



HAL
open science

Prise en charge de l'hypothyroïdie à l'officine

Aurélie Laiguillon

► **To cite this version:**

Aurélie Laiguillon. Prise en charge de l'hypothyroïdie à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2021.
dumas-03330015

HAL Id: dumas-03330015

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03330015v1>

Submitted on 31 Aug 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2021

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 6 juillet 2021

par

LAIGUILLON Aurélie

Née le 24 juin 1995 à Dieppe

Prise en charge de l'hypothyroïdie à l'officine

Président du jury : Mme. DUBUS Isabelle, *PU*

Membres du jury : M. ROGER Jacky, *Docteur en pharmacie*

M. GARGALA Gilles, *MCU-PH (HDR)*

Mme. THARASSE Christine, *MCU*

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

| | | |
|---------------------------------------|-------|--|
| Mr Frédéric DI FIORE | CHB | Cancérologie |
| Mr Fabien DOGUET | HCN | Chirurgie Cardio Vasculaire |
| Mr Jean DOUCET | SJ | Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie |
| Mr Bernard DUBRAY | CHB | Radiothérapie |
| Mr Frank DUJARDIN | HCN | Chirurgie orthopédique - Traumatologie |
| Mr Fabrice DUPARC | HCN | Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mr Eric DURAND | HCN | Cardiologie |
| Mr Bertrand DUREUIL | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| Mme Héléne ELTCHANINOFF | HCN | Cardiologie |
| Mr Manuel ETIENNE | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| Mr Thierry FREBOURG | UFR | Génétique |
| Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>) | HCN | Anatomie - Neurochirurgie |
| Mr Jean François GEHANNO | HCN | Médecine et santé au travail |
| Mr Emmanuel GERARDIN | HCN | Imagerie médicale |
| Mme Priscille GERARDIN | HCN | Pédopsychiatrie |
| M. Guillaume GOURCEROL | HCN | Physiologie |
| Mr Dominique GUERROT | HCN | Néphrologie |
| Mme Julie GUEUDRY | HCN | Ophtalmologie |
| Mr Olivier GUILLIN | HCN | Psychiatrie Adultes |
| Mr Claude HOUDAYER | HCN | Génétique |
| Mr Fabrice JARDIN | CHB | Hématologie |
| Mr Luc-Marie JOLY | HCN | Médecine d'urgence |
| Mr Pascal JOLY | HCN | Dermato - Vénérologie |
| Mme Bouchra LAMIA | Havre | Pneumologie |
| Mme Annie LAQUERRIERE | HCN | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Mr Vincent LAUDENBACH | HCN | Anesthésie et réanimation chirurgicale |
| Mr Hervé LEFEBVRE | HB | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Mr Thierry LEQUERRE | HCN | Rhumatologie |
| Mme Anne-Marie LEROI | HCN | Physiologie |
| Mr Hervé LEVESQUE | HCN | Médecine interne |
| Mme Agnès LIARD-ZMUDA | HCN | Chirurgie Infantile |
| Mr Pierre Yves LITZLER | HCN | Chirurgie cardiaque |
| M. David MALTETE | HCN | Neurologie |
| Mr Christophe MARGUET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Isabelle MARIE | HCN | Médecine interne |
| Mr Jean-Paul MARIE | HCN | Oto-rhino-laryngologie |
| Mr Loïc MARPEAU | HCN | Gynécologie - Obstétrique |
| Mr Stéphane MARRET | HCN | Pédiatrie |

| | | |
|--|--------------|---|
| Mme Véronique MERLE | HCN | Epidémiologie |
| Mr Pierre MICHEL | HCN | Hépatogastro-entérologie |
| M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>) | HCN | Réanimation Médicale |
| Mr Marc MURAINÉ | HCN | Ophthalmologie |
| Mr Christian PFISTER | HCN | Urologie |
| Mr Jean-Christophe PLANTIER | HCN | Bactériologie - Virologie |
| Mr Didier PLISSONNIER | HCN | Chirurgie vasculaire |
| Mr Gaëtan PREVOST | HCN | Endocrinologie |
| Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>) | HCN | Réanimation médicale - Médecine d'urgence |
| Mr Vincent RICHARD | UFR | Pharmacologie |
| Mme Nathalie RIVES | HCN | Biologie du développement et de la reproduction |
| Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>) | HCN | Gynécologie - Obstétrique |
| Mr Jean-Christophe SABOURIN | HCN | Anatomie – Pathologie |
| Mr Mathieu SALAUN | HCN | Pneumologie |
| Mr Guillaume SAVOYE | HCN | Hépatogastrologie |
| Mme Céline SAVOYE-COLLET | HCN | Imagerie médicale |
| Mme Pascale SCHNEIDER | HCN | Pédiatrie |
| Mr Lilian SCHWARZ | HCN | Chirurgie Viscérale et Digestive |
| Mr Michel SCOTTE | HCN | Chirurgie digestive |
| Mme Fabienne TAMION | HCN | Thérapeutique |
| Mr Luc THIBERVILLE | HCN | Pneumologie |
| Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>) | CHB | Hématologie et transfusion |
| M. Gilles TOURNEL | HCN | Médecine Légale |
| Mr Olivier TROST | HCN | Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale |
| Mr Jean-Jacques TUECH | HCN | Chirurgie digestive |
| Mr Benoît VEBER | HCN | Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale |
| Mr Pierre VERA | CHB | Biophysique et traitement de l'image |
| Mr Eric VERIN | Les Herbiers | Médecine Physique et de Réadaptation |
| Mr Eric VERSPYCK | HCN | Gynécologie obstétrique |
| Mr Olivier VITTECOQ | HC | Rhumatologie |
| Mr David WALLON | HCN | Neurologie |
| Mme Marie-Laure WELTER | HCN | Physiologie |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|---|-----|-------------------------------------|
| Mme Najate ACHAMRAH | HCN | Nutrition |
| Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT | HCN | Virologie |
| Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG | HCN | Bactériologie – Virologie |
| Mr Emmanuel BESNIER | HCN | Anesthésiologie - Réanimation |
| Mme Carole BRASSE LAGNEL | HCN | Biochimie |
| Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS | HCN | Chirurgie Vasculaire |
| Mr Gérard BUCHONNET | HCN | Hématologie |
| Mme Mireille CASTANET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Nathalie CHASTAN | HCN | Neurophysiologie |
| M. Vianney GILARD | HCN | Neurochirurgie |
| Mr Serge JACQUOT | UFR | Immunologie |
| Mr Joël LADNER | HCN | Epidémiologie, économie de la santé |
| Mr Jean-Baptiste LATOUCHE | UFR | Biologie cellulaire |
| M. Florent MARGUET | HCN | Histologie |
| Mme Chloé MELCHIOR | HCN | Gastroentérologie |
| M. Sébastien MIRANDA | HCN | Chirurgie Vasculaire |
| Mr Thomas MOUREZ (détachement) | HCN | Virologie |
| Mr Gaël NICOLAS | UFR | Génétique |
| Mme Muriel QUILLARD | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme Laëtizia ROLLIN | HCN | Médecine du Travail |
| Mme Pascale SAUGIER-VEBER | HCN | Génétique |
| M. Abdellah TEBANI | HCN | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN | HCN | Anatomie |
| Mr Julien WILS | HCN | Pharmacologie |

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

| | | |
|---------------------------------|-----|---------------|
| Mr Thierry WABLE | UFR | Communication |
| Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL | UFR | Anglais |

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

| | | |
|-----------------------------|-----|----------|
| Mme Justine SAULNIER | UFR | Biologie |
|-----------------------------|-----|----------|

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | |
|---|----------------------|
| Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH) | Pharmacologie |
| Mr Thierry BESSON | Chimie Thérapeutique |
| Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite) | Pharmacologie |
| Mme Isabelle DUBUS | Biochimie |
| Mr Abdelhakim EL OMRI | Pharmacognosie |
| Mr François ESTOUR | Chimie Organique |
| Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH) | Parasitologie |
| Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite) | Toxicologie |
| Mme Christelle MONTEIL | Toxicologie |
| Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH) | Microbiologie |
| Mr Rémi VARIN (PU-PH) | Pharmacie clinique |
| Mr Jean-Marie VAUGEOIS | Pharmacologie |
| Mr Philippe VERITE | Chimie analytique |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

| | |
|--|--|
| Mme Cécile BARBOT | Chimie Générale et Minérale |
| Mr Frédéric BOUNOURE | Pharmacie Galénique |
| Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS | Chimie Organique |
| Mr Abdeslam CHAGRAOUI | Physiologie |
| Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO) | Statistiques |
| Mme Elizabeth CHOSSON | Botanique |
| Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB | Législation pharmaceutique et économie de la santé |
| Mme Cécile CORBIERE | Biochimie |
| Mme Nathalie DOURMAP | Pharmacologie |
| Mme Isabelle DUBUC | Pharmacologie |
| Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER | Pharmacologie |
| Mr Gilles GARGALA (MCU-PH) | Parasitologie |
| Mme Neja EL GHARBI-HAMZA | Chimie analytique |
| Mme Marie-Laure GROULT | Botanique |
| Mr Chervin HASSEL | Virologie |

| | |
|-------------------------------------|----------------------|
| Mme Maryline LECOINTRE | Physiologie |
| Mme Hong LU | Biologie |
| Mme Marine MALLETER | Toxicologie |
| M. Jérémie MARTINET (MCU-PH) | Immunologie |
| M. Romy RAZAKANDRAINIBE | Parasitologie |
| Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT | Chimie analytique |
| Mr Mohamed SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mme Malika SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mme Christine THARASSE | Chimie thérapeutique |
| Mr Frédéric ZIEGLER | Biochimie |

PROFESSEURS ASSOCIES

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| Mme Cécile GUERARD-DETUNCO | Pharmacie officinale |
| Mme Caroline BERTOUX | Pharmacie |

PAU-PH

M. Mikael **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

| | |
|----------------------------|---------|
| Mme Mathilde GUERIN | Anglais |
|----------------------------|---------|

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

| | |
|-------------------------|-----------|
| Mme Alice MOISAN | Virologie |
| M. Henri GONDÉ | Pharmacie |

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

| | |
|------------------------------------|--------------|
| Mme Soukaina GUAOUA-ELJADDI | Informatique |
| Mme Clémence MEAUSOONE | Toxicologie |

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

| | |
|------------------------|----------------|
| Mme Ramla SALHI | Pharmacognosie |
|------------------------|----------------|

| |
|---|
| LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES |
|---|

| | |
|--|-------------------------------------|
| Mme Cécile BARBOT | Chimie Générale et minérale |
| Mr Thierry BESSON | Chimie thérapeutique |
| Mr Abdeslam CHAGRAOUI | Physiologie |
| Mme Elisabeth CHOSSON | Botanique |
| Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB | Législation et économie de la santé |
| Mme Isabelle DUBUS | Biochimie |
| Mr Abdelhakim EL OMRI | Pharmacognosie |
| Mr François ESTOUR | Chimie organique |
| Mr Loïc FAVENNEC | Parasitologie |
| Mme Christelle MONTEIL | Toxicologie |
| Mme Martine PESTEL-CARON | Microbiologie |
| Mr Mohamed SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mr Rémi VARIN | Pharmacie clinique |
| M. Jean-Marie VAUGEOIS | Pharmacologie |
| Mr Philippe VERITE | Chimie analytique |

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup HERMIL (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu SCHUERS (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal BOULET UFR Médecine générale

Mr Emmanuel LEFEBVRE UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale

Mr Philippe NGUYEN THANH UFR Médecine générale

Mme Yveline SEVRIN UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtizia BOURDON UFR Médecine Générale

Mme Elsa FAGOT-GRIFFIN UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel HAZARD UFR Médecine Générale

Mme Lucile PELLERIN UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

| | |
|------------------------------|------------------------|
| Mr Paul MULDER (phar) | Sciences du Médicament |
| Mme Su RUAN (med) | Génie Informatique |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|--|
| Mr Sahil ADRIOUCH (med) | Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905) |
| Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) | Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079) |
| Mme Carine CLEREN (med) | Neurosciences (Néovasc) |
| M. Sylvain FRAINEAU (med) | Physiologie (Inserm U 1096) |
| Mme Pascaline GAILDRAT (med) | Génétique moléculaire humaine (UMR 1079) |
| Mr Nicolas GUEROUT (med) | Chirurgie Expérimentale |
| Mme Rachel LETELLIER (med) | Physiologie |
| Mr Antoine OVRARD-PASCAUD (med) | Physiologie (Unité Inserm 1076) |
| Mr Frédéric PASQUET | Sciences du langage, orthophonie |
| Mme Anne-Sophie PEZZINO | Orthophonie |
| Mme Christine RONDANINO (med) | Physiologie de la reproduction |
| Mr Youssan Var TAN | Immunologie |
| Mme Isabelle TOURNIER (med) | Biochimie (UMR 1079) |

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HON - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----|
| Liste des tableaux | 15 |
| Listes des figures | 15 |
| Liste des abréviations | 17 |
| Introduction | 19 |
| 1 La glande thyroïde..... | 120 |
| 1.1 Anatomie et histologie : | 20 |
| 1.1.1 Anatomie : | 20 |
| 1.1.2 Histologie : | 22 |
| 1.2 Physiologie de la glande thyroïde :..... | 23 |
| 1.2.1 Métabolisme de l'iode :..... | 23 |
| 1.2.2 Biosynthèse des hormones thyroïdiennes :..... | 23 |
| 1.2.2.1 Captation des iodures..... | 23 |
| 1.2.2.2 Transport apical de l'iode..... | 24 |
| 1.2.2.3 Synthèse de la thyroglobuline | 24 |
| 1.2.2.4 Organification de l'iode | 25 |
| 1.2.2.5 Couplage des radicaux iodotyrosines | 25 |
| 1.2.2.6 Stockage et libération des hormones | 26 |
| 1.2.2.7 Sécrétion, Devenir des hormones thyroïdiennes circulantes, Désiodation : | 27 |
| 1.2.2.7.1 Sécrétion | 27 |
| 1.2.2.7.2 Transport..... | 27 |
| 1.2.2.7.3 Catabolisme..... | 28 |
| 1.2.3 Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes :..... | 31 |
| 1.2.4 Régulation de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes : | 31 |
| 1.2.5 Rôles des hormones thyroïdiennes sur l'organisme et les organes :..... | 344 |
| 2 L'hypothyroïdie | 35 |
| 2.1 Généralités : | 35 |
| 2.2 Epidémiologie :..... | 35 |
| 2.3 Etiologie :..... | 36 |
| 2.3.1 L'hypothyroïdie dite « primaire » :..... | 36 |
| 2.3.1.1 L'étiologie auto-immune : | 36 |
| 2.3.1.2 L'étiologie non auto-immune : | 37 |
| 2.3.2 L'hypothyroïdie « secondaire » :..... | 40 |
| 2.4 La clinique de l'hypothyroïdie : | 41 |
| 2.4.1 Symptômes cliniques :..... | 41 |
| 2.4.2 Effets métaboliques :..... | 47 |
| 2.5 Diagnostic : | 48 |
| 2.5.1 Biologique :..... | 48 |
| 2.5.1.1 La TSH et la T4 libre : | 48 |
| 2.5.1.1.1 Hypothyroïdie périphérique :..... | 48 |
| 2.5.1.1.2 Hypothyroïdie centrale : | 50 |
| 2.5.1.2 Les anticorps :..... | 50 |

| | | |
|-------------|--|----|
| 2.5.2 | Exploration de la thyroïde : | 51 |
| 2.5.2.1 | Palpation : | 51 |
| 2.5.2.2 | Imagerie : | 51 |
| 2.6 | La stratégie du diagnostic et de la prise en charge : | 52 |
| 2.6.1 | Hypothyroïdie périphérique : | 52 |
| 2.6.2 | Hypothyroïdie centrale : | 53 |
| 2.7 | Cas particuliers : | 54 |
| 2.7.1 | Grossesse : | 54 |
| 2.7.1.1 | Hormones thyroïdiennes lors de la grossesse : | 54 |
| 2.7.1.2 | Les complications : | 55 |
| 2.7.1.3 | Diagnostic : | 55 |
| 2.7.1.4 | Traitement : | 56 |
| 2.7.1.5 | Post-partum : | 56 |
| 2.7.2 | Nouveau-né et Enfant : | 56 |
| 2.7.3 | Personnes âgées : | 58 |
| 2.8 | Complications : | 59 |
| 3 | La prise en charge de l'hypothyroïdie | 60 |
| 3.1 | Le traitement référent : Lévothyroxine | 60 |
| 3.1.1 | Moyens : | 60 |
| 3.1.2 | Modalités : | 61 |
| 3.1.2.1 | Moment de prise : | 61 |
| 3.1.2.2 | Initiation du traitement : | 62 |
| 3.1.2.3 | Adaptation posologie : | 63 |
| 3.1.2.4 | Surveillance : | 64 |
| 3.1.3 | Caractéristiques : | 65 |
| 3.1.3.1 | Effets indésirables : | 65 |
| 3.1.3.2 | Les interactions médicamenteuses avec Lévothyroxine : | 65 |
| 3.2 | Les Conseils à l'officine : | 67 |
| 3.2.1 | Le rôle du pharmacien : | 67 |
| 3.2.2 | Mesures hygiéno-diététiques : | 71 |
| 3.2.2.1 | L'alimentation : | 71 |
| 3.2.2.1.1 | Une alimentation équilibrée : | 71 |
| 3.2.2.1.2 | Des apports spécifiques : | 71 |
| 3.2.2.1.2.1 | La tyrosine : | 72 |
| 3.2.2.1.2.2 | L'iode : | 72 |
| 3.2.2.1.2.3 | Le sélénium : | 73 |
| 3.2.2.1.2.4 | Le fer : | 74 |
| 3.2.2.1.2.5 | Le zinc : | 74 |
| 3.2.2.1.2.6 | Le magnésium, le manganèse et le calcium : | 74 |
| 3.2.2.1.2.7 | Les vitamines : | 74 |
| 3.2.2.1.3 | Aliments à proscrire : | 75 |
| 3.2.2.2 | Foie et intestin : | 75 |
| 3.2.2.3 | Activité physique : | 76 |
| 3.2.2.4 | Conseils associés de quelques symptômes de l'hypothyroïdie : | 77 |
| 3.2.2.4.1 | Constipation : | 77 |

| | | |
|---------------|---|-----|
| 3.2.2.4.2 | La peau sèche : | 79 |
| 3.2.2.4.3 | Crampes musculaires : | 80 |
| 3.2.2.4.4 | Perte de cheveux : | 81 |
| 3.3 | L'enquête | 83 |
| 3.3.1 | Méthodologie : | 83 |
| 3.3.1.1 | Objectif : | 83 |
| 3.3.1.2 | Méthode : | 83 |
| 3.3.2 | Résultat : | 84 |
| 3.3.2.1 | Caractéristiques démographiques : | 84 |
| 3.3.2.2 | Caractéristique de l'hypothyroïdie : | 87 |
| 3.3.2.3 | Caractéristique du traitement : | 92 |
| 3.3.2.4 | Information : | 96 |
| 3.3.3 | Discussion | 97 |
| 3.3.3.1 | Synthèses des résultats : | 97 |
| 3.3.3.1.1 | L'analyse des connaissances sur l'hypothyroïdie : | 97 |
| 3.3.3.1.2 | L'analyse des connaissances sur le traitement : | 98 |
| 3.3.3.1.3 | Information : | 100 |
| 3.3.3.2 | Les limites de l'étude : | 100 |
| 3.3.3.3 | Perspective : | 101 |
| 3.3.3.4 | Conclusion : | 102 |
| Annexes | | 103 |
| Conclusion | | 112 |
| Résumé | | 113 |
| Bibliographie | | 114 |

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Les causes de l'hypothyroïdie.

Tableau 2. Les médicaments à base de lévothyroxine disponible en France.

Tableau 3. Caractéristiques de la population sondée.

Tableau 4. Représentation des différentes descriptions du moment de la prise du médicament.

Tableau 5. Les différentes réponses concernant les suppléments pour l'hypothyroïdie.

Tableau 6. Représentation des réponses au sujet des interactions avec la lévothyroxine.

Tableau 7. Représentation des réponses concernant le suivi du traitement après une instauration de celui-ci.

LISTE DES FIGURES

Figure 1. La position anatomique de la glande thyroïde.

Figure 2. La vascularisation artérielle et veineuse de la thyroïde.

Figure 3. La structure histologique de la thyroïde : Son anatomie du follicule thyroïdien.

Figure 4. La structure de la thyroglobuline.

Figure 5. La structure de la MIT et de la DIT.

Figure 6. La structure des hormones thyroïdiennes T4 et T3.

Figure 7. La biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

Figure 8. La régulation des hormones thyroïdiennes : Fonctionnement de l'axe thyroïdien.

Figure 9. Une infiltration myxœdémateuse d'une hypothyroïdie : Vergetures et un corps boursoufflé.

Figure 10. Les symptômes de l'hypothyroïdie.

Figure 11. Devant une suspicion d'hypothyroïdie, une interprétation du bilan hormonal est réalisée.

Figure 12. Décision thérapeutique d'hypothyroïdie fruste.

Figure 13. Passage transplacentaire des hormones.

Figure 14. Arbre décisionnel. Décision spécifique de la délivrance du traitement hypothyroïdien.

Figure 15. Répartition géographique des participants à l'enquête.

Figure 16. La proportion d'hypothyroïdiens dans chaque officine (N=159).

