

Les Dysthyroïdies

Introduction :

- Incidence élevée dans la population générale et à tout âge
- Forte prévalence chez la femme (2-4%)
- L'hormone thyroïdienne contrôle l'activité métabolique de tous les tissus en régulant les gènes dont les produits protéiques sont essentiels pour la respiration cellulaire

I/ Rappels physiologiques :

Glande thyroïde : glande endocrine placée devant la trachée; au-dessous du larynx. Elle est constituée de deux lobes reliés entre eux par l'isthme. Le tissu thyroïdien est organisé en follicule

Rôle: synthèse, stockage et sécrétion des hormones thyroïdiennes:

- T3 tri-iodothyronine.
- T4: lévothyroxine.

Synthèse/ stockage et libération des hormones thyroïdiennes :

La synthèse des hormones thyroïdiennes comporte plusieurs étapes :

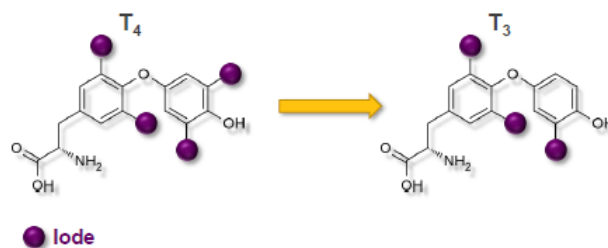
- Captation de l'iode : l'iode alimentaire est capté activement par la thyroïde
- Oxydation et fixation de l'iode sur les groupes tyrosyl de la thyroglobuline : assurées par une thyropéroxydase (TPO).
- Couplage :

Un résidu de mono-iodotyrosine (MIT) et un résidu de di-iodotyrosine(DIT) se combinent pour former la **tri-iodothyronine T3**, et deux résidus de di-iodotyrosine pour former la tétraïodothyronine ou **thyroxine T4**. T3 et T4 sont fixées à la thyroglobuline.

- Stockage : La thyroglobuline qui porte T3, T4, MIT et DIT, est stocké dans le colloïde dans la lumière du follicule thyroïdien.
- Libération : la thyroglobuline passe de la lumière folliculaire à la partie apicale du thyrocyte par endocytose. Les lysosomes contenant des enzymes catalytiques libèrent les hormones thyroïdiennes par protéolyse de la thyroglobuline .les hormones ainsi libérées quittent le thyrocyte au niveau de la membrane basale.

Distribution et Métabolisme:

- Libérées au niveau sanguin; les T4 et T3 sont fortement liées à la TBG (thyroxine binding globuline)
- On trouve dans les tissus périphériques des enzymes qui convertissent la T4 en T3 par désiodation



- La T3 est métaboliquement plus puissante que la T4
- La fraction libre des hormones thyroïdiennes est métabolisée par le foie et excrétée dans la bile

Rôle des hormones thyroïdiennes:

Les effets des hormones thyroïdiennes sont très complexes et sont surtout connus par les conséquences de leur déficience. Elles agissent à plusieurs niveaux :

- **Croissance staturo-pondérale :**

Une déficience avant la naissance donne un défaut d'ossification mais l'enfant naît avec une taille normale. Une déficience après la naissance entraîne un défaut de développement staturo-pondéral.

- **Maturation du système nerveux central :**

Le rôle des hormones thyroïdiennes est particulièrement important avant la naissance et dans les 45 premiers jours suivants, car leur déficience est à l'origine du crétinisme (retard mental irréversible). La protéine myélique (important constituant de la myéline) est produite par un gène régulé par les hormones thyroïdiennes durant le développement.

- **Métabolisme basal et thermogénèse :**

Les hormones thyroïdiennes augmentent le métabolisme basal et la consommation d'oxygène au niveau du cœur, des muscles squelettiques, du foie, des reins, mais pas au niveau du cerveau, rate et gonades. Le mécanisme de l'action calorigénique des hormones thyroïdiennes reste mal connu.

