3656–3661
- New Nationwide Data on Thyroid Storm: Rare but Deadly Emergency https://www.medscape.com/viewarticle/907557_print
- Hyperthyroidism and Thyrotoxicosis <https://emedicine.medscape.com/article/121865-print>
- Revue Médicale Suisse – www.revmed.ch Orbitopathie dysthyroïdienne : du diagnostic au traitement 9 janvier 2013
- Rev Med Suisse 2004; volume 0. 23785 Prise en charge de l'hypothyroïdie C. Petite et C.A. Meier Rev Med Suisse 2012; volume 8. 501-506
- Faut-il dépister et traiter l'hypothyroïdie infraclinique ? V. Virgini et al. MCE n°66, jan. 2017
- Thyroïde et grossesse, F. OBRson-Chazot et al.
- <https://www.univadis.fr/viewarticle/les-thyroidites-de-hashimoto-peuvent-se-complicuer-de-lymphomes-thyroidiens-416232>