Figure 17. Représentation du pourcentage de réponse sur les différents symptômes de l'hypothyroïdie.

Figure 18. Représentation des différents conseils abordés par les professionnels de santé officinaux lors de la délivrance de la lévothyroxine.

Figure 19. Représentation des conseils sur les interactions avec la lévothyroxine.

Figure 20. Répartition des réponses concernant la consommation limitée de certains aliments.

Figure 21. Les réponses sur le paramètre biologique de référence (N=79).

Figure 22. Représentation des réponses concernant les signes d'un déséquilibre de dosage. (N=58)

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, rebaptisée ANSM en 2011.

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique.

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

AVK : Anti-vitamine K.

CNAMTS : Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés.

CPK : Créatine phosphokinase.

DIT : 3,5 diiodotyrosine.

ECG : Electrocardiogramme.

ENDO-ERN = European Reference Network on Rare Endocrine Conditions

ESE = European society of Endocrinology

ESPE = European Society for Paediatric Endocrinology

FSH : Hormone folliculo-stimulante.

FT3 ou T3L : T3 libre.

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène.

HAS : Haute Autorité de Santé.

hCG : Hormone chorionique gonadotrope humaine.

HDL : Lipoprotéine de haute densité.

HT : Hormone thyroïdienne.

kDa : kilodalton dont 1kDa = 1 kg/mol.

INR : International normalized ratio.

IP₃ : Inositol trisphosphate.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

LDL : Lipoprotéine de basse densité.

MIT : 3-monoiodotyrosine.

Na⁺/K⁺ ATPase : Pompe sodium-potassium.

NAPDH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.

NIS : Symport sodium / iodure.

O₂ : Dioxygène.

OMEDIT : Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique.

OMS: Organisation mondiale de la santé.

QI : Quotient intellectuel.

rT3 : Réserve T3.

T3 : 3,5,3' triiodothyronine.

T4 : 3,5,3',5' tétraïodothyronine.

T4L ou FT4 ou LT4 : T4 libre.

TBG : Thyroxine binding globulin.

Tg : Thyroglobuline.

TgAb : Anticorps anti-thyréoglobuline.

TPO : Tyrosine peroxydase.

TPOAb : Anticorps anti-thyroperoxydase.

TRH : Thyrotropin releasing hormone.

TSH : Thyroid stimulating hormone.

VLDL : Lipoprotéine à très faible densité.

INTRODUCTION

L'hypothyroïdie est une pathologie endocrinienne provoquant un dysfonctionnement de la glande thyroïdienne. Bien que sa découverte soit difficile à dater, il convient de dire que depuis l'émergence de la médecine au XIX^{ème} siècle, les connaissances de la glande thyroïde ont grandement évolué. (Fragu, 1999)

Cette thèse a donc pour objectif d'analyser les connaissances des professionnels de santé à l'officine sur l'hypothyroïdie et la prise en charge qui en découle. Elle montre que le pharmacien joue un rôle important dans la délivrance du traitement, mais également pour la transmission d'informations auprès du patient. C'est pourquoi la dispensation ne devrait pas être réalisée sans une parfaite connaissance de cette pathologie.

Après un rappel sur le fonctionnement de la thyroïde et de l'hypothyroïdie, le traitement référent sera décrit, puis une analyse de l'enquête concernant la prise en charge de l'hypothyroïdie vue par le professionnel de santé à l'officine sera détaillée.

Enfin, à partir de ces résultats, un support a été réalisé pour que le professionnel puisse s'appuyer dessus lors de ses échanges avec un patient.

1 La glande thyroïde

1.1 Anatomie et histologie :

1.1.1 Anatomie :

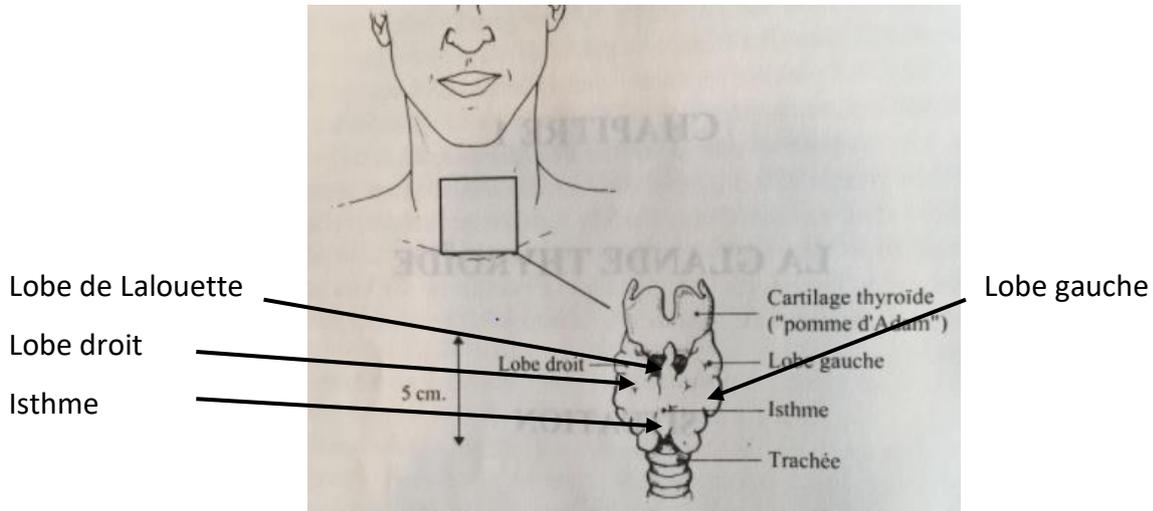


Figure 1. La position anatomique de la glande thyroïde (Schlienger, 2000).

La glande thyroïde est située à la base antérieure du cou (figure 1). Elle est constituée de deux lobes latéraux (lobe droit et lobe gauche) reliés par l'isthme. Un troisième lobe se situe vers le bord supérieur de l'isthme, à gauche de la ligne médiane. Il se prolonge jusqu'à l'os hyoïde : le lobe pyramidal aussi appelé le lobe de Lalouette.

La thyroïde est sous forme de H ou de papillon. Sa couleur est brune à rougeâtre avec une consistance molle. Lors de la déglutition, la thyroïde est mobile. Elle est très volumineuse avec un poids moyen de 20-30 g. Cette glande a pour dimension 4 cm de long sur 2 cm de large avec une épaisseur de 2.5 cm. Cependant, ces données sont variables selon l'âge, l'apport en iode, le morphotype et le sexe. (Lacour et Belon, 2015)

Cette glande thyroïde renferme quatre glandes parathyroïdiennes. Les parathyroïdes supérieures se situent à la face postérieure du pôle supérieur. En revanche, les parathyroïdes inférieures (les plus volumineuses) se positionnent sur les deux lobes à la face postérieure. (Wémeau, 2010)

La thyroïde a une très bonne vascularisation grâce aux artères thyroïdiennes supérieures, moyennes et inférieures (Figure 2). Les artères supérieures thyroïdiennes sont les plus étendues et sont issues de la carotide externe. Elles se divisent en branches internes, supérieures et postérieures. L'artère thyroïdienne moyenne est inconstante. Quant aux artères inférieures thyroïdiennes, elles correspondent à des collatérales au tronc bicervicoscapulaire nées de l'artère sous-clavière. Ces artères inférieures sont divisées en trois branches : la branche sous-isthmique, la branche postérieure et la branche qui pénètre le lobe latéral.

Le drainage veineux est assuré par des veines thyroïdiennes supérieures et moyennes qui se jettent dans la veine jugulaire interne. Quant aux veines inférieures thyroïdiennes, elles gagnent le tronc brachio-céphalique.

Cette glande est innervée par des fibres adrénergiques et cholinergiques ayant pour origine le ganglion sympathique cervical et le nerf vague. Ils sont essentiels pour le flux sanguin. De plus, les nerfs laryngés donnent l'innervation parasympathique et ils assurent le fonctionnement des cordes vocales qui passent le long des lobes. (Wémeau, 2010)

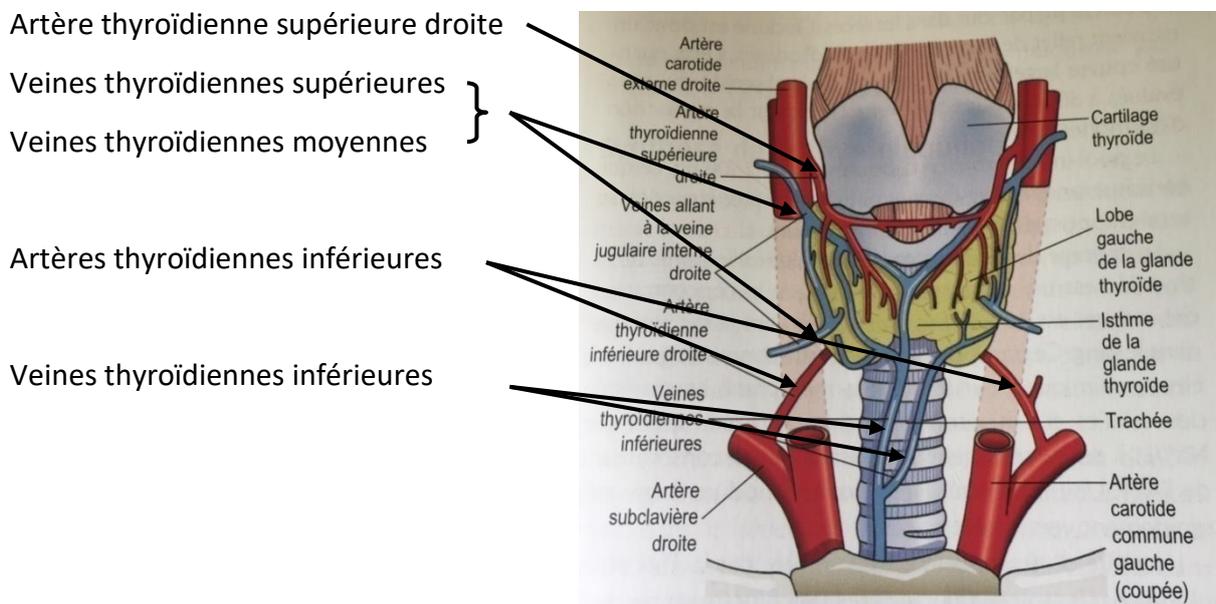


Figure 2. La vascularisation artérielle et veineuse de la thyroïde.

(Lacour et Belon, 2015)

1.1.2 Histologie :

L'unité fonctionnelle est le follicule thyroïdien, une structure sphérique de diamètre de 200-300 μm selon l'activité sécrétoire. Il est entouré d'une couche de cellules nommées cellules folliculaires ou thyrocytes (Figure 3). Elles comportent des réticulum endoplasmiques rugueux et un appareil de golgi leur permettant la synthèse protéique. Le thyrocyte permet l'élaboration des hormones thyroïdiennes en piégeant l'iode pour se diriger à son pôle apical. Ces cellules sont fixées ensemble par des complexes de jonction et sont polarisées avec un pôle basal regardant vers le milieu interstitiel. Ce milieu contient des vaisseaux sanguins, des vaisseaux lymphatiques, des fibres nerveuses et des cellules parafolliculaires qui sécrètent la thyrocalcitonine. (Lacour et Belon, 2015)

La colloïde, substance gélatineuse, représente le milieu du follicule et contient presque toute l'iode thyroïdien. (Figure 3) Cette colloïde est également constituée du précurseur des hormones thyroïdiennes, la thyroglobuline. Elle est la réserve des hormones thyroïdiennes. (Lacour et Belon, 2015)

L'aspect général des follicules varie selon l'activité de la glande. Si la thyroïde est au repos, la colloïde est abondante et ces cellules sont aplaties. En revanche, en cas d'hyperactivité, les thyrocytes sont arrondis tandis que la colloïde est moins dense. (Lacour et Belon, 2015)

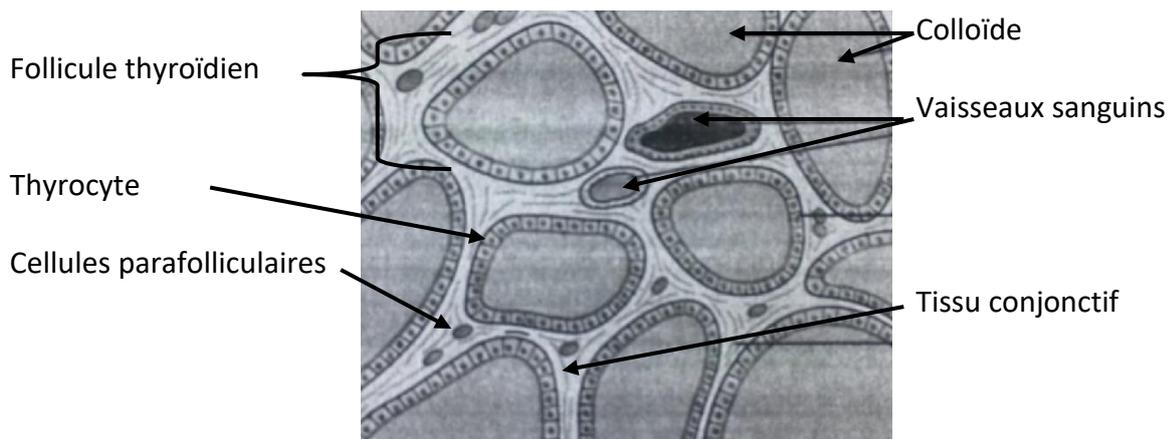


Figure 3. La structure histologique de la thyroïde : L'anatomie du follicule thyroïdien

(Lacour et Belon, 2015)

1.2 Physiologie de la glande thyroïde :

La glande thyroïdienne produit la calcitonine par les cellules parathyroïdiennes, hormone hypocalcémique qui maintient l'homéostasie calcique et inhibe la résorption osseuse. (Davey et Findlay, 2013) Cette glande permet également de produire des hormones thyroïdiennes dans la colloïde en plusieurs étapes. Cette colloïde représente « la réserve hormonale d'environ 100 jours » (Lacour et Belon, 2015)

1.2.1 Métabolisme de l'iode :

L'iode est un oligo-élément indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Il est le plus souvent apporté par l'alimentation sous forme d'iodure dans les laitages, les produits de la mer, les œufs, la viande. L'apport journalier de l'iode est d'environ 100 à 200 µg/jour, plus chez une femme enceinte. (Lacour et Belon, 2015) Si l'apport alimentaire est inférieur à 50 µg/j, l'apparition de carence peut venir perturber la sécrétion des hormones thyroïdiennes. Par ailleurs, certains médicaments et produits de contraste peuvent apporter une grande quantité d'iode dans l'organisme. (Guénard et al, 2009)

La production de l'iodure peut être faite de façon endogène par « la désiodation périphérique de T4 et T3 ou de la désiodation intrathyroïdienne des iodotyrosines ». (Guénard et al, 2009)

L'iodure passe dans l'estomac pour être absorbé par l'intestin. Il s'éparpille par la suite dans la circulation générale pour rejoindre plusieurs espaces : la thyroïde majoritairement ou les glandes salivaires, la muqueuse gastrique, le placenta, etc. Le reste de l'iodure non capté est éliminé principalement par la voie urinaire à 150 µg/j et légèrement par les fèces (10 µg/j). (Lacour et Belon, 2015)

1.2.2 Biosynthèse des hormones thyroïdiennes :

1.2.2.1 Captation des iodures :

La captation de l'iodure par les thyrocytes au niveau du pôle basal est effectuée par un transport actif. Ce processus saturable est réalisé à contre gradient électrochimique pour passer la membrane basolatérale des cellules thyroïdiennes. Ce phénomène est pratiqué par

le symport sodium iodure (NIS) qui permet de transférer un iodure par deux ions de sodium. (Figure 7) Toutefois, la consommation d'énergie est nécessaire à l'aide de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase. C'est ainsi que l'iodure atteint le pôle apical.

L'influx de l'iodure dans la cellule est stimulé par la TSH, mais inhibé par les anions thiocyanates, perchlorates et pertechnétates. (Wémeau, 2010)

1.2.2.2 Transport apical de l'iode :

La pendrine est un transport actif avec 11 à 12 domaines transmembranaires au niveau du pôle apical. Cette protéine à 780 acides aminés permet de transporter l'iodure vers la colloïde. (Wémeau, 2010)

1.2.2.3 Synthèse de la thyroglobuline :

La thyroglobuline est le précurseur des hormones thyroïdiennes, activée par la TSH. Cette thyroglobuline est une glycoprotéine dimérique dont chaque monomère a pour masse moléculaire 330KDa avec 2 750 acides aminés. Par ailleurs, elle est constituée de 10 % de sucres et de radicaux tyrosyls. Seuls ces radicaux aux extrémités sont réactifs et peuvent être iodés. (Figure 4).

La Tg est produite dans le réticulum endoplasmatique du thyrocyte. Avant d'être dans une vésicule sécrétoire appelée thyroxisome, la thyroglobuline est modifiée dans l'appareil golgi. Puis, celle-ci subit sa libération par exocytose dans la colloïde. (Lacour et Belon, 2015)

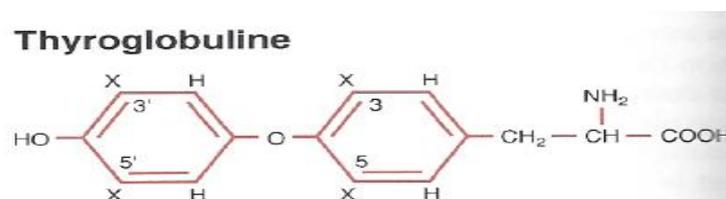
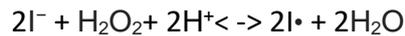


Figure 4. La structure de la thyroglobuline. (Guénard et al. 2009)

1.2.2.4 Organification de l'iode :

Tout d'abord, l'iode est oxydé en iode radicalaire par la tyrosine peroxydase (TPO) au niveau apical du thyrocyte. Cette glycoprotéine membranaire intervient dans l'oxydation de l'iode, l'incorporation de celui-ci dans la Tg et le couplage (voir dans les prochains chapitres) (Vlaeminck-Guillem, 2011). La TPO catalyse l'iode sous l'action de l' H_2O_2 générée par la NADPH cytochrome c réductase microsomiale (Lacour et Belon, 2015):



Cet iode radicalaire reste à côté de la membrane collée à la TPO.

L'iodation des résidus tyrosines au niveau de la thyroglobuline est la substitution des H du tyrosyl de la fonction phénol par l'iode radicalaire donnant lieu à MIT (3- Monoiodotyrosine) et DIT (3,5-Diiodotyrosine) restant dans la thyroglobuline (Figure 5). Cette étape est due à la catalysation par la TPO, contrôlée sous l'action du système enzymatique, la NADPH produisant la H_2O_2 au niveau du pôle apical d'où le fait que le mono-iodotyrosine (MIT) ayant un seul iode soit iodé en 5 pour générer la di-iodotyrosine (DIT) (Wémeau, 2010)



Figure 5. La structure de la MIT et de la DIT (Wémeau, 2010). L'iode oxydé est fixé sur les résidus tyrosyls de la fonction phénol amenant à MIT ou DIT.

1.2.2.5 Couplage des radicaux iodotyrosines :

Ce couplage des radicaux iodotyrosines s'effectue par condensation oxydative en iodothyronines au sein de la Tg par la TPO. Cette étape se trouve au niveau de la para-hydroxy-phénylalanine (radical R). La condensation est réalisée par l'oxydation sur le radical R des deux DIT formant la T4. La T3 se forme par l'assemblage de DIT et MIT sur la fonction

phénol (Figure 6). Par ce mécanisme, une molécule d'alanine se libère. La réverse T3 est inactive car elle est l'association de le DIT sur le MIT le contraire de la T3.

Une molécule de thyroglobuline présente « six MIT, cinq DIT, une à cinq T4 et on ne trouve qu'une seule T3 pour quatre molécules de Tg » (Guénard et al. 2009)

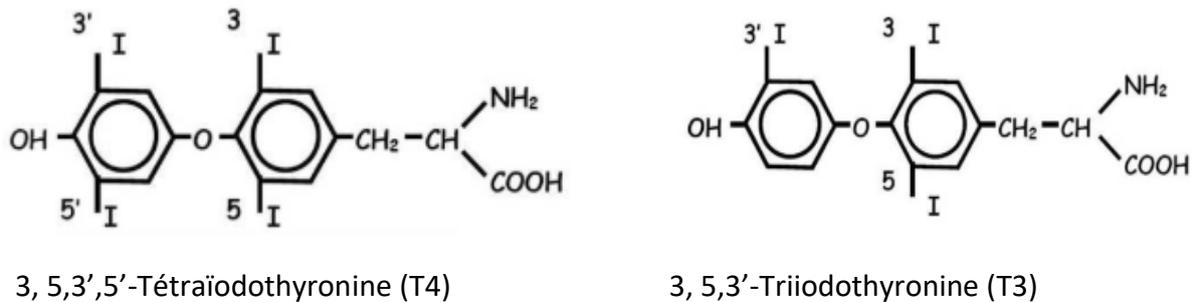


Figure 6. La structure des hormones thyroïdiennes T4 et T3. (Wémeau, 2010)

1.2.2.6 Stockage et libération des hormones (protéolyse) :

Les hormones thyroïdiennes sont stockées dans la colloïde, celles-ci sont liées à la Tg. La colloïde correspond à une réserve. (Lacour et Belon, 2015) La thyroglobuline contient 23% de MIT, 33% de DIT, 35% de T4, 7% de T3 et 2% de T3 reverse avec d'autres composés. (Guénard et al, 2009)

La thyroglobuline pénètre le thyrocyte par le phénomène de pinocytose. (Figure 7) La macropinocytose est impliquée lorsque la TSH augmente fortement. Elle correspond à la formation de grandes vésicules irrégulières pouvant aller jusqu'à plusieurs micromètres de diamètre par évagination à base d'actine F.