- **Cœur :** Elles augmentent le débit et surtout le rythme cardiaques.
- **Muscle strié :**

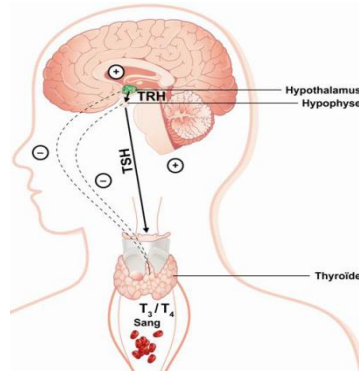
L'hyperthyroïdie entraîne une fonte musculaire et l'hypothyroïdie un ralentissement de la contraction.

- **Tissu adipeux :**

Elles augmentent la sensibilité des cellules adipeuses à l'effet lipolytique de diverses hormones, en particulier les catécholamines. Elles stimulent le catabolisme du cholestérol en acides biliaires et l'hypercholestérolémie est un signe caractéristique de l'hypothyroïdie.

Régulation:

- La synthèse est régulée par la thyrostimuline hypophysaire (**TSH**) elle-même sous contrôle de la thyroïdolibérine (**TRH**) hypothalamique
- Les hormones thyroïdiennes exercent un **Feed Back** sur la sécrétion de TSH et TRH.



Valeurs normale :

TSH

0.4 à 4 mUI/l

T4 et T3 sériques

Age	T4L (pmole/L)	T3L (pmole/L)
1jour-1an	14-26	4.5-10.5
1à20ans	12-23	5.4-9.1
20à60 ans	12-23	3.8-7.1
>60 ans	12-23	2.8-6.5
Grossesse 2 ^e trimestre	10-19	3.8-7.1
Grossesse 3 ^e trimestre	9-17	3.4-6.5

II/ Les hypothyroïdies :

- L'hypothyroïdie est un déficit de sécrétion des hormones thyroïdiennes = Incapacité de la thyroïde à produire suffisamment d'hormones pour combler les besoins métaboliques.
- Le déficit est dit primaire en cas d'atteinte de la glande thyroïde (TSH élevée)
- Le déficit est dit secondaire si carence en TSH liée à une atteinte hypophysaire ou hypothalamique (TSH normale ou basse)

Hypothyroïdies primaires

Auto-immunes

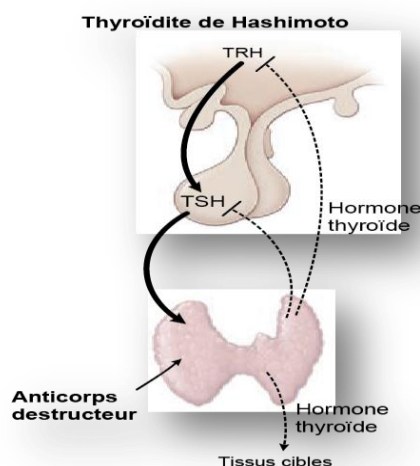
- Thyroïdite d'Hashimoto

Iatrogènes

- Secondaire à un traitement de l'hyperthyroïdie (Iode radioactif; antithyroïdiens de synthèse)
- Effet secondaire d'un traitement médicamenteux (Amiodarone, lithium, radiothérapie...)
- Séquelles : chirurgie

Autres

- Hypothyroïdie congénitale
- Carence iodée
- Maladies infectieuses (virus ou bactérie)



Hypothyroïdies secondaires

Insuffisance hypophysaire de sécrétion de TSH
ou
hypothalamique de la sécrétion de la TRH

Signes cliniques :

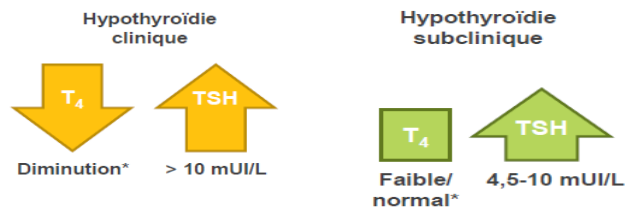
- Asthénie - Prise de poids - Bradycardie - Hypothermie - Sécheresse cutanée
- Constipation - Myalgie ; Crampes musculaires - Arthralgie - Perte de cheveux
- **Non traitée, l'hypothyroïdie a des effets délétères importants sur la santé cardiovasculaire, la fonction neurologique, la reproduction et le développement fœtal**