La micropinocytose est le même procédé mais elle implique la formation de vésicules plus petites (<150 nm de diamètre) par invagination de la membrane plasmique. Ces vésicules sont entourées ou non de manteau de clathrine. Cette clathrine referme le puit. De ce fait, la vésicule se détache de la membrane cytoplasmique. Elle se libère du manteau de clathrine pour former la vésicule nue. Elle est impliquée dans le fonctionnement normal de la TSH.

(Amyere, 2001)

La plupart des vésicules sont fusionnées avec des lysosomes pour former des phagolysosomes. Les Tg sont sélectionnées, ainsi les Tg non ou peu iodées sont transférées dans la colloïde. Les autres Tg sont dégradées à l'intérieur du lysosome sous l'action

d'endopeptidases et des exopeptidases pour libérer les hormones thyroïdiennes (DIT, MIT, T4 et T3).

Les hormones thyroïdiennes seront libérées dans les capillaires sanguins : « la totalité de la production de la T4 » (100 µg/j), « 20 % de la production totale » de la T3 (8 µg/j) et 1-2 µg/j de la rT3 sont déversés dans le sang. (Lacour et Belon, 2015) Les MIT, DIT et un peu de Tg sont également libérés.

1.2.2.7 Sécrétion, devenir des hormones thyroïdiennes circulantes et désiodation (catabolisme) :

1.2.2.7.1 Sécrétion :

L'hormone T4 est une pro-hormone à forte sécrétion, chez l'adulte cela correspond à 80-100 µg/j. La T3 est la forme la plus active et elle est moins liée aux protéines de transport. Sa production est plus faible, elle est de l'ordre de 30-40 µg/j dont 80 % provient de la désiodation de T4 dans les tissus par 5' désiodases D1, D2, D3. Par ailleurs, sa dégradation est plus rapide que celle de la T4.

La production de rT3 est de 30-40 µg/j avec une dégradation plus rapide que T3. Cette rT3 n'a pas d'activité biologique. La MIT, la DIT et la Tg sont aussi sécrétées. (Guénard et al, 2009)

1.2.2.7.2 Transport :

Dans la circulation sanguine, 99 % de ces hormones thyroïdiennes sont liées aux protéines de transport. Les trois protéines plasmatiques principales sont la « thyroxine-binding globulin », la transthyrétine et l'albumine, toutes produites par le foie. (Lacour et Belon, 2015)

La « thyroxine-binding globulin » (TBG) a une plus forte affinité pour la T4 que pour la T3. Sa synthèse est augmentée lors de la prise d'œstrogène ou lors de la grossesse. (Vlaeminck-Guillem, 2011) Au contraire, les glucocorticoïdes, les androgènes, le danazol diminuent la production de la TBG circulante. (Guénard et al, 2009) Quant à la transthyrétine et l'albumine, elles se lient seulement à la thyroxine avec une affinité plus faible que la TBG.

Ces protéines plasmatiques permettent un stockage ou un effet tampon de ces hormones thyroïdiennes. Elles régulent la concentration de ces hormones. Ces adaptations s'effectuent par le rétrocontrôle des HT libres sur la sécrétion TSH. (Guénard et al, 2009)

Seules les formes libres (0,02 % de la T4 et 0,3 % de la T3) sont actives biologiquement et pénètrent dans les cellules. (Lacour et Belon, 2015) De plus, la demi-vie de la T4 est de 7 jours comparée à celle de la T3 qui est d'une journée. (Figure 7)

1.2.2.7.3 Catabolisme :

Le catabolisme des HT est effectué principalement par une désiodation. Les désiodases sont des sélénoprotéines contenant des résidus de sélénocystéine qui provoquent l'activité enzymatique (Vlaeminck-Guillem, 2011) : ils permettent la formation de la T3 à 80 % et l'inactivation des HT. (Wémeau, 2010)

Il existe trois types de désiodases différents selon « leur distribution tissulaire, leur rôle physiologique et leur régulation » (Guénard et al, 2009). La désiodase 1 catalyse la désiodation en position 5' et 5 sur le groupement phénol. La T4 est transformée principalement en T3 active ou en rT3 par retrait d'un atome d'iode. Cette enzyme est présente dans le foie, le rein et la thyroïde. Toutefois, son activité peut être diminuée chez le fœtus et dans des situations pathologiques (le jeun alimentaire, l'hypothyroïdie, la dénutrition, la chirurgie sévère). Elle est augmentée lors de l'hyperthyroïdie ou d'un apport nutritionnel élevé. Cette désiodase est inhibée par certains médicaments (glucocorticoïdes, bêtabloquant, agents contrastes iodés)

La désiodase 2 est produite dans l'antéhypophyse, le cerveau, la thyroïde, le placenta, le cœur et les muscles squelettiques. Elle retire l'atome d'iode en position 5' de T4 pour se changer en T3. Son activité est augmentée en hypothyroïdie et, à l'inverse, diminuée en hyperthyroïdie.

Pour finir, la désiodase 3 ne catalyse la désiodation qu'en position 5 pour transformer la T4 en T3 et la T3 en DIT. Elle s'active dans le cerveau, la peau. Au niveau du placenta, la T4 se dégrade en rT3.

La conversion de la T4 en T3 peut être vite inhibée par plusieurs facteurs : la vieillesse, la malnutrition, le stress, l'insuffisance surrénale, la carence en hormone de croissance, les

halogènes toxiques (fluor, chlore, brome) et les métaux lourds (mercure, plomb), les maladies du foie ou des reins, l'alcool ou la cigarette, etc.

Cependant les MIT et DIT sont désiodées directement sous l'action d'une iodotyrosine désiodase. Les iodures libérés sont recyclés pour reformer des hormones thyroïdiennes.

Il existe d'autres mécanismes pour la dégradation des HT par la glycuco-sulfoconjugaison, la désamination et la décarboxylation. (Guénard et al, 2009)

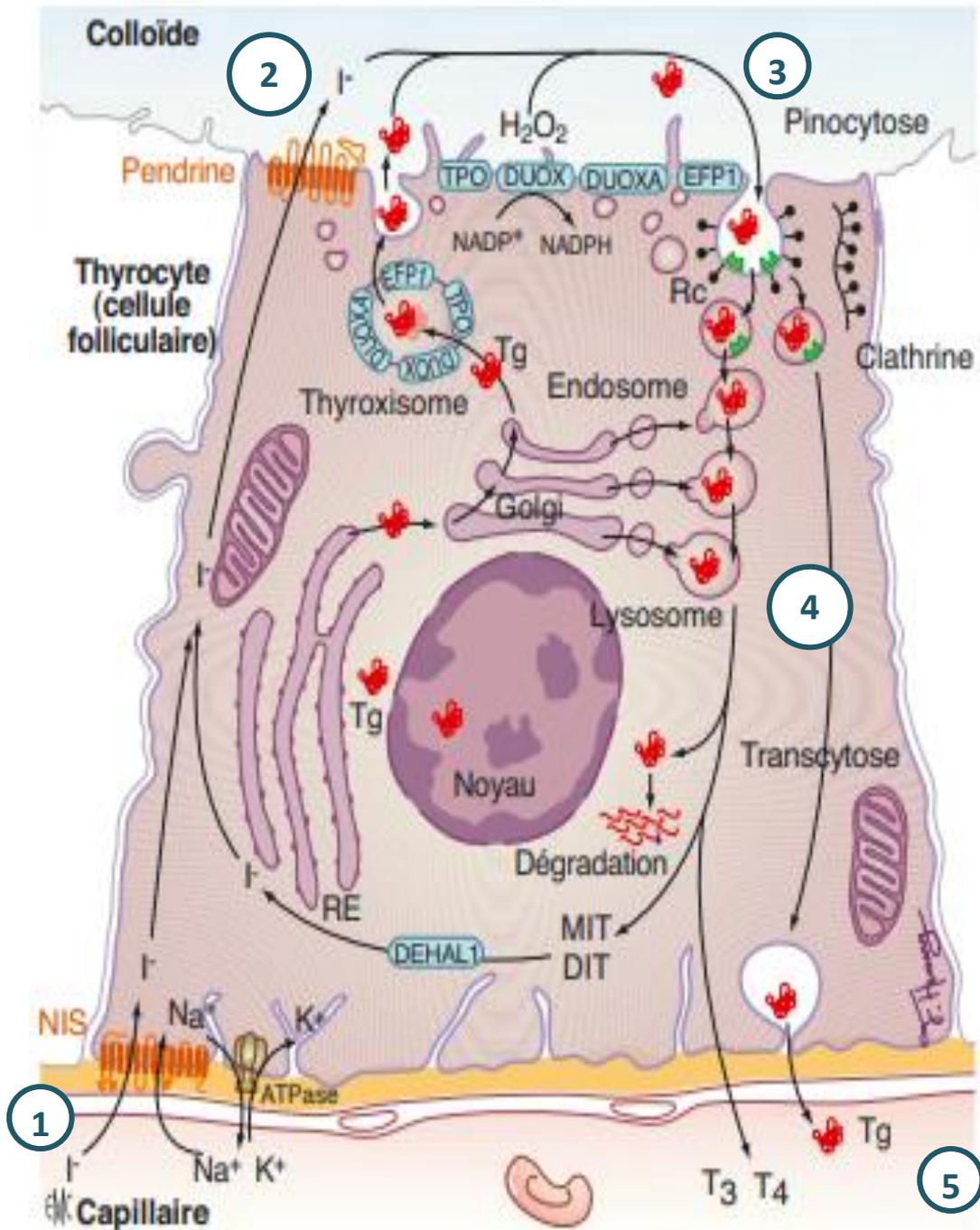


Figure 7. La biosynthèse des hormones thyroïdienne (Vlaeminck-Guillem, 2011)

1. L'iode, sous forme d'iodure, est capté par le thyrocyte au niveau du pôle basolatérale. Cette captation est assurée par le symport Na^+/I^- sous l'action de la pompe Na^+/K^+ ATPase. Au niveau du pôle apical, l'iodure est transporté dans la colloïde, à l'aide de la pendrine.
2. Il est incorporé à la Tg donnant lieu à l'iode organique (=Organification) sous l'action du TPO en présence H_2O_2 . L'iodation des résidus tyrosines au niveau de la Tg amène à la MIT et la DIT dans la Tg. La condensation oxydative au sein de la Tg en iodothyronine est assurée par le couplage des radicaux iodotyrosines. Cette étape est assurée par la TPO. La T3 est formée à partir de DIT et MIT. Et la T4 a besoin de deux résidus DIT.
3. Ces HT sont fixées à la Tg. Cette Tg iodée forme un stock de HT dans la colloïde. La libération de la Tg s'effectue par la pinocytose vers la cellule épithéliale.
4. Dans le lysosome, les exopeptidases ou les endopeptidases procèdent à la protéolyse de cette Tg pour libérer les HT.
5. La T3 et la T4 se propagent dans la circulation sanguine. Quant à la Tg ou les MIT et DIT, ils sont recyclés avec le retrait des ions iodures.

1.2.3 Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes :

Lors du passage dans le noyau de la cellule cible, les hormones thyroïdiennes modifient l'activité transcriptionnelle des gènes cibles.

Les hormones thyroïdiennes appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires contenant aussi les récepteurs glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, vitamines D, acides rétinoïques etc..

Les récepteurs thyroïdiens sont des facteurs transcriptionnels inductibles, car ils fixent le ligand (T3) et se lient à ADN. Ils sont codés par des gènes : les gènes TR α (sur le chromosome 17) ou TR β (sur le chromosome 3). Ces derniers ont respectivement des isoformes produits par épissage alternatif. Ils sont des facteurs de transcription se liant à des séquences spécifiques de l'ADN en hétérodimères pour se lier aux récepteurs rétinoïdes. (Guénard et al, 2009), (Vlaeminck-Guillem et Wémeau, 2002)

1.2.4 Régulation de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes :

Toute l'activité de la thyroïde est régulée par la TSH. Cette TSH (thyroid stimulating hormone) est l'hormone thyroïdostimulante antéhypophysaire (Figure 8). C'est une glycoprotéine formée de 211 acides aminés avec deux sous-unités. La sous-unité α est commune à la LH, FSH et hCG et la sous-unité β est spécifique à la TSH. Elle agit sur des récepteurs spécifiques exprimés sur les cellules thyroïdiennes. Cette fixation entraîne la formation d'AMPc accompagnée d'une augmentation du Ca²⁺ cellulaire par la voie IP3. Elle a pour action de stimuler les étapes de la synthèse hormonale dans les cellules folliculaires thyroïdiennes, l'augmentation du débit sanguin dans la thyroïde, l'accroissement du volume et du poids de la glande thyroïdienne.

La TSH est stimulée de façon pulsatile par la TRH au niveau du système nerveux central avec une augmentation entre minuit à 4h et des hormones thyroïdiennes (rétrocontrôle). (Lacour et Belon, 2015), (Wémeau, 2010)

La TRH (thyrotropin-releasing hormone) est une hormone thyroïdostimulante produite par l'hypothalamus. Lors d'un facteur déclenchant (stress, froid, dénutrition, sommeil, taux

sanguin bas, œstradiol), ce tri-peptide est sécrété dans le système porte hypothalamo-hypophysaire pour stimuler la TSH par des récepteurs couplés aux protéines Gs (Cette stimulation renferme des médiateurs noradrénergiques).

En revanche, elle possède aussi des récepteurs sur la somatostatine et la prolactine qui ont un effet inhibiteur sur la stimulation de la TSH par des médiateurs dopaminergiques. (Lacour et Belon, 2015)

Les hormones thyroïdiennes ont un effet rétrocontrôle négatif sur la TSH et la TRH (Figure 8). De ce fait, lorsque la concentration de la T4 et de la T3 est augmentée, l'axe hypothalamo-hypophysaire est freiné. Cette situation permet de maintenir une sécrétion des hormones dans des limites. La T4 agit principalement dans ce rétrocontrôle par transformation en T3 libre sous l'action de la 5'-désiodase. (Wémeau, 2010)

Enfin, l'iode est un élément important à la régulation de la glande thyroïde. Une carence iodée engendre une diminution de la sécrétion thyroïdienne. De ce fait, la thyroïde puise dans les réserves et effectue des modifications pour maintenir une activité thyroïdienne normale : augmentation de la captation d'iode et de la TSH sur les étapes de la biosynthèse pour accroître la production de la T3 active.

A l'inverse, la glande thyroïde possède un processus lui permettant de se protéger contre un excès d'iode. L'effet Wolff-Chaikoff inhibe l'organisation de la thyroïde (synthèse des HT, libération de celles-ci dans la circulation sanguine) par le freinage de la tyrosine peroxydase. Puis la glande échappe à cette inhibition et l'organisation de l'iodure reprend par une diminution de la synthèse du symport sodium iodure. Cet autorégulateur est indépendant de la TSH. (Wémeau, 2010) (Lacour et Belon, 2015)

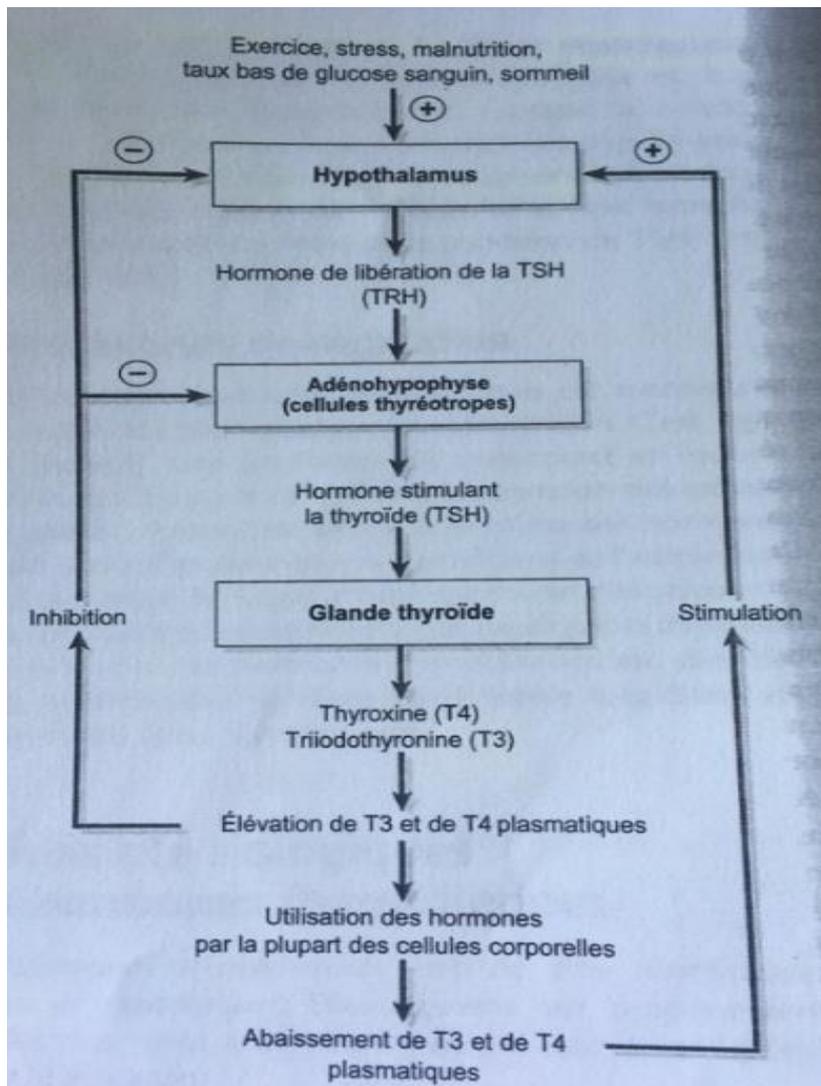


Figure 8. La régulation des hormones thyroïdiennes : Fonctionnement de l'axe thyroïdrotrope.
(Lacour et Belon, 2015)

1.2.5 Rôles des hormones thyroïdiennes sur l'organisme et les organes :

Les hormones thyroïdiennes agissent sur l'ensemble de l'organisme. Tout d'abord, cette hormone a un effet avant la naissance. Elle joue sur la maturation et la différenciation des tissus fœtaux. Les effets sont irréversibles d'où l'importance de bien diagnostiquer les anomalies dès la vie fœtale. Néanmoins, si l'hypothyroïdie est découverte à temps, elle peut être corrigée. (Lacour et Belon, 2015)

Les hormones thyroïdiennes agissent principalement sur le métabolisme. Elles provoquent un effet calorigène par une augmentation de la consommation d'O₂ des tissus pour produire de l'énergie. Elles favorisent la production de la chaleur par l'organisme. Ces hormones sont hyperglycémiantes en augmentant la glycogénolyse hépatique, la glycolyse et la gluconéogenèse tout en stimulant la dégradation de l'insuline. Ces hormones stimulent la dégradation du cholestérol total et surtout du cholestérol LDL (effet hypocholestérolémiant). Elles entraînent une augmentation de la lipolyse par synergie avec les catécholamines. Sur le métabolisme protéique, ces hormones interviennent sur le catabolisme des protéines préférentiellement. (Lacour et Belon, 2015)

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle important sur le système cardiaque combiné avec la noradrénaline. Elles ont pour rôle d'avoir des effets chronotrope positif, inotrope positif, dromotrope positif et lusitrope positif. Il en résulte une augmentation du débit cardiaque. (Lacour et Belon, 2015)

Elles ont des actions sur le système nerveux, en modifiant la vigilance. Au niveau du tube digestif, elles accentuent la vitesse du transit intestinal. La croissance osseuse est potentialisée par l'action des hormones thyroïdiennes. Enfin, elles permettent le développement de la peau et des phanères par le métabolisme des mucopolysaccharides et des fibronectines. (Wémeau, 2010)

Une perturbation dans la régulation de ces hormones thyroïdiennes peut engendrer de nombreuses conséquences.

2 L'hypothyroïdie

La thyroïde est le cœur de notre bien-être. Le signal d'alarme du dérèglement de la thyroïde est un ralentissement qui s'installe lentement sur l'organisme.

2.1 Généralités :

L'hypothyroïdie se caractérise par une sécrétion insuffisante des hormones thyroïdiennes T4 et T3 par la glande thyroïde. Par cette diminution de production, l'organisme entier est ralenti. Cette pathologie se définit comme hypothyroïdie primitive ou périphérique si ce défaut de sécrétion est causé par la glande elle-même (anomalies structurelles, malformations, traumatismes, usage de médicament etc.). L'anomalie peut survenir au niveau de l'axe thyroïdienne, nommée hypothyroïdie secondaire ou centrale, dans ce cas l'insuffisance hypophysaire est généralisée. (HAS, 2019)

Le diagnostic de cette pathologie peut dans certains cas être compliqué par la diversité des symptômes, mais surtout par leur manque de spécificité. On parle d'hypothyroïdie clinique ou patente lorsque les symptômes sont marqués avec des anomalies biologiques bien définies. Cependant, il existe un certain nombre d'hypothyroïdiens qui ont été diagnostiqués sans pour autant avoir des signes évidents et des anomalies biologiques franches. On les nomme hypothyroïdies infracliniques ou frustes. Le plus souvent, elles évoluent en hypothyroïdie avérée avec certains facteurs prédictifs comme une TSH initiale haute (10 mUI/l), les anti-TPO, l'âge supérieur à 60 ans ou des antécédents thyroïdiens. (HAS, 2019)

2.2 Epidémiologie :

La prévalence de l'hypothyroïdie est de 1 à 2 % selon les données l'HAS. La prédominance est plutôt féminine vers 60 ans. Certaines étapes de la vie comme la puberté, la grossesse, la ménopause et le vieillissement accroissent le risque de la survenue d'une hypothyroïdie.

La prévalence de l'hypothyroïdie fruste dans la population générale est estimée à 1,9 % chez l'homme et 3,3 % chez la femme. Pour l'hypothyroïdie clinique, cette prévalence chez la

femme est estimée à 0,3 % et 0,4 %. Un tiers des hypothyroïdies frustes se transforme en hypothyroïdie avérée. (HAS, 2019)

2.3 Etiologie :

Il est indispensable de déterminer l'étiologie de l'hypothyroïdie pour mettre en place une thérapie et une surveillance appropriée. En effet, certaines hypothyroïdies sont réversibles ou nécessitent une surveillance particulière. Il existe deux types d'étiologies : L'hypothyroïdie « périphérique » ou « primitive » affectant le dysfonctionnement de la glande en elle-même et l'hypothyroïdie « centrale » ou encore nommée « secondaire ». Celle-ci altère la sécrétion thyrotrope hypothalamo-hypophysaire. (Laboureau et al, 2018)

2.3.1 L'hypothyroïdie dite « primaire » :

Dans l'hypothyroïdie périphérique, on peut différencier une étiologie auto-immune d'une étiologie non-immune. L'auto-immunité est l'une des causes les plus importantes souvent associée à d'autres atteintes : diabète 1, insuffisance surrénale ou rénale, maladie de Biermer etc..

2.3.1.1 L'étiologie auto-immune :

La plus fréquente est la thyroïdite auto-immune : thyroïdite de Hashimoto, subaiguë lymphocytaire ou du post-partum. Néanmoins, d'autres causes moins connues sont à l'origine d'une hypothyroïdie souvent associées à d'autres pathologies (mononucléose, autisme etc.). L'hypothyroïdie auto-immune représente 50 % des hypothyroïdies périphériques. (Laboureau et al, 2018)

La thyroïdite lymphocytaire chronique de Hashimoto prédomine surtout chez les femmes d'une quarantaine d'années. Elle est l'une des premières causes aujourd'hui d'une hypothyroïdie acquise (Vergini, 2017). Elle correspond à une infiltration lymphocytaire du parenchyme thyroïdien secondaire à une réaction auto-immune (diabète 1, polyarthrite rhumatoïde etc.). Le tissu thyroïdien se détruit progressivement jusqu'à l'arrêt progressif de la fonction hormonale (= hypothyroïdie patente). Au début, la thyroïde libère excessivement les hormones thyroïdiennes donnant des signes d'hyperthyroïdie. Elle présente un goitre

diffus, ferme et pseudonodulaire. En réaction, la TSH est en augmentation pour tenter de stimuler la thyroïde. Les anticorps antithyroïdiens sont très élevés. Une substitution par les hormones thyroïdiennes de synthèse permet de compenser le déficit de la thyroïde et ne diminue pas l'inflammation. (Laboureau et al, 2018)

La thyroïdite atrophique (ou myxœdème primaire) présente des mécanismes auto-immuns communs avec la thyroïdite de Hashimoto, cependant celle-ci ne possède pas de goitre. Les anticorps antithyroïdiens sont moins élevés. Elle représente souvent l'évolution de la maladie d'Hashimoto et se déclare vers la cinquantaine d'années. (Laboureau et al, 2018)

La thyroïdite post-partum touche 5-10 % des femmes dans l'année de l'accouchement. Dans la plupart des cas, elle apparaît chez les femmes ayant déjà une concentration sérique d'anticorps antithyroïdiens plus élevés pendant le 1^{er} trimestre de grossesse. Une phase de thyrotoxicose inaperçue peut apparaître avant les signes de l'hypothyroïdie, mais le plus souvent, cette hypothyroïdie se manifeste directement. Un retour à l'euthyroïdie survient quelques semaines après. En revanche, lors des prochaines grossesses une récurrence est probable. Il peut aussi exister des hypothyroïdies définitives avec atrophie progressive. (Laboureau et al, 2018)

2.3.1.2 L'étiologie non auto-immune :

L'hypothyroïdie a souvent une origine auto-immune. Néanmoins, d'autres causes peuvent être observées, comme des traumatismes, un stress excessif, ou lors de l'ablation partielle ou totale de la thyroïde, de la cholécystectomie, l'hystérectomie et de l'amygdalectomie. D'autres étiologies sont un peu plus connues et plus répandues :

La thyroïdite subaiguë de De Quervain est le résultat d'une infection virale des voies respiratoires. Elle se manifeste par un syndrome inflammatoire et grippal et comporte un goitre ferme et douloureux (Tableau 1). Souvent une phase de thyrotoxicose liée à libération des HT pendant la phase inflammatoire apparaît avant l'hypothyroïdie. Cette thyroïdite est le plus souvent transitoire. (Laboureau et al, 2018)

L'hypothyroïdie d'origine iatrogène est secondaire à une réaction inflammatoire d'un traitement, d'une irradiation de la thyroïde ou d'une thyroïdectomie. Elle ressemble à la thyroïdite de De Quervain par la phase de thyrotoxicose puis d'hypothyroïdie, associée à un épisode d'inflammation. (Laboureau et al, 2018) La thyroïdectomie est indiquée dans le cas d'un cancer thyroïdien ou en présence de nodules et de goitre etc. Elle provoque une hypothyroïdie en cas d'ablation totale, ainsi un traitement hormonal de substitution est nécessaire. Dans le cas d'une thyroïdectomie partielle, une surveillance de la TSH est essentielle car une hypothyroïdie peut être secondaire. Le traitement hormonal est à instaurer si le tissu fonctionnel est touché. (Laboureau et al, 2018)

Le traitement à l'iode radioactif (^{131}I) est utilisé pour traiter l'hyperthyroïdie, le cancer thyroïdien. (Vidal, 2017) Une hypothyroïdie survient quelques mois après le traitement par ^{131}I . Elle est transitoire, voire même définitive lorsque la thyroïde est détruite. (Laboureau et al, 2018)

La surcharge iodée est souvent provoquée par une incapacité de la thyroïde à s'adapter à un excès d'iode favorisée une anomalie thyroïdienne sous-jacente. Il existe un processus de protection qui se nomme l'effet de Wolff-Chaikoff. (cf. Partie précédente) Or avec certains médicaments ce phénomène peut persister et aboutir à une hypothyroïdie. (Brescia et al, 2014) L'amiodarone, anti-arythmique III renferme 75 mg d'iode dans un seul comprimé de 200 mg. Cette molécule lipophile possède une demi-vie longue de 30-100 jours, ainsi elle s'accumule très vite dans les tissus adipeux notamment la thyroïde. (Gigleux, 2017) L'hypothyroïdie apparaît dans les 6 à 12 mois du début du traitement. Si l'amiodarone ne doit pas être interrompue, un traitement de substitution est à mettre en place. Une surveillance de la TSH est réalisée tous les trois mois. (Brescia et al, 2014) L'arrêt du traitement à l'amiodarone permet une euthyroïdie au bout de 2 à 4 mois. (Gigleux, 2017) Cette surcharge iodée est aussi possible mais plus rare avec des produits de contraste radiologiques, des antiseptiques locaux, des préparations magistrales, des produits diététiques etc. (Ladsous et Wémeau, 2018)

D'autres médicaments comme le lithium, les inhibiteurs des tyrosines kinases et les interférons α peuvent faire survenir cette pathologie. Il n'y a pas d'arrêt du traitement mais

une substitution par LT4 est nécessaire. L'arrêt du traitement à base de thalidomide et de sulfamides n'est pas nécessaire malgré une probable apparition de l'hypothyroïdie. On s'abstient de mettre une hormonothérapie si le médicament à une élimination rapide ou si l'hypothyroïdie est modérée. (Laboureau et al, 2018)

L'hypothyroïdie congénitale est diagnostiquée précocement par le dépistage néonatal. Cependant, elle peut se manifester dans l'enfance par l'ectopie thyroïdienne ou les troubles congénitaux de l'hormonogenèse thyroïdienne (présence de goitre). (Ladsous et Wémeau, 2010).

La carence iodée provoque une hypertrophie du parenchyme thyroïdien pour accroître sa capacité à capter l'iode par une stimulation permanente de la thyroïde. Dans sa forme la plus extrême, elle est responsable du crétinisme qui représente un retard de croissance permanent physique et intellectuelle. (Deregnier, 2017) Pour combler cette carence, l'iodation du sel s'est avérée être la solution la plus économique et efficace pour la prévention et le traitement de la carence en iode à l'échelle mondiale. Or, peu de pays européens l'ont rendu obligatoire et d'un pays à l'autre, la législation varie. Dès 2007, 17 des 40 pays européens avaient des programmes nationaux portant sur le sel iodé car encore plus de deux milliards d'individus dans le monde étaient touchés par cette carence. (Lancet, 2008)

L'Union européenne a défini un apport journalier de 150 µg en iode pour les adultes, jusqu'à 600 µg maximum par jour. (Official Journal of the European Union, 2008) L'utilisation du sel iodé pourrait être en augmentation, étant donné que 39% des ménages en Europe de l'Est et en Europe centrale consommaient du sel iodé en 2007, contre 27% en 1999. Mais aujourd'hui, la population consomme moins de sel par l'investissement de la santé publique pour la prévention de l'hypertension artérielle et des maladies cardiaques. (WHO and UNICEF, 2007)

Il existe d'autres possibilités pour lutter contre la carence iodée. En Roumanie, l'huile iodée a remplacé avec succès le sel iodé, et en Italie (Sicile), on utilise de l'eau iodée. En ce qui concerne les pays non européens, on ajoute de l'iode au thé en Chine ou dans le sucre au Guatemala et au Soudan. L'augmentation de la teneur en iode dans la nourriture pour animaux peut indirectement mener à une teneur plus élevée en iode dans les produits

laitiers, ce qui fait que le lait riche en iode contribue de façon importante à l'apport alimentaire en iode dans le nord de l'Europe et au Royaume-Uni. (WHO and UNICEF, 2007)

La résistance aux hormones thyroïdiennes se définit par une augmentation de la concentration de la thyroxine (T4) et de la triiodothyronine (T3) avec une TSH le plus souvent normale. Elle correspond une maladie familiale à transmission autosomique dominante et est due dans 85% des cas à des mutations du gène du récepteur TR β de T3. Cette résistance se caractérise par un goitre, une tachycardie, une hyperactivité, un QI faible, un retard de croissance chez l'enfant etc. (Rodien et al, 2018)

| <u>Hypothyroïdie avec goitre</u> | <u>Hypothyroïdie sans goitre</u> |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ◆ Thyroïdites : <ul style="list-style-type: none"> - De Hashimoto - Subaiguë de De Quervain - Du post-partum ◆ Médicaments : lithium, antithyroïdien, surcharges iodées, amiodarone, cytokines ◆ Carence en iode ◆ Anomalie congénitales de la biosynthèse hormonale ◆ Résistance générale aux HT | <ul style="list-style-type: none"> ◆ Thyroïdites auto-immunes atrophiants ◆ Iatrogène : inhibiteur tyrosines-kinases, irradiation cervicale, traitement radio-isotopiques, thyroïdectomies. ◆ Hypothyroïdie congénitale ◆ Déficit thyroïdrotrope |

Tableau 1. Les causes de l'hypothyroïdie.

2.3.2 L'hypothyroïdie « secondaire » :

L'hypothyroïdie d'origine centrale est une réduction de la sécrétion des hormones thyroïdiennes par une stimulation inadéquate de la TSH. Elle est souvent associée à des déficits hypophysaires. Les causes incluent toutes les pathologies qui affectent l'hypothalamus ou l'hypophyse en regard de la sécrétion des HT : tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire, génétique, auto-immune, infectieux, hémorragie méningée etc. Elle est souvent rare. De plus, elle est difficile à diagnostiquer, car la TSH est en général

normale, ou plus basse avec également une T4 basse. Les signes cliniques sont variés avec l'absence d'un goitre. (Wémeau, 2010)

2.4 La clinique de l'hypothyroïdie :

L'hypothyroïdie a la caractéristique de se manifester par divers signes qui ne sont pas forcément très spécifiques de cette pathologie en particulier. La thyroïde est le cœur du bien-être. En particulier dans l'hypothyroïdie, tout est au ralenti.

2.4.1 Symptômes cliniques :

Les signes cliniques sont très vastes car ils sont liés à la diversité de l'action de la glande thyroïde sur plusieurs organes. Ces symptômes sont plus marqués selon la profondeur et l'origine de l'hypothyroïdie. Cependant, les patients peuvent n'avoir qu'un seul symptôme, ou être asymptomatique.

Hypométabolisme

Le métabolisme de l'organisme est complètement perturbé. Le ralentissement est observé dans sa globalité au niveau des principales fonctions vitales de l'organisme. L'asthénie physique, psycho-intellectuelle et sexuelle est atteinte. L'atteinte intellectuelle est caractérisée par des troubles de la mémoire et de l'attention.

Une somnolence apparaît, elle peut être constante dans les cas rares. Une fatigue peut être ressentie surtout dès le matin.

Un signe précoce très caractéristique est la frilosité de la personne. Il faut être vigilant, car c'est un facteur d'un état comateux dans les formes avancées. (Leclère et al, 2001) Une température normale se situe entre 36,5 à 36,8°C. Une température inférieure à 36,5°C est un signe d'hypoactivité de la glande thyroïdienne.

Une prise de poids de plusieurs kilogrammes en moyenne est constatée. La diminution du taux de thyroxine entraîne un stockage de graisse corporelle. Elle peut être due à l'accumulation de graisse corporelle par la diminution des dépenses énergétiques et de l'activité physique, et à l'augmentation de la teneur en eau du corps. (Santini et al, 2014)

Digestif

La constipation est un symptôme très précoce dans cette pathologie. Elle reflète un ralentissement des contractions des fibres musculaires lisses de l'intestin. Un ballonnement est associé. Néanmoins, avec un traitement symptomatique, cette anomalie est réversible. Elle peut être due la plupart du temps à un mégacôlon c'est-à-dire une dilatation excessive et permanente du colon. Plus rarement dans l'évolution, un iléus paralytique apparaît associé à une hypotonie vésicale. (Santini et al, 2014)

Cardio-vasculaire

Dans l'hypothyroïdie, le cœur bat très lentement : On parle de bradycardie. Celle-ci est plus ou moins associée à une augmentation de la pression artérielle diastolique et une diminution de la pression artérielle systolique. Ainsi, le cœur essaie de compenser, car le myocarde possède une faible consommation d'oxygène provoquant alors une cardiomégalie (volume augmenté), principalement dans l'hypothyroïdie profonde. Cette cardiomégalie résulte d'une infiltration myocardique et d'un épanchement péricardique. Cette hypothyroïdie sévère peut aussi favoriser l'athéromatose ou une insuffisance cardiaque, liée à une diminution de la contraction myocardique (effet inotrope négatif) et du rythme cardiaque (effet chronotrope négatif) pouvant provoquer un ralentissement du débit cardiaque au repos. (Ladsous et Wémeau, 2010), (Laboureau et al, 2019)

Neuromusculaire

Les atteintes neurologiques sont périphériques et centrales. Elles sont liées à des anomalies de démyélinisation, de dégénérescence axonale ou d'anomalie des gaines de Schwann. Les atteintes neuropathiques périphériques entraînent des paresthésies des mains et pieds (fourmillements, picotements, engourdissements etc.).

Une atteinte du nerf cochléaire provoque une hypoacousie. Il peut avoir une atteinte vestibulaire faisant apparaître des vertiges et des troubles de l'équilibre. Dans l'hypothyroïdie avancée, la démarche est ataxique et dyskinésante. Une aréflexie tendineuse existe, mais elle est plus rare, liée à une diminution de la motricité. Des douleurs faciales peuvent être présentes par une anomalie au niveau des nerfs trijumeaux.

Le cerveau possède un grand nombre de récepteurs des hormones thyroïdiennes T3. Ainsi, si ces récepteurs ne sont pas stimulés, l'équilibre psycho-émotionnel est altéré. Des

manifestations psychotiques apparaissent notamment des hallucinations, des démences, des troubles de la mémoire, de l'agitation, des troubles de la vigilance et de la concentration. Une dépression est légère dans un premier temps, mais s'accroît très vite, parfois sans efficacité de traitement. Tous ces symptômes sont amplifiés avec l'âge. (Leclère et al, 2001)

Sur le plan musculaire, cette atteinte fonctionnelle est précoce provoquant une fatigabilité de ces muscles. Ils se contractent plus lentement et produisent donc des mouvements plus lents. De ce fait, des crampes musculaires et des enraidissements sont fréquents et sont accompagnés de masse musculaire atrophique ou hypertrophiée. Ces troubles peuvent être caractérisés par une augmentation des enzymes musculaires comme les CPK.

De plus, une myopathie des muscles intercostaux et du diaphragme peuvent apparaître. Elle entraîne une apnée du sommeil. (Leclère et al, 2001)

Coma myxœdème

Le coma myxœdémateux est l'un des symptômes les plus graves mais devenu le plus rare par l'efficacité des traitements et du diagnostic. Il touche surtout les femmes de plus de 50 ans. Des facteurs déclenchants sont démontrés : Médicaments (opiacés, diurétiques, sédatifs etc.), stress médical ou chirurgical, exposition au froid, infection. Il correspond à l'étape ultime de l'hypothyroïdie profonde négligée. Ce coma est caractérisé par une bradycardie, bradypnée, hypothermie entre 30 à 36°C, hypotension, réflexes lents, crises de convulsions, une infiltration cutanée etc. C'est un coma calme. L'ECG permet d'observer un allongement de l'espace QT, un bas voltage diffus. La TSH est très élevée avec une T4 très basse. (Ladsous et Wémeau, 2010)

Cutanéomuqueux

Une infiltration cutanéomuqueuse (ou myxœdème) favorise l'apparition d'une peau plus épaisse, boursoufflée et pâle liée à la vasoconstriction et l'anémie (les lèvres sont cyanosées). La peau peut être aussi jaunâtre ou « caroténodermie » par la baisse de la transformation du carotène en vitamine A. La sécrétion des glandes sébacées et des sudoripares est diminuée : la peau est sèche associée à des squames (Figure 10). Plus tard dans l'évolution, une infiltration par une substance mucoïde, riche en polysaccharides

acides, provoque un faux œdème ferme, agit sur le visage par des boursoufflures des lèvres, des paupières et du visage en général. (Ladsous et Wémeau, 2018) Les mains, les pieds et la face dorsale sont boursoufflés (Figure 9). La langue devient épaisse provoquant des gonflements nocturnes.

Une infiltration des muqueuses se développe précocement : une voix rauque apparaît par une atteinte du larynx et du voile du palais. (Leclère et al, 2001)

Les phanères sont très fragilisés provoquant des cheveux et ongles cassants. Une dépilation est souvent située au niveau de la queue du sourcil. (Ladsous et Wémeau, 2010)



Figure 9. Une infiltration myxœdémateuse d'une hypothyroïdie : Vergetures, et un corps boursoufflé. (Wémeau, 2010)

Fertilité

Dans l'hypothyroïdie, un risque d'infertilité est à prendre en compte, car celui-ci est lié à la carence en œstrogènes jouant un rôle sur la stimulation de l'ovaire. Les fausses couches spontanées sont principalement causées par la carence de progestérone.

Néanmoins, avec un traitement adapté et une contraception, ce dérèglement s'estompe. Au cours de leur pathologie, les jeunes filles ont un retard de règles. Un dérèglement menstruel par aménorrhée (sans règle), dysménorrhée (règle douloureuse) ou spanioménorrhée (très longue) est possible (Figure 10). La ménopause se déclenche précocement.

Cette perturbation touche aussi les hommes. Le trouble de libido, l'impuissance ou une altération de la spermatogénèse peuvent se déclencher. (Leclère et al, 2001)

Hématologie

L'anémie est un symptôme primordial, car elle permet de découvrir souvent l'hypothyroïdie. Il faut identifier son étiologie, car il existe plusieurs types d'anémie. La plus fréquente est l'anémie macrocytaire, elle réversible avec une hormonothérapie. L'anémie macrocytaire peut être aussi liée à un déficit en vitamine B12 et en folates. Cette anémie peut persister sous le traitement de l'hypothyroïdie.

Des troubles de la coagulation s'observent aussi comme le syndrome de Willebrand, le défaut d'adhésion plaquettaire. (Leclère et al, 2001)

Rhumatologie

L'infiltration mucoïde et lymphocytaire déclenchent une anomalie au niveau des tendons. Pour suivre l'évolution de la maladie, on s'intéresse à la douleur et au gonflement articulaire.