Conséquences si non prise en charge de l'hypothyroïdie:

- **Cardiovasculaires:** Diminution du débit cardiaque
- **Neurologiques** Ralentissement des fonctions intellectuelles, troubles psychiatriques, hypoxie cérébrale
- **Fécondité-grossesse**
 1. Altération de la fécondité
 2. Augmentation du risque d'avortement spontané et d'accouchement prématuré
 3. Altération du développement du nouveau-né
- **Coma myxœdémateux :** Hypotension grave + insuffisance pluri-organique

Diagnostic des hypo-thyroïdies:

- Dosage de la TSH = mesure sensible de la fonction thyroïdienne
- Taux de T3 et T4
- Mesure du taux d'anticorps antithyroïdiens



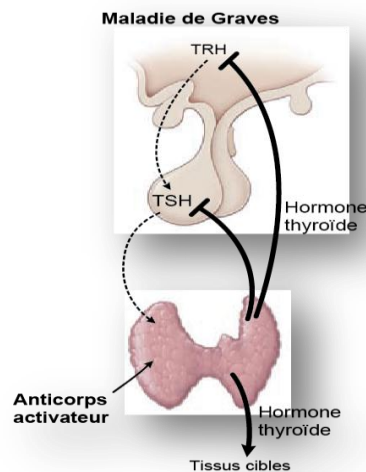
III/ Les hyperthyroïdies :

Hyperfonctionnement de la glande thyroïde avec augmentation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes

→ **Thyrotoxicose**

Différentes formes et leurs étiologies :

Pathologie	Physiopathologie	Critères cliniques
Maladie de Basedow	Auto-immune Anticorps anti récepteurs TSH	Thyrotoxicose Ophtalmopathie Goitre diffuse homogène
Adénome toxique	Tumeur bénigne sécrétante	thyrotoxicose Nodule isolé
Goitre multi-nodulaire toxique	Tumeurs bénignes sécrétantes	Thyrotoxicose Gros goitre hétérogène Nodules multiples
Surcharge iodée	Iatrogène (Amiodarone, produits de contrastes iodés, antiseptiques iodés...)	Thyrotoxicose Goitre variable



Forme typique de la thyrotoxicose:

Signes généraux: Perte de poids, Température cutanée élevée avec Hypersudation et polydipsie

Signes cardiovasculaires: Palpitations de repos et tachycardie (effets chronotrope et inotrope positifs)

Signes neuromusculaires: Fatigue intense essentiellement musculaire, Tremblements, Nervosité, agitation, troubles du sommeil

Les complications sont souvent cardiaques (troubles du rythme et insuffisance cardiaque) avec altération de l'état général (asthénie et amaigrissement important)

Diagnostic positif

Dosage de la TSH et la T4 libre



IV/ Traitement des dysthyroïdies :

A/ Traitement des hypothyroïdies :

- **La lévothyroxine (L-T4)** est le traitement substitutif de choix de l'hypothyroïdie. Elle est indiquée pour les hypothyroïdies primaires ou secondaires et dans toutes les situations où l'on désire freiner la TSH.
- **La liothyronine (L-T3)** est également commercialisée; action plus rapide; demi-vie faible; utilisée généralement dans le cas des urgences

Stratégie et optimisation thérapeutique:

Les doses sont adaptées à la réponse du patient (maîtrise des symptômes) et aux résultats des dosages de la TSH

Toutes les 6 à 8 semaines s'impose une évaluation clinique et biochimique

- ✓ Les doses sont accrues par paliers de 12,5 à normalisation du taux de TSH et résorption des signes et des symptômes

Taux de la TSH cible 0,45-4,12mUI/L

- ✓ **1 prise quotidienne, le matin à jeun** (temps de demi-vie long)
- ✓ À distance de toute alimentation (au moins 20 à 30 minutes avant le petit-déjeuner).