Un syndrome du canal carpien est favorisé par la présence de l'hypothyroïdie. Il se caractérise par à une compression du nerf médian, au niveau du poignet. L'atteinte de ce nerf provoque des altérations de la sensibilité, engourdissement et des douleurs au niveau des trois premiers doigts. (Leclère et al, 2001)

Endocrinien

L'hypothyroïdie est souvent liée à une insuffisance surrénale fonctionnelle, mais peut être aussi organique. Elle résulte d'un défaut de synthèse de cortisol ou d'une atteinte auto-immune des surrénales associées à une thyroïdite. Elle est dans la plupart du temps réversible par l'hormonothérapie.

Une hyperprolactinémie est observée chez les femmes, proportionnelle à l'intensité de la maladie. Elle est causée par un apport excessif des cellules lactotropes au niveau de la TRH. Elle peut provoquer une galactorrhée et des troubles du cycle menstruel. Ces signes sont réversibles. (Ladsous et Wémeau, 2010)

L'hypothyroïdie centrale comporte les mêmes symptômes que l'hypothyroïdie périphérique mais de façon moins sévère. En revanche, l'infiltration myxœdémateuse est absente. Les autres axes hormonaux sont le plus souvent aussi touchés. (Laboureau-Soares Barbosa et al, 2009)

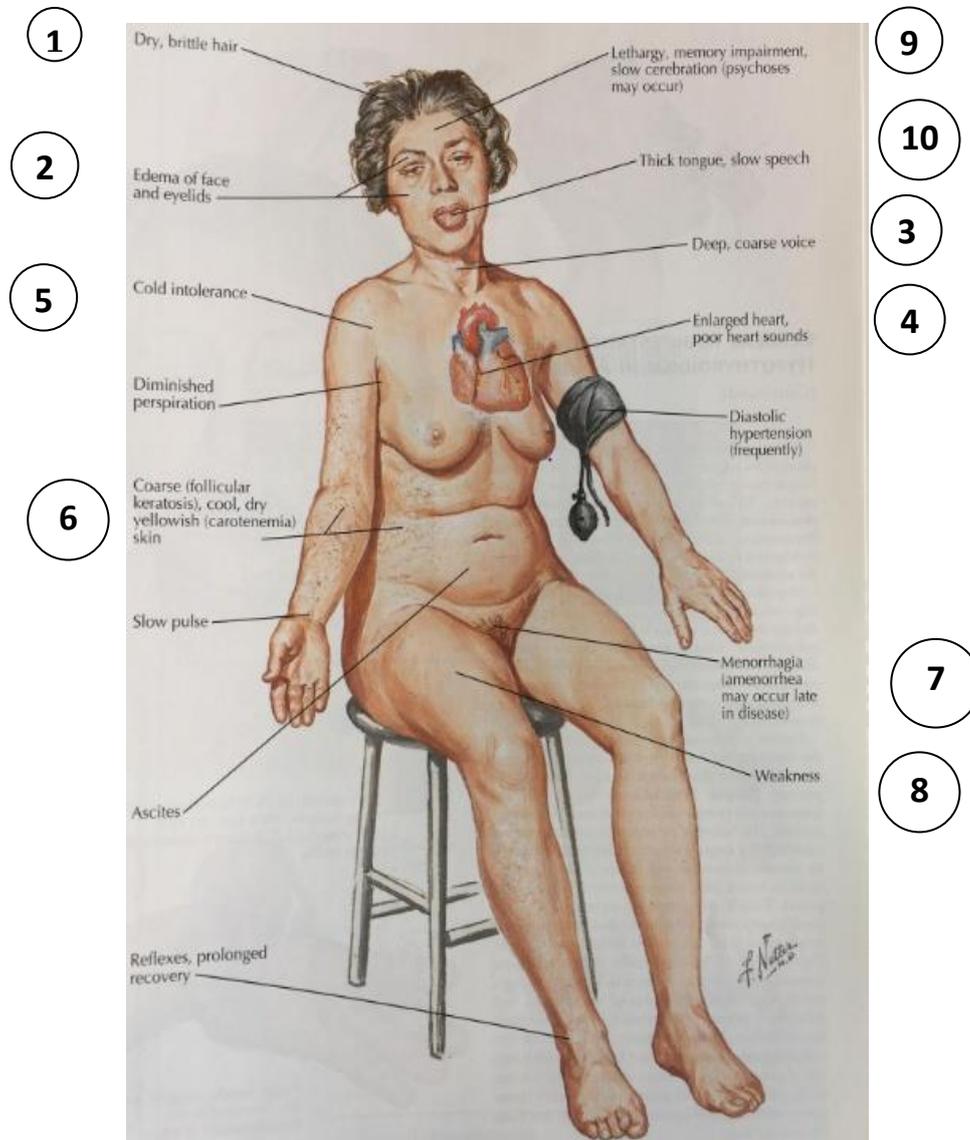


Figure 10. Les symptômes de l'hypothyroïdie (Smith et al, 2011)

Cette image reflète les symptômes de l'hypothyroïdie de façon non exhaustive. 1. cheveux secs et cassants. 2. Œdème du visage et des paupières. 3 Voix rauque. 4 bradycardie. 5 Diminution de la transpiration. 6 peau sèche, squameuse et jaunâtre. 7 troubles menstruels. 8 faiblesses musculaires. 9 troubles de la mémoire. 10 Langue épaisse.

2.4.2 Effets métaboliques :

Troubles hydroélectrolytiques

Ces troubles sont dus à une hyponatrémie de dilution dont le mécanisme n'est pas encore bien défini. Sa gravité dépend du stade de l'hypothyroïdie. (Leclère et al, 2001)

Métabolisme lipoprotéines

Le profil athérogène est majeur dans l'hypothyroïdie qui perturbe le métabolisme lipidique. L'hypothyroïdie s'accompagne d'une hypercholestérolémie principalement. Elle se caractérise par une absorption intestinale du cholestérol aggravée. L'élévation de LDL est causée par une diminution de l'expression des récepteurs LDL et de l'activité des scavenger cells. Les HDL, transportant le cholestérol tissulaire vers le foie sont en décroissance. Les triglycérides et VLDL sont en augmentation lors de l'hypothyroïdie avancée par une dépression de l'activité de lipoprotéine lipase. Ces anomalies sont toutes réversibles avec un traitement adapté. (Laboureau et al, 2019)

Métabolisme des glucides

Il existe un ralentissement de l'absorption du glucose par le tube digestif avec une réduction de son application en périphérique. De plus, ces hormones thyroïdiennes accroissent la taille et le nombre de cellules d'îlots de Langerhans, tout en augmentant le métabolisme de l'insuline. (Laboureau et al, 2018)

Métabolisme phosphocalcique

Le métabolisme phosphocalcique est complètement perturbé pendant l'hypothyroïdie par une stimulation des HT de l'accrétion du calcium et de l'ostéolyse. L'hypothyroïdie provoque une augmentation de la masse osseuse, d'une calciurie diminuée et calcémie normale ou augmentée.

Métabolisme protéique

Lors de l'hypothyroïdie, une diminution de la synthèse protéique hépatique est présente, mais le ralentissement métabolique permet de diminuer son catabolisme limitant ainsi les

conséquences. On peut prendre l'exemple du carotène transformé en vitamine A donnant le teint jaune des myxœdémateux.

De plus, la présence d'une hyperuricémie provoquant des crises de goutte peut être le signe d'hypothyroïdie. (Laboureau et al, 2018)

2.5 Diagnostic :

Si autrefois, les médecins s'appuyaient exclusivement sur des examens cliniques à la recherche des symptômes, aujourd'hui, il est indispensable confirmer le diagnostic par l'utilisation des marqueurs biologiques.

2.5.1 Biologique :

2.5.1.1 La TSH et la T4 libre :

2.5.1.1.1 Hypothyroïdie périphérique :

Le dépistage n'est pas systématique si la personne est asymptomatique. En revanche, un dépistage est recommandé pour une catégorie de personnes à risque : antécédent personnel ou familial de pathologie auto-immune, antécédent ou pathologie thyroïdienne, personne portant un goitre, antécédent de chirurgie ou d'irradiation thyroïdienne ou cervicale, traitement à effet sur la thyroïde (amiodarone, lithium, agent de contraste radiographique iodés, interférons) ou personne ayant un certain nombre de signes évocateurs. (Assurance maladie, 2014)

Le diagnostic s'effectue tout d'abord par le dosage de la TSH. La TSH est sensible et précoce. Elle reflète la sécrétion de la T4 dans le sang : si la concentration de la TSH est élevée, cela signifie que la T4 dans le sang et sa production dans la thyroïde ne sont pas suffisantes. Ainsi, l'hypophyse synthétise plus de TSH pour réguler l'insuffisance en T4. Ainsi, cette hormone est légèrement élevée dans l'hypothyroïdie fruste mais plus importante dans l'hypothyroïdie modérée à sévère. (Ladsous et Wémeau, 2010)

La TSH varie en fonction de la T4 dans le sang, mais elle est aussi influencée par de nombreux facteurs. Les paramètres abaissant la concentration de la TSH sont le jeun, les régimes à faibles calories, l'anxiété, le diabète, le syndrome post-traumatique, la dépression, les traitements par des hormones thyroïdiennes et la malnutrition. L'âge, le stress et la

baisse du sommeil augmentent la concentration de la TSH. En revanche, certains facteurs peuvent augmenter comme diminuer cette hormone en lien avec des situations : la grossesse, l'alcoolisme chronique, le cancer, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance rénale, certains médicaments (antidépresseur, anti-histaminique, glutamate de sodium, contraception oestroprogestatif et progestatif, statine), le rythme nyctéméral (pic physiologique vers 2h) et les saisons (plus basse vers le printemps et s'élève en été et hiver). (Claeys, 2015)

Les normes de la concentration sérique ou plasmatique de la TSH sont comprises entre 0,4 à 4mUI/l (milli-unités internationales/litre). On peut s'apercevoir que d'un ouvrage à l'autre les valeurs « normales » ne sont pas les mêmes comme pour les laboratoires. (Biomnis, 2014)

Si la concentration de la TSH est anormale, on contrôle à nouveau cette TSH un mois après. Dans ce cas, en deuxième intention, on peut mesurer la T4 libre par la T4 totale. Elle permet de déterminer la profondeur de l'hypothyroïdie. Elle doit être comprise entre 10 et 26 pmol/l (T4l) On peut observer plusieurs cas différents (HAS, 2019) (Figure 11) :

- Une TSH élevée à plus de 10 mUI/l avec une T4 libre basse. Il s'agit d'une hypothyroïdie patente. Les symptômes sont bien marqués.
- Une TSH peu élevée entre 4 à 10 mUI/l. La concentration de la TSH est élevée sur au moins deux prélèvements sanguins, à 2-3 mois d'intervalle, accompagnée d'une concentration de la T4 libre normale sans signes cliniques marqués et non spécifiques. On parle d'hypothyroïdie infraclinique ou fruste. (Ameli, 2020)

Dans le diagnostic initial d'une hypothyroïdie, on ne prescrit pas de dosage T3L car il est sans intérêt. L'abaissement de la T3 est fréquent dans certaines pathologies (insuffisance rénale, maladies aiguës ou chroniques agissant sur l'état général) et chez les personnes dénutries (HAS, 2019). Cela induit une conversion périphérique de T4 en T3 (syndrome de basse T3) (Figure 11) (Ladsous et Wémeau, 2010).

2.5.1.1.2 Hypothyroïdie centrale

Dans l'hypothyroïdie centrale, on constate un taux de TSH normal ou peu élevé avec un taux de T4 libre bas. (Figure 11) De ce fait, la TSH de base ne peut pas faire foi de mesure référentielle pour le diagnostic, il doit être accompagné de la FT4. (Bakiri, 1999)

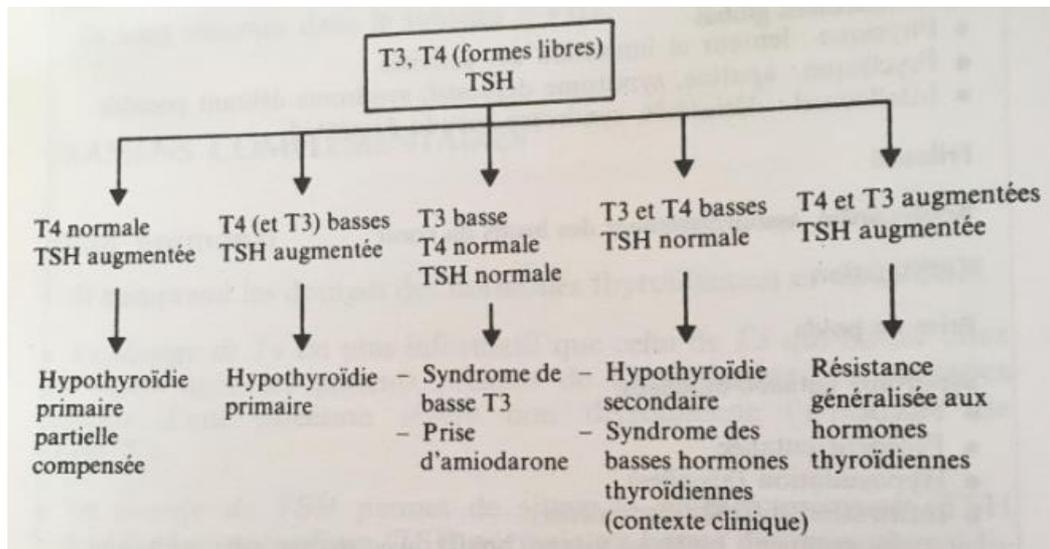


Figure 11. Devant une suspicion d'hypothyroïdie, une interprétation du bilan hormonal est réalisée. (Lubetzki et al, 2005)

2.5.1.2 Les anticorps :

Le dosage des anticorps anti-thyroperoxydase (TPOAb) est nécessaire en cas de facteur de risque de maladie auto-immune thyroïdienne. Ces anticorps sont les plus sensibles. Le dosage est utile pour rechercher une origine auto-immune éventuelle de la maladie. En cas d'absence de TPOAb, mais avec toujours une suspicion d'une thyropathie auto-immune, on dose les anticorps anti-thyréoglobuline (TgAb) qui sont moins sensibles. La positivité des anti-TPO est associée à un risque plus élevé d'évolution d'une hypothyroïdie fruste vers une hypothyroïdie avérée. Il est inutile de renouveler le dosage. (Laboureaux-Soares Barbosa et al, 2009)

2.5.2 Exploration de la thyroïde

2.5.2.1 Palpation :

L'examen passe par une palpation de la thyroïde. Cette glande peut avoir une augmentation du volume (La maladie d'Hashimoto) ou être légèrement palpable (la Thyroïdite atrophique). Elle est souvent ferme, hétérogène ou pseudo-nodulaire (La maladie auto-immune thyroïdienne). Cet examen permet d'analyser la nature de l'atteinte. (Laboureau-Soares Barbosa et al, 2018)

2.5.2.2 Imagerie :

L'échographie de la thyroïde est un moyen d'étudier la taille et la forme de cette glande. Elle aide ainsi, au diagnostic de l'étiologie et elle est utilisée en cas de difficulté à palper la thyroïde où une anomalie s'observe cliniquement. (Laboureau-Soares Barbosa et al, 2009)

Pour le diagnostic de l'hypothyroïdie centrale, on utilise l'IRM pour analyser la région hypothalamo-hypophysaire avec l'exploration des autres axes hypophysaires. (Bonnet-Serrano et al, 2019)

Le diagnostic de l'hypothyroïdie le plus précocement possible est important, car il permet d'éviter d'avoir une liste importante de médicaments pour chaque symptôme, d'éviter des complications et d'avoir une vie plus confortable.

2.6 La stratégie du diagnostic et de la prise en charge :

L'objectif de la prise en charge est de permettre au patient d'avoir une meilleure qualité de vie par une diminution ou une disparition des symptômes. Le traitement de base est une substitution hormonale. Il soulage la thyroïde affaiblie et redonne une symbiose dans l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien.

2.6.1 Hypothyroïdie périphérique :

L'instauration du traitement chez les personnes hypothyroïdiennes patentées est systématique, car il va permettre de diminuer directement la TSH en dessous de 10mUI/l et surtout les signes cliniques associés. Chez les personnes âgées, cette initiation se fera plus lentement (développée dans la prochaine partie). (Laboureau-Soares Barbosa et al, 2009)

La décision thérapeutique d'une hypothyroïdie fruste est encore à discuter. Certains médecins mettent en place directement un traitement avec une TSH comprise entre 4 et 10 mUI/l (seulement « 30 % des cliniciens prescrivent des hormones thyroïdiennes »). (Gauchez et al, 2016). Quelques conditions rentrent en compte dans la décision d'instaurer un traitement (Figure 12) :

- Une TSH supérieure à 10 mUI/l, le traitement est à mettre en place, car il est primordial d'éviter la conversion en hypothyroïdie avérée.
- Une TSH inférieure à 10 mUI/l sans anticorps anti-TPO, sans signes évocateurs et en l'absence de facteurs de risque cardio-vasculaire, seulement un contrôle de la TSH est à prévoir dans 6 mois puis tous les ans.
- Une TSH inférieure à 10 mUI/l avec des anticorps anti-TPO, des signes évocateurs ou des facteurs de risque cardio-vasculaire, l'initiation d'un traitement doit être discutée avec le patient.

Tout comme pour l'hypothyroïdie patente, chez les personnes âgées le rapport bénéfice-risque est pris en compte. (HAS, 2007)

D'autre part, chez la femme âgée, il est nécessaire de prendre en compte le risque ostéoporotique. Les HT stimulent la résorption osseuse. On peut instaurer chez ces patientes un traitement si des contrôles ostéodensitométriques sont suffisants et en limitant une augmentation de la posologie. (Vidal, 2017)

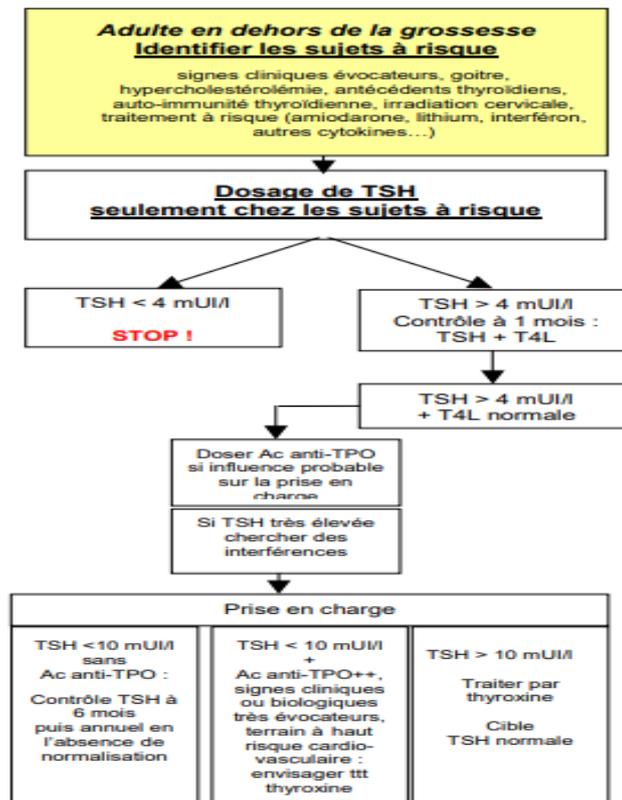


Figure 12. Décision thérapeutique d'hypothyroïdie fruste (HAS, 0207)

2.6.2 Hypothyroïdie centrale :

L'instauration du traitement, comme vu précédemment, doit se référencer au dosage de la T4 et la T3 libre. Avant, une supplémentation de la fonction corticotrope doit être appliquée pour éviter toute décompensation surrénalienne aiguë. (Laboureau-Soares Barbosa, 2009)

2.7 Cas particuliers :

2.7.1 Grossesse :

La prévalence de l'hypothyroïdie chez les femmes en âge de procréer est de 2 % dont seulement 0,3% sont déjà traitées avant la grossesse. L'apport en hormones thyroïdiennes s'accroît de 30 à 50 % pendant la grossesse pour stabiliser la TSH. En dehors des carences en iode, l'hypothyroïdie pendant la grossesse est surtout due à des thyroïdites chroniques auto-immunes. Lors de cette grossesse, on peut découvrir une forme fruste d'hypothyroïdie auto-immune asymptomatique. (Leclère et al, 2001)

2.7.1.1 Hormones thyroïdiennes lors de la grossesse :

Pendant la grossesse, une adaptation physiologique s'installe rapidement car dès le premier trimestre, le fœtus dépend de sa mère. Ainsi, une personne ayant une thyroïde anormale pendant sa grossesse peut devenir hypothyroïdienne. (Bournaud, Orgiazzi, 2003)

Les besoins en iode s'amplifient par différents changements physiologiques. Tout d'abord, la disponibilité de l'iode est réduite par le transfert de l'iode vers le fœtus (Figure 13) et par une augmentation de la clairance rénale de l'iode. Cette dernière accélère la dégradation des hormones thyroïdiennes.