<u>Effets indésirables:</u>	<u>Contre indications:</u>
<p>•Risque d'aggravation de certaines pathologies cardiaques: troubles du rythme, insuffisance cardiaque, antécédents coronariens</p>	<p>•Cardiopathies décompensées •Hyperthyroïdies •Administer avec précaution si HTA, anorexie avec dénutrition, antécédents cardio-vasculaires</p>
<u>Prévention du risque médicamenteux:</u>	<u>Conseils aux patients suite au traitement</u>
<p>L'augmentation de posologie de la lévothyroxine doit être progressive et le traitement de la pathologie cardiaque doit être si besoin adapté</p>	<p>- L'informer qu'il s'agit d'un traitement substitutif à vie - Il doit reconnaître les signes d'hypo et d'hyperthyroïdie - Ne pas doubler la dose si oubli - Faire attention à l'automédication</p>

Interactions médicamenteuses

D'ordre pharmacocinétique	D'ordre pharmacodynamique
Antiacides, chélateurs des acides biliaires, calcium, sels de fer, sucralfate : Réduction de l'absorption de la lévothyroxine	Hypoglycémiantes oraux et insuline: Surveiller la glycémie ; a prise de lévothyroxine peut entraîner la nécessité d'augmenter les doses
Anticoagulants oraux: les hormones thyroïdiennes augmentent l'activité anticoagulante : risque hémorragique; surveillance de l'INR	

Populations particulières:

La posologie initiale chez un sujet à risque (> 70 ans ou présentant une pathologie cardiaque type troubles du rythme, insuffisance cardiaque et antécédents coronariens) = **12.5 à 25 µg/jour.**

En cas de grossesse: les besoins sont fortement accrus chez la plupart des patientes (environ 50%) en fin de grossesse; la posologie de la thyroxine est à adapter après dosage de la TSH tous les mois ou 2 mois limite supérieure de la normale des taux de TSH est moins élevée, et diffère par trimestre:

-1^{er} TRIMESTRE : **2,5 mUI/L**

-2^e TRIMESTRE : **3,0 mUI/L**

-3^e TRIMESTRE : **3,5 mUI/L**

Si cirrhose: **diminution de la dose**

B/ Traitement des hyperthyroïdies

Base du traitement:

- Pour diminuer l'activité de l'hormone thyroïdienne, on utilise les ANTITHYROÏDIENS
- Les traitements ont pour but de limiter la quantité d'hormones thyroïdiennes que la glande peut produire
- La thérapeutique vise:
 - A diminuer directement la synthèse
 - Bloquer les transports ioniques
 - L'exploitation des mécanismes physiologiques de régulation
 - Destruction partielle de la thyroïde
- a. **Inhibiteur de la capture d'iode:**
 - Certains anions entrent en compétition avec l'iode pour son transporteur
 - Perchlorate
 - Thiocyanate
 - Pertechnetate
 - Réduisent l'iode disponible pour la synthèse d'hormones
 - Leur utilisation est limitée : risque d'aplasie
- b. **Inhibiteur de l'incorporation : iodures**
 - **L'iode radioactif ¹³¹I** ; Emission de radiations β toxiques pour la cellule

- Capturé sans distinction avec $^{127}\text{I}^-$ par le symporteur Na^+/I^-
- Aboutit à la destruction locale et spécifique de la cellule

c. Inhibiteurs de l'incorporation : Représentés par :

- Dérivés mercapto-imidazole : Thiamazole Carbimazole
- Dérivés thiouracile: Benzylthiouracile Propylthiouracile

Mécanisme d'action :

Inhibition de la formation d'hormones thyroïdiennes par :

- Interférence avec l'incorporation d'iode sur les résidus tyrosyl de la thyroglobuline
- Inhibition de l'assemblage des iodotyrosyl en thyronines
- Inhibition de la peroxydase