Dès le début du premier trimestre de grossesse, les œstrogènes sont élevés provoquant une amplification des protéines de transport TBG qui peuvent transporter d'avantage d'hormones thyroïdiennes. Ainsi, la thyroïde doit majorer sa production en hormones thyroïdiennes. (Bournaud, Orgiazzi, 2003)

De plus, l'hCG (hormone chorionique gonadotrope humaine) est l'hormone produite par l'embryon lui-même puis par le trophoblaste (tissu du placenta) lors de la grossesse. Elle a une similitude structurale avec la TSH, se liant ainsi aux récepteurs de la thyroïdostimuline, entraînant une synthèse de la T4 donc une augmentation de la T4 libre. Au premier trimestre, la T4 libre augmente physiologiquement. L'hCG atteint un seuil au deuxième trimestre, abaissant la production d'HT mais augmente la TSH. (Wémeau et al, 2005)

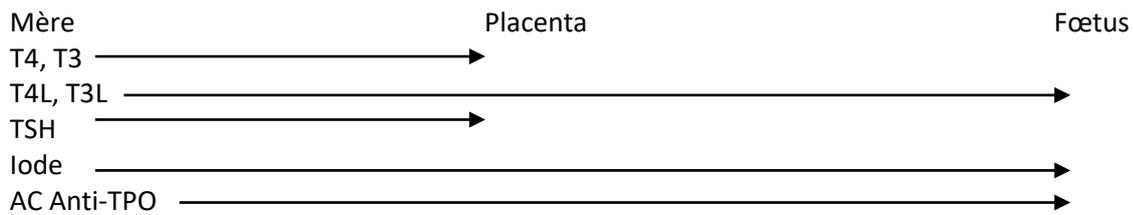


Figure 13. Passage transplacentaire des hormones thyroïdiennes.

2.7.1.2 Les complications :

Les conséquences de l'hypothyroïdie sur le fœtus sont une malformation congénitale à 20 % (Leclère et al, 2001) avec des risques psychomoteurs : Dysgénésie, erreur dans la biosynthèse des HT, altération du développement du cerveau. Cette hypothyroïdie peut être transitoire ou permanent.

Les conséquences d'une mère atteinte d'hypothyroïdie traitée ou non sont importantes. Chez la mère, une hypertension artérielle, des avortements prématurés, des prééclampsies, des fausses couches, des anémies, des hémorragies post-partum peuvent être déclarés si l'hypothyroïdie n'a pas été détectée. (Bournaud, Orgiazzi, 2003) C'est ainsi que le diagnostic a toute sa place pendant la période de grossesse.

2.7.1.3 Diagnostic :

Les femmes enceintes ont des difficultés à déterminer ces signes car ils ressemblent à ceux de la grossesse : constipation, fatigue, crampes musculaires, prise de poids etc.. Une bradycardie doit attirer l'attention. Un diagnostic est surtout nécessaire chez les femmes avec des antécédents familiaux ou personnels. Une palpation de la glande thyroïde est ainsi effectuée.

Le dépistage de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte doit être réalisé le plus précocement possible pour éviter les complications. Il est effectué chez la femme présentant des facteurs de risques thyroïdiens : un goitre, un contexte auto-immun, un contexte thyroïdien personnel ou familial (intervention chirurgicale sur la thyroïde, la présence anticorps antithyroïdiens et des antécédents de dysfonctionnement de la thyroïde). (ameli, 2020) Le diagnostic au cours de la grossesse fait appel au dosage de la TSH en priorité.

L'importance est de le corrélérer avec l'âge gestationnel de la mère. Une TSH supérieure à 2,5mUI/l au premier trimestre est anormale et 3 mUI/l pour le 2^{ème} et 3^{ème} trimestre. Un dosage un mois après est recommandé. Comme pour les personnes en dépistage, si le taux de TSH est augmenté alors on procède au dosage de la T4L. Elle peut être soit basse, on parle d'hypothyroïdie clinique ou soit normale par une hypothyroïdie infraclinique. Le traitement doit être mis en place. (Friess, 2014)

2.7.1.4 Traitement :

Il permet d'éviter les complications pour la mère comme pour le fœtus. Le traitement au cours de cette grossesse est l'administration de la lévothyroxine de façon rapide et précoce.

Ce traitement de référence doit être adapté en fonction du poids et des antécédents de la patiente. La posologie est d'environ 1,5 µg/kg/jour. La TSH doit être surveillée 30-40 jours après l'instauration du traitement puis toutes les 4 à 6 semaines. L'objectif est de maintenir une TSH inférieure à 2,5mUI/l tout au long de la grossesse. Après l'accouchement, le taux de la TSH redevient celui d'avant la grossesse.

La femme enceinte doit avant ou au début de la grossesse combler la carence en iode si nécessaire. L'OMS recommande 200 µg par jour d'apport en iode. (Wémeau et al, 2005)

2.7.1.5 Post-partum :

Il existe des thyroïdites du post-partum apparaissant dans les 6 à 8 mois qui suivent l'accouchement d'origine auto-immune (« effet rebond » de l'activité immunitaire) (Bournaud et Orgiazzi, 2003) Elles peuvent être franche ou infraclinique.

2.7.2 Nouveau-né et Enfant :

Le nouveau-né et l'enfant peuvent aussi être confrontés au problème de l'hypothyroïdie. Le développement normal du cerveau à cette période résulte d'un développement correct de l'axe hypothalamo-hypophysaire et thyroïdien.

L'hypothyroïdie congénitale, le plus souvent permanente, a pour prévalence de 1/3 500 nouveau-né. Elle est causée à 85 % par une dysgénésie thyroïdienne (malformation pendant

le développement embryonnaire) dont 80% d'ectopie (position anormale d'un organe) et 20% d'athyréose (absence de tissu thyroïdien). Les 15 % restants sont dus au trouble de l'hormonosynthèse. Ces troubles comportent des anomalies de la captation d'iodure, de l'organification, de la désiodation ou de la thyroglobuline. L'hypothyroïdie permanente centrale est le plus souvent rare.

La plupart des hypothyroïdies transitoires sont d'origine environnementale ou iatrogénique. Une carence en iode ou une surcharge d'iode peuvent être présente. L'application d'agents antiseptiques chez le nouveau-né, la femme enceinte ou allaitante peut la déclencher. (Carranza et al, 2006)

Depuis 1978 en France, un test de dépistage est recommandé à J3 de la naissance. (Santé publique France, 2015) Il prend en charge 5 maladies graves de l'enfant : l'hypothyroïdie congénitale, la phénylcétonurie (Une maladie génétique qui provoque un retard mental), l'hyperplasie congénitale des surrénales (Une maladie génétique produisant un dysfonctionnement des glandes surrénales), la drépanocytose (Une maladie génétique de l'hémoglobine), la mucoviscidose (Une maladie génétique entraînant des infections respiratoires sévères). (Ministère des solidarités et de la sante, 2020) Ce test de Guthrie consiste à prélever au dos de la main ou au niveau du talon du nouveau-né quelques gouttes de sang. Elles sont déposées sur du papier-filtre puis envoyées au laboratoire pour être analysées. (Bonnet-Serrano et al, 2019) Après le résultat positif du dépistage, le traitement est urgent : Lévothyroxine en gouttes par une dose initiale est élevée (8-12µg/kg/jour). Un suivi médical doit être effectué attentivement de moins de 3 mois la première année puis espacée à 6 mois. (Polak, 2006)

En 2020, des nouvelles lignes directrices ont été mise à jour par l'ENDO-ERN pour optimiser la détection, le diagnostic, le traitement et le suivi des enfants atteints d'hypothyroïdie congénitale, validées par l'ESE et l'ESPE. (FIRENDO, 2020) Il a été démontré qu'en donnant le traitement directement après la naissance du nouveau-né présentant une hypothyroïdie congénitale (Modigliani et al, 1998), son QI était moins bon, ce qui explique l'importance de traiter correctement la mère pendant la grossesse. De nombreuses répercussions intellectuelles s'installent pour le fœtus dans ce cas, tout comme le retard de croissance et la prise de poids. (Ladsous et Wémeau, 2010)

Jusqu'au terme, la TSH et la T4 augmentent progressivement. Chez le nouveau-né, il existe un pic néonatal de TSH pouvant atteindre jusqu'à 20 mUI/l à J2-3 puis une diminution pendant le premier mois de vie. (Bonnet-Serrano et la 2019)

2.7.3 Personnes âgées :

Les sujets âgés font face à une diminution de l'adaptation aux variations métaboliques. Les symptômes se confondent avec ceux du vieillissement. Des modifications de la structure de la thyroïde se révèlent avec l'âge : la diminution progressive du volume de la glande, un changement de la forme ou de la taille surtout lié à la formation de nodule. On peut ajouter une dilatation des follicules, des kyste colloïde etc.. Toute cette sensibilité épuise la production des hormones thyroïdiennes. De nombreuses variations fonctionnelles s'ajoutent : affaiblissement de la captation de l'iode, une diminution de la production de la thyroxine et de la T3, un ralentissement de la conversion de la T3 avec une augmentation de la production de la TSH.

Chez les sujets de plus de 60 ans, la prévalence augmente de 0,5-5 % pour la forme clinique et de 15-20 % pour l'hypothyroïdie infraclinique. Les étiologies prédominantes sont la maladie d'Hashimoto et la thyroïdite auto-immune atrophiante. Néanmoins, il ne faut pas oublier l'étiologie iatrogène (Wémeau, 2010). Le diagnostic doit s'effectuer le plus rapidement possible, car l'hypothyroïdie diminue les besoins en oxygène et masque les symptômes angineux. (Popelier, 1998) De ces symptômes observés, une consultation chez le cardiologue est nécessaire pour un examen par un électrocardiogramme et afin d'effectuer un bilan complet cardiaque. (Popelier, 1998)

Les patients âgés de plus de 55 ans ayant un taux de TSH compris entre 5 et 10 mUI/l, on observe le plus souvent une normalisation spontanée du dosage. Dans ce cas, il faut envisager une surveillance de quelques mois avant de débiter un traitement substitutif, d'autant plus que les anticorps antithyroïdiens sont négatifs. (Du Pasquier, 2004) De plus, l'étude TRUST explique que la lévothyroxine n'offrait aucun avantage sur le plan des

symptômes dans l'hypothyroïdie subclinique chez les personnes de plus de 65 ans. (HAS, 2019)

Avec l'âge, la TSH augmente progressivement physiologiquement et permet de maintenir le bon fonctionnement de la thyroïde. (Bonnet-Serrano et al, 2019)

2.8 Complications :

Une hypothyroïdie non diagnostiquée et non traitée peut devenir très dangereuse pour la personne. Comme vu précédemment, la thyroïde régule tout l'organisme. Une insuffisance affaiblit tous les organes avec le temps surtout si l'anomalie n'est pas traitée. Ainsi, une mort de l'individu peut être envisagée progressivement.

La complication principale est un risque cardiovasculaire. Des atteintes myocardiques sont constantes dans les formes évoluées touchant les fonctions systoliques et diastoliques, souvent réversibles. L'hypothyroïdie favorise la survenue de l'athéromatose, très fréquente, peu symptomatique et irréversible.

Le coma myxœdémateux est la complication la plus grave. Il est devenu rare aujourd'hui et est la conséquence d'une hypothyroïdie non traitée. On note une mortalité de 20 %. Une hypothyroïdie fruste sans suivi accroît le risque d'accidents cardiovasculaires (accident vasculaire, infarctus du myocarde etc.)

Chez l'enfant, une hypothyroïdie non soignée peut avoir de graves conséquences : Un retard mental irréversible et grave. On parle de crétinisme. Un retard de croissance est aussi en jeu : le nanisme. (Ladsous et Wémeau, 2010)

3 Prise en charge de l'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie engendre une altération de la qualité de vie. Le nombre de sujets traités par la lévothyroxine est de 2,9 millions en 2012. (HAS, 2019) Ainsi, l'objectif de ce traitement est de corriger les symptômes et d'aider les patients à gérer cette pathologie au quotidien.

3.1 Le traitement référent : Lévothyroxine

3.1.1 Moyens :

L'hormonothérapie substitutive thyroïdienne de référence est la lévothyroxine (L-T4). Elle reproduit à l'identique la T4 naturelle et se convertit en T3 au niveau des tissus cibles grâce aux désiodases. (Ladsous et Wémeau, 2010) Sa demi-vie (7 jours) est plus longue que celle de la T3 (environ 24 heures). La lévothyroxine est un médicament à index thérapeutique étroit, c'est-à-dire que toute variation de sa concentration sanguine dans l'organisme peut entraîner un échec thérapeutique ou des réactions indésirables. (Vidal, 2017)

La Lévothyroxine est disponible sous forme de comprimés et de gouttes. Elle peut être sous forme injectable, utilisée dans le cas d'un coma myxoédémateux ou chez les personnes avec des problèmes de la déglutition. La solution buvable est employée particulièrement chez le nouveau-né, le jeune enfant et les personnes présentant une difficulté à la déglutition. (Ladsous, Wémeau, 2010)

Les comprimés peuvent être broyés mais de « façon extemporanée » (OMEDIT Normandie, 2019). Les différentes spécialités de la lévothyroxine sont décrites sur le tableau suivant (Tableau 2) :

| Nom de la spécialité | Composition des excipients | Dosages et présentations disponibles | Date de mise à disposition |
|--|---|---|---|
| Levothyrox® Comprimé sécable Remboursable | Mannitol, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de Mg, acide citrique anhydre | 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg Boîtes de 30 et de 90 comprimés | Depuis mai 2017 Et mai 2019 pour les dosages 88 µg, 112 µg et 137 µg |
| L-Thyroxin Henning® Comprimé sécable Remboursable | Amidon de maïs prégélatinisé, amidon de maïs, cellulose microcristalline, carbonate de sodium anhydre, thiosulphate disodique, silice colloïdale, huile de ricin hydrogénée | 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg Boîtes de 30 et de 100 comprimés | Depuis mi-octobre 2017 |
| Euthyrox® Comprimé sécable Remboursable | Croscarmellose sodique, gélatine, lactose monohydraté, stéarate de Mg, amidon de maïs | 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg Boîtes de 100 comprimés | En quantité limitée et temporairement depuis le 2 octobre 2017 |
| Thyroxifix® Comprimé Remboursable | Cellulose en poudre, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium | 25, 50, 75, 100 µg 13, 62, 88, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg Boîtes de 30 et de 100 comprimés | Depuis décembre 2017 et juin 2020 pour 88 µg, 112 µg et 137 µg |
| Tcaps® Capsule molle Non remboursable | Gélatine, glycérol, eau purifiée | 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg Boîte de 30 capsules | Depuis mi-avril 2018 |
| TSoludose® Solution buvable en récipient unidosé Non remboursable | Glycérol | 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg / dose Boîte de 30 récipients unidoses | Depuis septembre 2019 |
| L-Thyroxine Serb® Solution buvable en goutte Remboursable | Alcool éthylique, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, propylène glycol | 150 µg / ml (soit 5 µg / goutte) Flacon de 15 ml (450 gouttes) Conservation au réfrigérateur | Depuis 2008 |

Tableau 2. Les médicaments à base de lévothyroxine disponible en France.

(Ministère des solidarités et de la santé, 2020)

3.1.2 Modalités :

3.1.2.1 Moment de prise :

La prise de cette molécule est journalière. Il est préférable de la prendre lorsque le système digestif est vide, étant donné que l'absorption intestinale de la T4 est de 50-70%. Une prise à jeun c'est-à-dire 30 minutes avant le petit-déjeuner ou 2 heures après le dîner

avec un grand verre d'eau est recommandée. L'absorption le matin ou le soir n'a aucune différence car elle possède une longue demi-vie. (Vidal, 2017)

En cas d'oubli, une double dose ne doit pas être prise le lendemain car un risque de surdosage peut être vite observé. Une dose manquée n'est pas dangereuse. Le traitement est à vie dans la plupart des cas, sauf pour les hypothyroïdies iatrogènes. Dans ce cas, il est conseillé de créer un petit rituel pour l'absorption de cette molécule.

La lévothyroxine sous forme de gouttes doit être prise de la même façon que le comprimé. En revanche, elle ne doit pas être mise dans un biberon, car l'enfant ne le consomme pas toujours dans sa totalité. Par ailleurs en cas de vomissement, une nouvelle dose doit être administrée dans l'heure qui suit la prise. (Carranza et al, 2006)

3.1.2.2 Initiation du traitement :

Le dosage est très important et variable selon les individus. Il varie par rapport à l'absorption au niveau du système digestif, selon l'âge et l'étiologie. Le schéma général de la prise en charge thérapeutique est d'environ 1,7 µg/kg/j malgré une inter-individualité. Au début du traitement, une personne jeune, sans pathologie, commence avec 25 µg ou 50 µg par jour de la lévothyroxine. Cette dose sera augmentée progressivement par paliers de 25 µg à 50 µg toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la dose euthyroïdienne clinique et biologique (Vidal, 2017). Il est primordial, avant toute instauration, de vérifier que toutes les pathologies adjacentes soient bien traitées et surtout bien stabilisées.

Chez les personnes âgées, la posologie se situe aux alentours de 1,3 µg /kg/jour. Le traitement doit être augmenté très progressivement en cas d'antécédents cardiaques ou d'une insuffisance coronarienne. La posologie initiale est de 12,5 à 25 µg, puis toutes les 2 à 3 semaines selon les signes cliniques, la dose augmente par paliers de 12,5 à 25 µg. (Vidal, 2017). Par ailleurs, un bilan cardiaque minutieux doit être réalisé avant l'instauration de l'hormonothérapie. Ce bilan vérifie l'effet bénéfique/risque. Une échographie, voire un électrocardiogramme (ECG), doit être établi. Une augmentation progressive du dosage de la lévothyroxine est très importante car elle augmente l'effet coronarien si celle-ci est donnée trop rapidement. Des décès par infarctus du myocarde ont été rapportés par une initiation de traitement trop rapide. Néanmoins, les signes cardiaques peuvent quant à eux, s'effacer

avec le traitement. (Modigliani et al, 1998) Le cardiologue ajuste le traitement cardiaque par des β -bloquants, des inhibiteurs calciques ou des vasodilatateurs coronariens pour prévenir le risque cardiaque et les crises d'angor. (Modigliani et al, 1998)

La lévothyroxine a besoin d'être augmenté chez la femme enceinte hypothyroïdienne, car la concentration plasmatique de TBG est augmentée sous l'effet des œstrogènes qui entraînent une fixation accrue de la lévothyroxine. (Vidal, 2017)

Chez les femmes ménopausées avec un risque élevé d'ostéoporose, le traitement hormonal de substitution à dose supra physiologique doit être évité. La fonction thyroïdienne est à surveillée. (Vidal, 2017)

Le nouveau-né doit commencer le traitement dès le résultat du test de Guthrie, car chaque jour de retard diminue rapidement son QI. Ce test consiste à prélever une goutte de sang au niveau du talon ou du dos de la main du nouveau-né. La thérapie de choix est la lévothyroxine en gouttes (1 goutte correspond à 5 μg de lévothyroxine) du fait que ses gouttes ont une meilleure biodisponibilité. Après les résultats, pendant les deux premières semaines de vie du nouveau-né, la dose initiale doit être élevée (8-12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$). En revanche, une diminution de la dose s'applique après ces vingt premiers jours. La première vérification biologique s'effectue seulement 2 semaines après l'instauration du traitement. (Carranza et al, 2006)

Pour l'hypothyroïdie acquise chez l'enfant, l'ajustement de la posologie s'effectue à partir de la TSH. La dose est plus faible pour faciliter la croissance osseuse et avoir une maturation optimale. L'apparence corporelle est vite changée après l'instauration du traitement. (Carranza et al, 2006)

3.1.2.3 Adaptation posologie :

Le dosage de la TSH s'effectue 6 à 8 semaines après le début du traitement, c'est à ce moment-là que la TSH se stabilise. Ensuite, un contrôle tous les 6 mois est nécessaire, jusqu'à avoir un suivi annuel permettant seulement de vérifier l'efficacité du traitement. (Vidal, 2017) Néanmoins, si des symptômes de surdosage/sous-dosage ou certaines

circonstances (grossesse, certains médicaments, pathologie digestive, ou tout simplement le changement de saison) apparaissent, un suivi sera remis en place. (Lepage, 2014)

Toutefois, les symptômes ont une importance aussi dans l'adaptation du traitement. (Meier, 2003). Ils peuvent mettre plus longtemps à disparaître par rapport à la normalisation de la TSH. Après 6 mois sans amélioration des symptômes, le dosage doit être changé ou la lévothyroxine doit être incorporée à la T3 (Euthyral®). Ces symptômes présents ne reflètent pas cette pathologie. (Vidal, 2017)

Le bon équilibre peut être long à établir en fonction de la sensibilité des personnes. C'est pourquoi les médecins préfèrent adapter le traitement par paliers, car la lévothyroxine provoque une augmentation de la consommation tissulaire d'oxygène, du métabolisme de base et du rythme cardiaque. (HAS, 2019)

Lors d'une adaptation de dosage, le palier doit impérativement être fait sur plusieurs semaines. Prenons l'exemple du passage de la lévothyroxine 50 µg à 75 µg. Il faut d'abord augmenter de 50 µg à 62.5 µg : équivalent d'un comprimé de 50 µg et d'un demi de 25 µg. Le passage du dosage 75 µg se réalise 2 à 3 semaines après. Ainsi, le risque de surdosage peut être évité. (Lepage, 2014)

En cas d'hypothyroïdie lié au médicament, le plus souvent l'arrêt de celui-ci permet de restaurer l'euthyroïdie car elle correspond à une hypothyroïdie réversible. Tout comme l'hypothyroïdie transitoire (comme post-partum), le traitement ne sera pas à vie. (Vidal, 2017)

3.1.2.4 Surveillance :

La surveillance pour l'hypothyroïdie primaire est très importante car elle permet d'éviter le surdosage ou le sous-dosage. Elle correspond surtout à la vérification des signes cliniques et à la réalisation du dosage de la TSH. Elle est dosée au minimum 6 semaines après la modification d'une posologie. Cette surveillance est primordiale lors d'un changement de traitement qui peut interférer avec la TSH. (Ladsous, Wémeau, 2010) Un contrôle tous les 6 mois, voire tous les ans, suffit pour surveiller la stabilité du traitement. (Wémeau, 2010)

Chez les insuffisances hypophysaires, seul le dosage de la T4 est nécessaire. (Vidal, 2017)

3.1.3 Caractéristiques :

3.1.3.1 Effets indésirables :

Les effets indésirables peuvent être évités si le traitement a été bien instauré (Vidal, 2017):

- Aggravations de cardiopathies : angor, troubles du rythme, insuffisance cardiaque etc..
- Signes d'hyperthyroïdie : tachycardie, tremblements, trouble du rythme cardiaque, insomnie, excitabilité, élévation de la température, amaigrissement rapide, diarrhée etc..
- Chez l'enfant, une hypercalciurie.
- Des réactions d'hypersensibilité aux excipients, à la substance active : urticaire, prurit, dyspnée, éruption cutanée, érythème etc..

Ces symptômes doivent être portés à la connaissance des patients pour qu'ils puissent les reconnaître directement. La sensibilisation des patients pour qu'ils alertent le médecin ou le pharmacien lorsque ces symptômes apparaissent est importante.

3.1.3.2 Les interactions médicamenteuses avec Lévothyroxine :

Ce traitement ne fait pas lieu de contre-indication avec d'autres médicaments. Cela étant, des précautions d'emploi sont à prendre en compte. Certains médicaments diminuent l'absorption digestive de la lévothyroxine. Ils sont à prendre à deux ou trois heures d'intervalle avec cette molécule (Vidal, 2017). Il est conseillé de prendre la lévothyroxine au réveil et ces traitements au déjeuner ou au dîner. (Gerson et al, 2017) :

- Résines échangeuses d'ions (cholestyramine, kayexalate...), Sévélamer (Renvela®), sucralfate (Keal gé), agents topiques gastro-intestinaux, antiacides (sels d'aluminium : Maalox®, phosphalugel®) et adsorbants
- Les sels de fer (Tardyféron®...), de calcium, par voie orale
- Orlistat (Xenical®) (Vidal, 2017)

D'autres médicaments interagissent au niveau du métabolisme. Les inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir (indinavir, lopinavir...) abaissent l'efficacité de cette lévothyroxine par stimulation de leur métabolisme hépatique. Les inducteurs enzymatiques tels que la carbamazépine (Tégréto®), le phénobarbital (Gardéna®), la phénytoïne (Di-

hydantoines (Lamictal®) et la rifampicine (Rifadine®) augmentent le catabolisme des hormones thyroïdiennes. Une adaptation des doses doit être envisagée. (Vidal, 2017)

Quant aux œstrogènes de substitution, ils amplifient les TBG, rendant indisponible la fraction libre des hormones thyroïdiennes car elles se lient au TBG ou augmentent le taux de TSH. En cas d'hypothyroïdie, une augmentation de la synthèse de la thyroxine ne compense pas la décroissance de la fraction libre. Une surveillance clinique et biologique est à effectuer. Une adaptation éventuelle de la posologie de ces hormones thyroïdiennes chez les femmes ménopausées prenant des œstrogènes peut être envisagée. Une hypothyroïdie clinique peut vite apparaître, tout comme avec la chloroquine/proguanil. (Vidal, 2017)

Une personne sous anti-vitamine K (AVK) (Coumadine®, Préviscan®) doit impérativement vérifier son INR car la lévothyroxine potentialise les AVK. Par conséquent, une surveillance au début du traitement ou d'un changement de dosage doit être envisagée. (Vidal, 2017)

Une surveillance de la glycémie doit être renforcée chez les diabétiques car les hormones thyroïdiennes sont hyperglycémiantes. (Gervais et al, 2017)

L'amiodarone est un anti-arythmique III, l'un des plus puissants permettant le contrôle du rythme cardiaque. Il contient 75 mg d'iode pour un comprimé. Sur le plan thyroïdien, il freine la désiodation enzymatique de T4 en T3 par inactivation de l'activité de la 5'-désiodase. La TSH s'accroît rapidement (24-48 heures après la première administration). Ce traitement induit une hypothyroïdie 2 à 4 fois supérieure à l'hyperthyroïdie. Elle survient chez les personnes avec une thyroïde normale, mais plus spécifiquement chez les sujets avec des problèmes de thyroïde. Cette hypothyroïdie induite apparaît 6 à 12 mois après le début du traitement. (Brescia et al, 2014) Un traitement de substitution doit être mis en place pour normaliser la TSH surtout si l'amiodarone ne peut pas être interrompu. De ce fait, il est important d'avoir un suivi biologique et clinique pendant l'instauration de ces traitements mais surtout après leur arrêt (6 mois à 1an). (Brescia et al, 2014) (Kibirige et al, 2013)

Le Lithium est un médicament normothymique pour les troubles bipolaires ou en cas de dépression sévère. Il a des effets inhibiteurs sur la fonction thyroïdienne : il ralentit la synthèse et la libération de ces hormones. Ce médicament agit aussi sur la désiodation périphérique de la T4. Il peut provoquer le développement d'un goitre et favoriser l'hypothyroïdie. (Kibirige et al, 2013) Le dosage de la TSH doit être vérifié tous les 6 mois pendant ce traitement mais aussi lors de l'arrêt de celui-ci avec une surveillance clinique. Une hypothyroïdie induite peut apparaître, ainsi un traitement peut être envisagé. (Gerson et al, 2017)

Seul le médecin a le droit de mesurer le rapport bénéfice/risque, par conséquent lui seul peut juger de la poursuite ou non du traitement. En revanche, à tout moment, le pharmacien peut contacter le médecin si des informations sur le patient, des interactions n'ont pas été mentionnées.

3.2 Les Conseils à l'officine :

3.2.1 Le rôle du pharmacien :

Le pharmacien est le dernier maillon du circuit. Il a son rôle à jouer dans la prise en charge de l'hypothyroïdie. Il doit installer une relation de confiance avec le patient. Celui-ci aura plus de facilité à se confier, et donnera plus d'informations sur son observance. Cette dernière met en lien le comportement du patient vis-à-vis de son traitement, mais aussi des conditions de vie qu'apporte cette pathologie (suivi médical, règles hygiéno-diététiques, etc.)

Le pharmacien rassure et soutient le patient face à ses difficultés de compréhension ou ses inquiétudes. Comme nous l'avons vu précédemment, le traitement met au minimum 15 jours avant que le patient ressente des bienfaits. De plus, atteindre l'objectif du dosage prend un certain temps. De ce fait, le pharmacien a toute son importance. Pendant cette période d'attente, les symptômes sont toujours présents. De par ses connaissances, le pharmacien peut apporter des conseils associés visant à soulager le patient. Ainsi, celui-ci ne se sent pas abandonné pendant cette étape difficile.

Le patient doit avoir des connaissances sur sa pathologie et son traitement pour pouvoir mieux appréhender sa maladie et éviter l'inobservance. Le pharmacien doit se charger d'apporter toutes les informations nécessaires et de s'assurer du suivi du patient.

L'affaire de la nouvelle formule du Levothyrox[®], nous a permis de déceler quelques failles sur l'importance de la communication et l'information. En effet, en mars 2017, cette nouvelle formule s'est commercialisée, normalement, avec la communication nécessaire (information par ANSM des professionnels de santé et deux associations de patients) (Haroche, 2017). Les médecins avaient pour recommandation d'établir une surveillance de la TSH au bout de 6 à 8 semaines pour les femmes enceintes, les enfants, les personnes âgées, les personnes cardiovasculaires et les personnes à cancer thyroïdien.

Cette nouvelle formule permet une meilleure stabilité du principe actif car, dans l'ancienne formule, la substance active pouvait varier dans le temps et selon le lot de fabrication. Le changement du lactose (excipient à effet notoire) par le mannitol et l'acide citrique est bio-équivalent (Haroche, 2017). Néanmoins, ce médicament est à marge thérapeutique étroite, une petite variation suffit à générer un déséquilibre (Haroche, 2017). Cette évolution était suivie directement par un signalement d'effets secondaires des patients. Dans cette idée, une demande a été effectuée, afin que les patients dont les symptômes persistent avec la nouvelle formule, puissent revenir sur l'ancienne. Cette demande est acceptée jusqu'en fin 2021 pour l'heure. Or, après cette date, les professionnels de santé devront trouver une alternative. (Ministère des solidarités et de la santé, 2020).

Un vrai problème de communication et d'information est au centre de cette polémique. Une explication de ce changement et un contrôle systématique au bout de 6 semaines de la TSH auraient été plus approprié pour ces 2,9 millions de patients hypothyroïdiens.

La vigilance est importante auprès des patients diagnostiqués depuis quelques années, car ils peuvent être moins assidus, de ce fait une inobservance s'installe. Le pharmacien, pendant son interrogatoire au comptoir, doit déceler cette anomalie, d'où l'importance de toujours entretenir un échange permanent avec des patients habitués à leur traitement depuis de nombreuses années. (Académie nationale de Pharmacie, 2015)

De plus, les interactions médicamenteuses sont à dépister, car il y a un risque majeur, tant pour l'efficacité du traitement que pour le patient lui-même. Les connaissances du pharmacien sont suffisantes pour pouvoir déceler ces interactions. Néanmoins, un support écrit pour l'ensemble de l'équipe permet de maintenir cette compétence.

Le mésusage du médicament peut être une éventualité. Lors de la délivrance, le pharmacien doit être capable de le détecter. Néanmoins, une vigilance des médecins a permis de diminuer cette éventualité. (ANSM, 2013)

Un arbre décisionnel de la prise en charge à l'officine de l'hypothyroïdie permet d'orienter notre conseil, tout en repérant l'inobservance de l'individu.

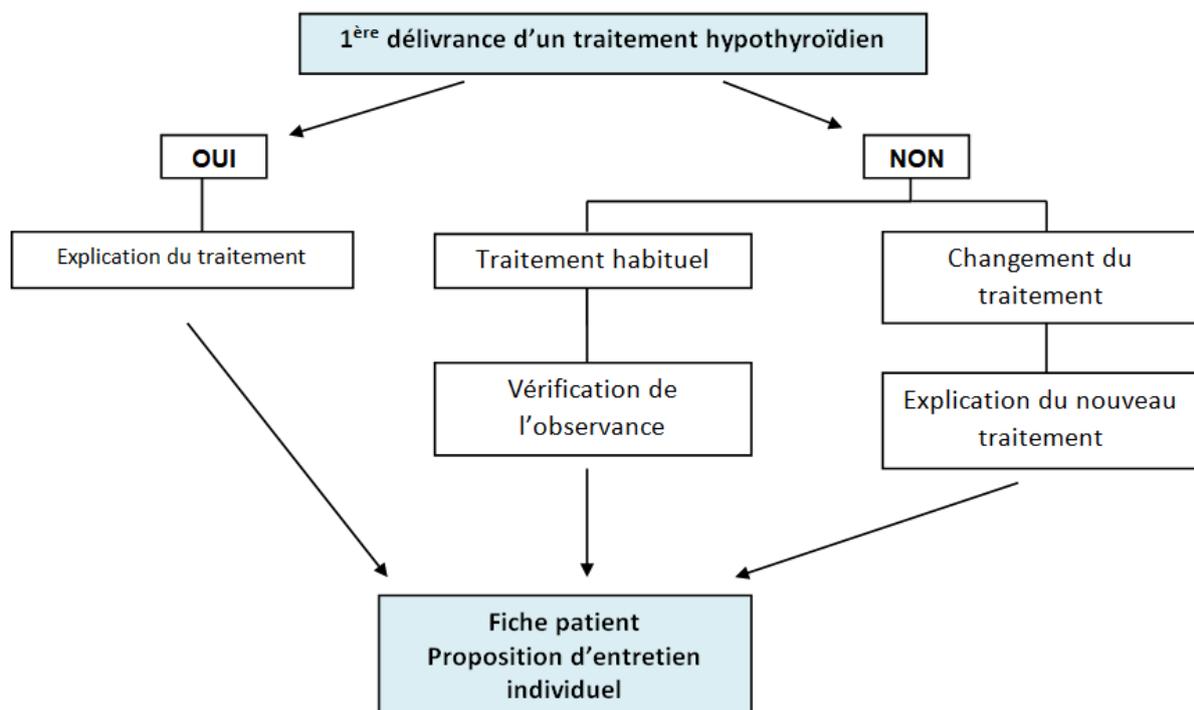


Figure 14. Arbre décisionnel. Décision spécifique de la délivrance du traitement hypothyroïdien

La première délivrance du traitement hypothyroïdien est une étape importante pour le patient car, après cela, il se retrouve seul face à sa pathologie et le traitement qui l'accompagne. En sortant de l'officine, le patient doit être capable de connaître les premières informations nécessaires au bon suivi de son traitement (mode d'administration, oubli, délai d'action, effets indésirables, signes de surdosage, interactions, etc.). Ainsi, le pharmacien doit rester clair, précis et très convainquant dans son discours. Le patient ne peut en aucun cas retenir toutes les informations, de ce fait une fiche devrait lui être donnée à la fin de cet échange. (Annexe 3) De plus, le professionnel de santé pourrait proposer un entretien individuel pour aider le patient à connaître au mieux cette pathologie et son traitement.

Certains patients peuvent avoir des changements dans leur traitement (nouvelles spécialités ou nouveau dosage). Le professionnel de santé doit donner des informations sur ce changement. Avant le départ du patient, la fiche patient devra être donnée. Le pharmacien ou ses collègues pourront proposer un entretien individuel aux patients pour les aider à une meilleure observance.

Un traitement à vie signifie une observance fragile sur du long terme. Le professionnel de santé a un rôle majeur à chaque échange avec le patient. Il doit évaluer l'observance à l'égard du traitement. Au comptoir, certaines questions permettent d'analyser rapidement l'inobservance du traitement : « A quel moment prenez-vous votre traitement ? », « A quelle fréquence oubliez-vous votre médicament ? », « Vous sentez-vous bien en ce moment ? », « Prenez-vous d'autres médicaments à côté ? », etc. Un entretien individuel est à privilégier en cas de détection de cette mauvaise observance.

Il est primordial d'avoir un échange avec le patient à chacun de ses passages.

3.2.2 Mesures hygiéno-diététiques :

3.2.2.1 L'alimentation :

3.2.2.1.1 Une alimentation équilibrée :

L'essentiel dans la prise en charge est une alimentation équilibrée et variée. Elle passe par une consommation de fibres, c'est-à-dire d'avantage de légumes et de fruits, tout en privilégiant ceux de saisons et les produits frais. Un apport de 5 fruits et légumes par jour est recommandé (une portion correspondant à une poignée de la main). Elle améliore aussi le transit et évite ainsi la constipation. Le repas doit s'effectuer dans le calme pour empêcher le stress, et être accompagné d'une mastication lente. (Müller et Beck, 2019)

Une personne hypothyroïdienne ne doit pas avoir de carence alimentaire, c'est pourquoi elle doit absorber aussi des apports protéiques comprenant des acides aminés essentiels. Une consommation par jour est recommandée. Prenant en compte que l'hypothyroïdie peut être liée à une athéromatose, une alimentation pauvre en graisse est donc fortement préconisée. On doit privilégier les apports à index glycémique bas : féculents, légumes, céréales, oléagineux (cacahuète, noix, etc.). Un index glycémique haut augmente le risque de surpoids en sollicitant la sécrétion d'insuline. (Müller et Beck, 2019)

Les acides gras insaturés dans les graisses végétales (huile de pépin, l'huile d'olive, huile de noix) sont à consommer davantage par rapport aux acides gras saturés (viande, charcuterie, poisson, etc.). (Müller et Beck, 2019)

3.2.2.1.2 Des apports spécifiques :

La thyroïde a besoin de plusieurs nutriments et d'oligo-éléments pour fonctionner correctement. Ils permettent d'aider la synthèse des hormones thyroïdiennes (tyrosine, iode, fer, zinc, sélénium, vitamine A, etc.). Certains aident la T4 à se convertir en T3 (fer, zinc, vitamine A, sélénium et magnésium).

Un tiers de la population mondiale a une déficience au niveau d'un ou plusieurs micronutriments (carence en iode, fer, vitamine A et folates). (O'Kane et al, 2018)

3.2.2.1.2.1 La tyrosine :

La tyrosine, précurseur direct des hormones thyroïdiennes, est un acide aminé trouvé dans l'alimentation (la volaille, les œufs, les produits laitiers, les amandes, l'avocat, la banane et les graines de courge ou de sésame) ou fabriqué à partir de la phénylalanine, un acide aminé essentiel. (Müller et Beck, 2019)

3.2.2.1.2.2 L'iode :

L'iode est un oligo-élément retrouvé principalement dans les produits de la mer (poissons, fruits de mer, algues). L'étude SU.VI.MAX confirme un déficit modéré à léger fréquent de l'iode chez les hypothyroïdiens. (Estaquio, 2009) En 1952, la France avec l'aide de l'OMS autorise la supplémentation d'iode dans le sel alimentaire pour éviter sa carence, ce qui a permis de diminuer fortement l'apparition de goitre. (Mulot, 2019) Le sel de table iodé représente 1860µg/100g contre 1,8 µg/100g pour du sel non iodé. (ANSES, 2019). Les légumes, quant à eux, ont une bonne teneur en iode, celle-ci est plus élevée auprès de la mer ou les océans (Müller et Beck, 2019).

La référence nutritionnelle pour la population à partir de 10 ans est de 150µg/j (ANSES, 2019). L'iode ne doit pas être pris ni en excès, ni insuffisamment. Les recommandations sont deux portions de poisson (111 µg/100g) par semaine. (Figure 15) Les produits laitiers et le lait sont des vecteurs important d'iode (trois portions par jour). (AFSSA, 2005) Les algues contiennent une quantité élevée d'iode (Figure 15). Or, leurs consommations à travers la cuisine japonaise ont augmenté, impliquant 20% de la population française qui en consomme régulièrement (> une fois par mois). (Le bras et al, 2014) Il existe des algues ne contenant pas d'iode comme la spiruline car celle-ci ne provient pas de la mer. Elle est pour autant très intéressante par sa teneur en protéines (50-70%) et possède aussi des propriétés détoxifiantes. (Müller et Beck, 2019)

| Groupes d'aliments | Iode (µg) |
|--|-----------|
| Mollusques, Crustacés | 183 |
| Poissons (marins) | 111 |
| Poissons (eau douce) | 4 |
| Oeufs | 48 |
| Lait | 15 |
| Produits laitiers frais | 18 |
| Fromages | 26 |
| Viandes | 5 |
| Volailles | 2,5 |
| Charcuterie | 13,8 |
| Céréales | 7 |
| Pain | 7 |
| Légumineuses | 4 |
| Légumes verts | 1,4 |
| Pomme de terre | 2 |
| Fruits | 1,3 |
| Fruits secs | 2,7 |
| Eaux de boisson (dont minérales) | 1,5 |
| Matières grasses (huiles, beurre) | 2,9 |
| Sucre (saccharose) | traces |
| Sel de table enrichi en iode (sel fin)* | 12 |
| Sel de cuisine enrichi en iode (gros sel)* | 10 |
| Sel de table ou de cuisine* | < 1 |
| Algues (µg/g frais) | 45 |
| Algues (µg/g m.s.) | 320 |

*concentrations exprimées en µg/g de sel

Figure 15. Concentration en iode dans les principaux groupes d'aliments consommés en France (moyenne en µg/100g) (AFSSA, 2005)

3.2.2.1.2.3 Le sélénium :

Le sélénium est un cofacteur de la 5'-désiodase (l'enzyme de la conversion de la T4 en T3). On privilégie la viande, le poisson, les huîtres, les œufs et les céréales. Mais l'élément le plus riche en sélénium est la noix de brésil avec deux à trois par jour car une consommation supérieure peut devenir toxique.