L'effet clinique met longtemps (des semaines) à apparaître

Indications : Toutes formes d'hyperthyroïdie

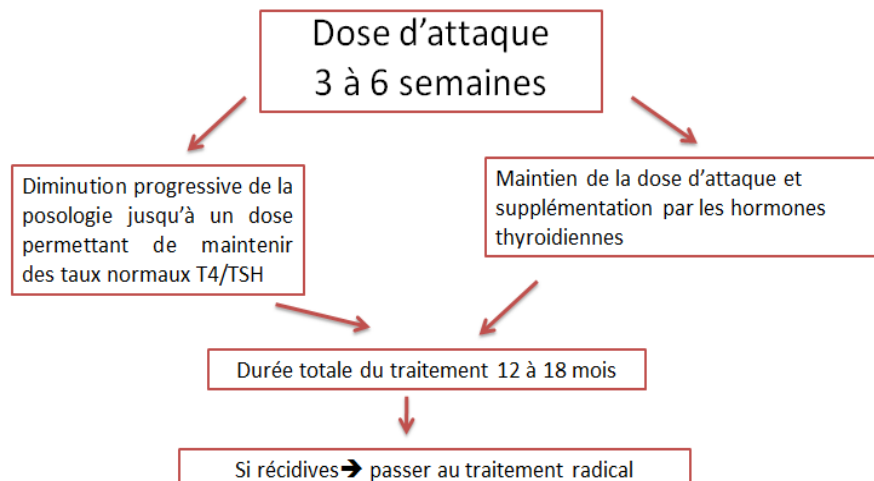
Effets indésirables :

- Neutropénie / agranulocytose, dangereux, réversibles.
- Rush cutanés
- Ictère (lésion hépatique)
- Douleurs articulaires

Stratégies thérapeutiques :

Prise en charge des symptômes (traitement symptomatique transitoire)			
bêtabloquants lorsque la fréquence cardiaque au repos dépasse 90battements/minute	Antagonistes des canaux calciques si contre indication aux bêta bloquants	Anxiolytiques	Mise en repos
- Diminution de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle systolique, de la faiblesse musculaire et du tremblement	Verapamil-diltiazem		
-Atténuation de l'irritabilité, de la labilité émotionnelle et de l'intolérance à l'effort			
Utiliser un bêta bloquant non cardioselectif: Nadolol, oxprénolol, pindolol, propranolol			

Stratégie thérapeutique: Maladie de Basedow



Stratégie thérapeutique: traitement radical

Chirurgie Thyroidectomie ou lobectomie	Iode radioactif:
<ul style="list-style-type: none">• Privilégiée en cas de<ol style="list-style-type: none">1. Adénome toxique2. Goitre multi-nodulaire toxique• Effectuée après un traitement par les ATS• Nécessité d'une hormonothérapie substitutive des le lendemain de la chirurgie• Risque d'hypo-parathyroïdie	<ul style="list-style-type: none">• Mode de traitement répandu• Privilégié :<ol style="list-style-type: none">1. Lorsque le risque associé au traitement chirurgical est élevé2. Personnes âgées• Utilisé après un traitement par les ATS• Survenue à long terme d'une hypothyroïdie nécessitant l'hormonothérapie substitutive• Aggravation de l'ophtalmopathie de la maladie de Basedow

Remarque :

- L'Amiodarone est un agent anti arythmique qui contient plus de 35% d'iode dans sa structure. Il a la particularité d'induire différents effets sur la fonction thyroïdienne dont la diminution de la conversion de T4 en T3 et la survenue d'hypothyroïdie. Elle peut également être responsable de deux types d'hyperthyroïdie qui peuvent prendre la forme soit d'une hyperthyroïdie par charge iodé ou d'une thyroïdite non douloureuse.
- On utilise des bêtabloquants non cardiosélectifs pour le traitement symptomatique des hyperthyroïdies parce qu'on a constaté au cours des hyperthyroïdies une surexpression des récepteurs bêta.