Chez un tiers des patients atteints d'hypothyroïdie subclinique, la supplémentation en sélénium permet de restaurer l'euthyroïdie. (Pirola et al, 2016). Elle diminue les anticorps anti-TPO chez les personnes atteintes de la maladie d'Hashimoto et les femmes enceintes comportant ces anticorps. Le sélénium améliore la morphologie thyroïdienne et l'hypothyroïdie définitive. (Drutel et Archambeaud, 2013) La carence en sélénium amplifie le déficit en iode. (Berger et Roussel, 2017)

3.2.2.1.2.4 Le fer :

Oligo-élément essentiel, le fer évite l'anémie, ainsi que la fatigue. Sa carence réduit l'activité de la peroxydase thyroïdienne, provoque un ralentissement de la conversion de la T4 en T3 et de la circulation de ces hormones dans les tissus périphériques. (O'kane et al, 2018) Le fer héminique est mieux assimilé (viande rouge et abats) que le fer non héminique (lentilles, haricots secs, etc.). (Müller et Beck, 2019)

3.2.2.1.2.5 Le zinc :

Une hypothyroïdie peut provoquer une carence en zinc en diminuant la concentration des hormones thyroïdiennes. Le zinc est apporté par de la viande rouge, la volaille, les huîtres, les crustacées. (Müller et Beck, 2019)

3.2.2.1.2.6 Le magnésium, le manganèse et le calcium :

Le magnésium est le minéral le plus connu, participant à la conversion de la T4 en T3. Malheureusement, il est mal assimilé malgré l'association avec la vitamine B6. Il faut consommer du chocolat, des amandes, des noix de cajou, des céréales complètes, des lentilles pour l'apporter à l'organisme. Notons également que le calcium présent dans les légumes (épinard, choux, haricots verts, etc.) est mieux assimilé par rapport aux produits laitiers. La synthèse des hormones thyroïdiennes met en œuvre du manganèse : les noix et noisettes, les moules ou légumes. (Müller et Beck, 2019)

3.2.2.1.2.7 Les vitamines :

Les vitamines sont fondamentales dans le bon fonctionnement de la thyroïde. Elles sont toutes apportées par l'alimentation. On retrouve les vitamines A dans l'huile de foie de poissons, les huîtres, le beurre et le jaune d'œuf. Elles peuvent aussi être apportées à partir du bêta-carotène (patate douce, carotte, épinard, mangue). Il existe de nombreuses vitamines B contenues dans les anchois, les huîtres, le saumon, etc. (Müller et Beck, 2019)

Les vitamines D augmentent les concentrations de calcium et de phosphore dans le sang. Elles sont aussi impliquées dans la régulation hormonale, la différenciation des cellules du système immunitaire et également de certaines cellules cutanées. (ANSES, 2021). Au niveau de la thyroïde, cette vitamine permet aux hormones thyroïdiennes de pénétrer dans la cellule de cette glande. Elle est apportée par l'alimentation (poissons gras, chocolat noir,

abats, œufs ect.) ou produite à partir d'un dérivé du cholestérol sous l'action des rayons UV du soleil. (ANSES, 2021) D'après une étude, il existe une corrélation entre l'hypothyroïdie auto-immune et une carence de la vitamine B12 ainsi qu'en vitamine D. (Aktas, 2020). Les vitamines E intervient dans la synthèse des HT et dans la conversion de la T4 en T3. Elles sont liposolubles, un apport journalier est nécessaire par des oléagineux, des huiles végétales, des œufs, des céréales complètes, des germes de blé. (Müller et Beck, 2019)

3.2.2.1.3 Aliments à proscrire :

De nombreux aliments, nommés goitrogènes, contiennent des thiocyanates pouvant provoquer un goitre : les choux, les navets, les feuilles et graine de moutarde, le colza, les épinards, les navets, les radis, le maïs, les pêches, les cacahuètes, la patate douce et le soja sont aussi à éviter. Ils empêchent la fixation de l'iode par blocage de la TPO lors d'une consommation excessive. Ils peuvent exacerber les effets de la carence en iode. Dans une alimentation variée, ces aliments peuvent être consommés de façon raisonnable (2 à 3 fois par semaine) car ils sont nécessaires à la synthèse de la T4. (Müller et Beck, 2019)

Le soja contient des isoflavones qui altèrent ainsi la fonction de la glande thyroïdienne surtout chez les patients carencés en iode par la diminution de l'absorption intestinale. Une étude démontre que chez les femmes, une augmentation de la TSH s'observe lors d'une forte consommation de soja. De ce fait, les aliments riches en soja doivent être consommés avec modération : lait de soja, fromage de soja, sauce de soja, protéine de soja, etc. (Tonstad et al, 2016).

3.2.2.2 Foie et intestin :

Afin d'optimiser le bon fonctionnement de la thyroïde dans le cadre d'une prise en charge de l'hypothyroïdie, il est important de porter la plus grande attention au bien-être du foie et de l'intestin. De plus, une corrélation entre le microbiote et la thyroïde est étudiée, l'axe thyroïdien-intestin. Une dysbiose est souvent découverte dans les troubles thyroïdiens. Cet axe modifie « la réponse immunitaire en favorisant l'inflammation et en réduisant la tolérance immunitaire, en endommageant la membrane intestinale ». « Il peut avoir un impact direct sur les niveaux d'hormones thyroïdiennes grâce à sa propre activité désiodase et à l'inhibition de la TSH ». (Knezevic, 2020) La dysbiose influe aussi sur l'absorption des

minéraux (fer, iode, sélénium, zinc) étant indispensable pour la thyroïde. Ainsi, il est conseillé de faire des cures de probiotiques pour améliorer la fonction de cette glande en réduisant les fluctuations hormonales sériques, notamment Smebiocta®, lactibiane®, fortébiotic® etc. (Knezevic, 2020) Néanmoins, seules des études sur des modèles animaux ont été effectuées. (Knezevic, 2020).

3.2.2.3 Activité physique :

L'activité physique est bénéfique pour la santé. Elle permet de prévenir certaines pathologies chroniques (diabète, maladies cardiovasculaires, obésité, etc.). Elle améliore aussi les fonctions cognitives, la qualité de vie, prévient les risques de démence et de dépression etc. L'activité physique n'a pas besoin d'être intense pour observer des effets favorables sur la santé. Les femmes hypothyroïdiennes subcliniques ont une performance physique réduite comparées aux personnes saines. Il est prouvé que certains symptômes (l'athéromatose, la bradycardie, la prise de poids, la dépression, etc.) entraînent une sédentarité. (Tanriverdi et al, 2019)

Il est recommandé de pratiquer une activité physique modérée (marche rapide, vélo, etc.) au-delà de 30 minutes, tous les jours de la semaine, et si besoin de manière fractionnée. Il faut alterner loisir et geste quotidien (utiliser les escaliers, pratiquer la marche à pied dès que possible), en prenant en considération les obstacles de chacun (comorbidité, faible capacité physique, personnalité du patient, etc.). La lutte contre la sédentarité et l'encouragement au mouvement sont la clé d'une amélioration de l'état de santé. (Simon et Chabrier, 2005)

3.2.2.4 Conseils associés de quelques symptômes de l'hypothyroïdie :

Dans l'attente d'une instauration de traitement ou d'un changement de dosage, le patient peut se voir être conseillé par le pharmacien sur la gestion des symptômes suivants :

3.2.2.4.1 Constipation :

La constipation est organique lorsqu'elle est due à l'hypothyroïdie. Le problème se résout après régularisation du taux des HT par une prise en charge thérapeutique. Dans l'attente d'une efficacité de cette thérapie, un traitement symptomatique de la constipation peut être envisagé.

La constipation se définit par une insatisfaction de la défécation par des selles peu fréquentes, d'une difficulté pour l'exonérer, ou l'association des deux. Ce problème d'exonération fait référence à l'effort de poussée, la sensation d'une gêne, l'émission de selles dures ou un temps anormal pour l'exonération. La constipation se traduit par une diminution de la fréquence des selles à moins de 3 par semaine. (Lévy et Piche, 2011)

Elle peut provoquer une stase fécale provoquant un fécalome, c'est-à-dire un amas de selles déshydratées accumulées dans le rectum. (Zeitoun et Lacaine, 2003)

Au comptoir, une personne hypothyroïdienne venant pour un problème de constipation doit revoir son médecin. Le traitement n'est plus approprié. Une vérification de la TSH doit être réalisée. Cependant, le pharmacien conseillera des règles hygiéno-diététiques pour soulager ce problème.

Dans tous les cas, le rappel de quelques règles hygiéno-diététiques sont primordiales. Les fibres alimentaires améliorent la consistance des selles et augmentent leur fréquence. Leur délai d'action est plus long que celui des laxatifs. Les apports à privilégier sont les légumes verts, les fruits (pruneaux), les céréales comme le son, etc. Il est conseillé de boire au minimum un litre et demi d'eau par jour, notamment l'eau de marque Hépar riche en magnésium et particulièrement préconisée pour son effet laxatif. Un grand verre d'eau le

Le matin au réveil accélère la sécrétion biliaire et la défécation. L'activité physique permet d'activer son transit. (20 à 60 minutes 3 à 5 jours par semaine). Des habitudes quotidiennes peuvent s'installer pour aider le transit comme se présenter aux toilettes à heure régulière. Le massage abdominal permet de stimuler le péristaltisme. En aucun cas il ne faut se retenir car l'exonération risque d'être difficile. (Rasolonjatovo, 2018)

Les laxatifs sont utilisés en deuxième intention. Dans le cas d'une attente d'efficacité du traitement par la lévothyroxine, on emploie des laxatifs doux. Les laxatifs de lest (Ispaghul ou Sterculia gomme) favorisent la rétention d'eau et modifient la consistance des selles. Les laxatifs osmotiques (Lactulose, mannitol et Polyéthylène glycol) attirent l'eau de la lumière intestinale pour hydrater les selles. Ces formes de laxatif mettent un à deux jours avant d'avoir une efficacité. Enfin, les laxatifs lubrifiants facilitent le parcours des selles par des corps gras (huile de paraffine). (Vidal, 2017)

En dernier recours, les laxatifs stimulants sont des anthracéniques ou à base de phénolphthaléine, seuls ou associés à des anthracéniques (bisacodyl). Ils augmentent leur action par une augmentation de l'apport hydro-électrolytique et une diminution de la réabsorption d'eau avec des électrolytes au niveau du colon. Ils stimulent le péristaltisme. Ils sont très irritants et peuvent produire des crampes. Ils sont conseillés sur une période très courte (8 à 10 jours). Les laxatifs par voie rectale (sorbitol + sodium citrate + sodium laurylsulfoacétate ou bicarbonate de sodium + tartrate acide de potassium) permettent de déclencher le réflexe de défécation. Ils sont à utiliser sur une courte durée car ils perturbent le réflexe de contraction normal du rectum. (Vidal, 2017)

La phytothérapie est utilisée depuis plusieurs années. Le psyllium est un laxatif permettant d'augmenter la fréquence des selles et d'améliorer leur consistance. Le séné, l'aloès, la cascara sont des laxatifs comportant des anthranoïdes favorisant la fréquence régulière et la cohérence des selles. (Wang et Yin, 2015)

3.2.2.4.2 La peau sèche :

La peau sèche, appelée xérose est un trouble de la peau. Elle correspond à une hyperkératose épidermique et à la diminution des sécrétions sébacées et sudorales. Cette peau est en manque de lipides sébacés, de lipides épidermiques et d'eau. Divers facteurs sont pris en compte : le climat, le médicament, les aliments etc.). Elle se caractérise par une perte d'élasticité. Cette peau est rugueuse, squameuse et déshydratée. (Bellamine, 2017) La peau sèche a besoin d'une reconstruction du film hydrolipidique de surface à l'aide d'un produit occlusif (vaseline, phospholipides, acides gras essentiels, etc.). L'hydratation est la clé pour l'apaiser avec de l'acide hyaluronique, de l'aloès par exemple. La peau a besoin d'un ralentissement de l'évaporation de l'hydratation. Les glycérols, le sorbitol permettent de ralentir leur dégradation. Les kératolytiques ramollissent la couche cornée de l'épiderme pour favoriser la desquamation.

Le nettoyage du visage doit être le moins agressif possible, comme le rinçage à l'eau. De ce fait, le syndet (synthétique, détergent) est le meilleur moyen pour ne pas altérer la peau. Il existe éventuellement un nettoyage sans rinçage par de l'eau micellaire, des laits sans rinçage, etc.

L'hydratation est primordiale pour éviter une peau sèche. Elle passe par une crème riche, évitant la déshydratation. Quant à la crème nourrissante, elle apporte des nutriments véhiculés par des corps gras, qui sont occlusifs et évitent aussi la déshydratation. La crème riche est utilisée le matin et la crème nourrissante le soir.

Pour le corps, le nettoyage quotidien est intégral. Le gant de toilette est le plus efficace des nettoyants car il aide à retirer les impuretés, les cellules mortes, etc. En revanche, il doit être changé à chaque toilette pour éviter la prolifération des bactéries. On peut aussi utiliser un syndet ou des huiles lavantes.

La peau sèche du corps a besoin de baume pour une hydratation optimale avec un effet hydratant, anti déshydratant, nourrissant et confortable. La crème émolliente, quant à elle, hydrate et déshydrate. Elle aide les cellules mortes à se détacher.

Le visage, tout comme le corps, a besoin d'avoir une élimination des cellules mortes pour pouvoir se régénérer. L'exfoliant est utilisé une fois par semaine suivi d'un masque hydratant. Celui-ci doit être laissé poser en couche épaisse 2 à 3 fois par semaine. Le corps peut aussi avoir le droit à un gommage tous les 15 jours. (Ledreney-Grosjean, 2012)

L'alternative pour aider les personnes hypothyroïdiennes à traiter leur peau sèche peut être la phytothérapie. L'huile de bourrache est très hydratante et régénère le tissu.

L'aromathérapie est aussi utilisée, notamment l'huile d'amande douce, pour ses actions nourrissante et hydratante de la peau. L'huile de ricin élimine les impuretés de la peau. (Pasdeloup Grenez, 2019)

3.2.2.4.3 Crampes musculaires :

Une crampe musculaire est une contraction anormale involontaire, douloureuse, transitoire et brutale d'un muscle. Elle dure quelques secondes. On distingue les crampes du sportif, survenant lors d'un effort, des crampes au repos. Celles-ci se manifestent préférentiellement dans la nuit au niveau du mollet, provoquant habituellement une flexion plantaire. (Chanussot et Danowski, 1989) Elles sont dues à une insuffisance du muscle en minéraux (magnésium, sodium et calcium) et en sang, associé à la stagnation de déchets métaboliques. Dans ce cas, un dysfonctionnement du muscle provoque ces crampes. Chez le patient hypothyroïdien dans l'attente d'un traitement ou d'un équilibrage du dosage, les crampes musculaires peuvent ainsi se manifester. (Laurent, 2017)

Immédiatement, le patient doit étirer son muscle dans le sens contraire de la contraction, compléter si possible d'un massage à base d'une pommade décontractante ou chauffante qui permettra de décontracter la zone lésée. (Enjalric, 2020)

Ce patient doit s'hydrater pour apporter du calcium, du potassium et du magnésium à ses muscles. Un apport quotidien d'une prise de magnésium peut être envisagé pour les personnes ayant des crampes musculaires compte tenu de son innocuité. (Hoenner et al, 2012) Les apports en calcium (légumes verts, asperges, amandes) et en potassium (bananes, le raisin et les pommes de terre) aident à prévenir la survenue de crampes.

La myrte rouge contenant des huiles essentielles apporte une action spasmodique et active la circulation sanguine. La queue de cerise, quant à elle, possède une quantité

importante de potassium. Elle a pour bienfait d'être diurétique, permettant l'élimination des déchets métaboliques (nettoyage du tissu musculaire) et permet le relâchement des muscles par le rééquilibrage ionique. Elle est utilisée sous forme de tisane ou en gélules, souvent associée au mélilot pour améliorer la circulation sanguine. (Laurent, 2017)

En cas de crise, la prise du *cuprum metallicum* 5CH à 9CH peut être utilisée : 5 granules toutes les 5 minutes durant la première heure, puis 5 granules 3 fois par jour. On peut lui associer une dose d'*arnica* 9CH en une seule prise. (Laurent, 2017)

3.2.2.4.4 Perte de cheveux :

Les patients hypothyroïdiens peuvent à un moment donné avoir une perte de cheveux. Elle correspond à une alopecie diffuse chronique (=Effluvium télogène). Tout d'abord, l'activité du follicule pileux est cyclique :

- L'anagène représente la croissance des cheveux.
- Le catagène correspond à la période où la pousse du cheveu est en arrêt.
- Le télogène évoque l'élimination du cheveu mort du follicule.

Cette perte de cheveux est réversible quand l'état euthyroïdien est rétabli.

Cependant, dans l'attente d'une amélioration liée au traitement étiologique, un traitement symptomatique peut s'effectuer. (Ait Ourhrouil et al, 1998)

La vitaminothérapie est une solution pour aider à redynamiser le cycle pileux comme les vitamines du groupe B (Biotine), la cystine (un acide aminé soufrée) ou le bépanthène (B5), en voie orale ou en intramusculaire. Le patient prendra un comprimé trois fois par jour pendant 2 mois ou 1 à 2 ampoules deux à trois fois par semaine pendant 6 semaines. (Ait Ourhrouil et al, 1998)

La levure de bière, champignon microscopique, est riche en vitamine B1, B5, B6, B8, B9 ainsi qu'en oligo-éléments et protéines. Elle accélère la croissance et évite la chute des cheveux. Elle est à prendre en cure de 2 à 3 mois avec 1 à 4 gélules chez l'adulte. (Ait Ourhrouil et al, 1998)

Certaines plantes permettent d'activer la circulation capillaire comme la bardane ou l'ortie, appliquées en massage sur le cuir chevelu favorisant ainsi une irrigation du sang. Le ginkgo biloba, le thé vert sont plutôt utiliser par voie orale.

Des règles hygiéno-diététiques peuvent aider à éviter les agressions du cheveu, comme l'utilisation d'un shampoing doux, 2 à 3 fois par semaine. Des peignes et brosses en poils naturels sont à privilégier. Le sèche-cheveux est à limiter, tout comme les colorations, les défrisages ou les permanentes. Une alimentation équilibrée et variée évite des carences vitaminiques, protéiques, etc. (Dubois, 2015)

3.3 L'enquête :

3.3.1 Méthodologie :

3.3.1.1 Objectif :

Le questionnaire permet d'évaluer les connaissances et l'intérêt du professionnel de santé en officine concernant l'hypothyroïdie pour pouvoir prendre en charge les patients dans son parcours de soin. Il apporte également aux pharmaciens des éléments nécessaires sur l'éducation thérapeutique de leurs patients. L'objectif final est d'établir les besoins des pharmaciens d'officine sur l'hypothyroïdie pour réaliser un support d'information pour leur venir en aide.

3.3.1.2 Méthode :

Ce questionnaire de 24 questions est divisé en trois parties. La première recueille des données au sujet de la pharmacie. La seconde partie évalue les connaissances des professionnels de santé sur l'hypothyroïdie. Enfin, la dernière partie permet d'évaluer les connaissances sur le traitement et ses conseils. (Annexe 4)

L'outil utilisé pour la réalisation de cette enquête est sondageonline. Ce site est gratuit pour les étudiants grâce à l'adresse électronique de l'université. Il a permis la création d'un formulaire électronique accessible par un lien internet : <https://www.sondageonline.fr/s/2e8f3d2>.

La diffusion du questionnaire a débuté en collaboration avec la revue du moniteur des pharmaciens. Ainsi en décembre 2019, ce questionnaire a été publié sur leur page facebook. Néanmoins, la diffusion de ce sondage s'est faite principalement par le biais d'une conseillère commerciale de la CERP Rouen, en deux fois. Fin février 2020, elle a envoyé par mail ce questionnaire aux pharmaciens d'officine, au commencement de la pandémie du COVID-19. Une deuxième tentative s'est déroulée en mai 2020. En février 2020, il a également été publié sur un groupe facebook fermé (Pharma cool) constitué uniquement de pharmaciens, d'étudiants en pharmacie ou de préparateurs, tout comme en octobre 2020 sur le groupe « Tu sais que tu es pharmacien ».

Notons que les participants n'étaient pas dans l'obligation de répondre à toutes les questions. C'est pour cette raison que, malgré les 163 participants, toutes les questions n'ont pas été traitées. Anonyme, le questionnaire était dédié aux pharmaciens, aux préparateurs et aux étudiants en pharmacie. Il était constitué d'une majorité de questions fermées, ce qui permet dans le cadre de cette étude une analyse plus fine des résultats.

L'analyse du questionnaire s'effectue sur une feuille de calcul dans Excel, ce qui nous permet de réaliser des tableaux et graphiques, avec des paramètres descriptifs classiques.

3.3.2 Résultats :

3.3.2.1 Caractéristiques démographiques :

| Grade de la population sondée (N=162) | | |
|--|-----|--------|
| Pharmacien (ne) | 122 | 75,30% |
| Préparatrice (eur) | 15 | 9,26% |
| Etudiant(e) en pharmacie | 23 | 14,20% |
| Etudiant(e) préparatrice | 1 | 0,62% |
| Autres | 1 | 0,62% |
| Typologie des officines (N=163) | | |
| Rurale | 60 | 40,49% |
| Urbaine | 40 | 24,54% |
| Banlieue/Quartier | 43 | 26,38% |
| Saisonnnière | 3 | 1,84% |
| Centre commercial | 8 | 4,91% |
| Autres | 3 | 1,84% |
| Nombre d'employés au sein de l'officine (N=162) | | |
| 0 à 5 | 77 | 47,53% |
| 5 à 10 | 61 | 37,66% |
| 10 à 15 | 18 | 11,11% |
| Plus de 15 | 6 | 3,70% |

Tableau 3. Caractéristique de la population sondée.

Les typologies des pharmacies prédominantes représentées par ces résultats sont le milieu rural (40,5%), le milieu urbain (24,5%) et le milieu banlieue/quartier (26,38%). Les personnes ayant répondu à cette enquête sont en majorité des pharmaciens (75,30%) et des étudiants en pharmacie (14,20%). Le questionnaire était publié dans les revues et les groupes facebook dédiés aux pharmaciens, ce qui explique ce pourcentage élevé. De plus, 47,53% des pharmacies concernées sont plutôt des officines de petites structures, néanmoins 37,65% sont aussi de structures moyennes. Les officines de grandes structures sont quant à elles moins sensibilisées à ce questionnaire. (Tableau 3)

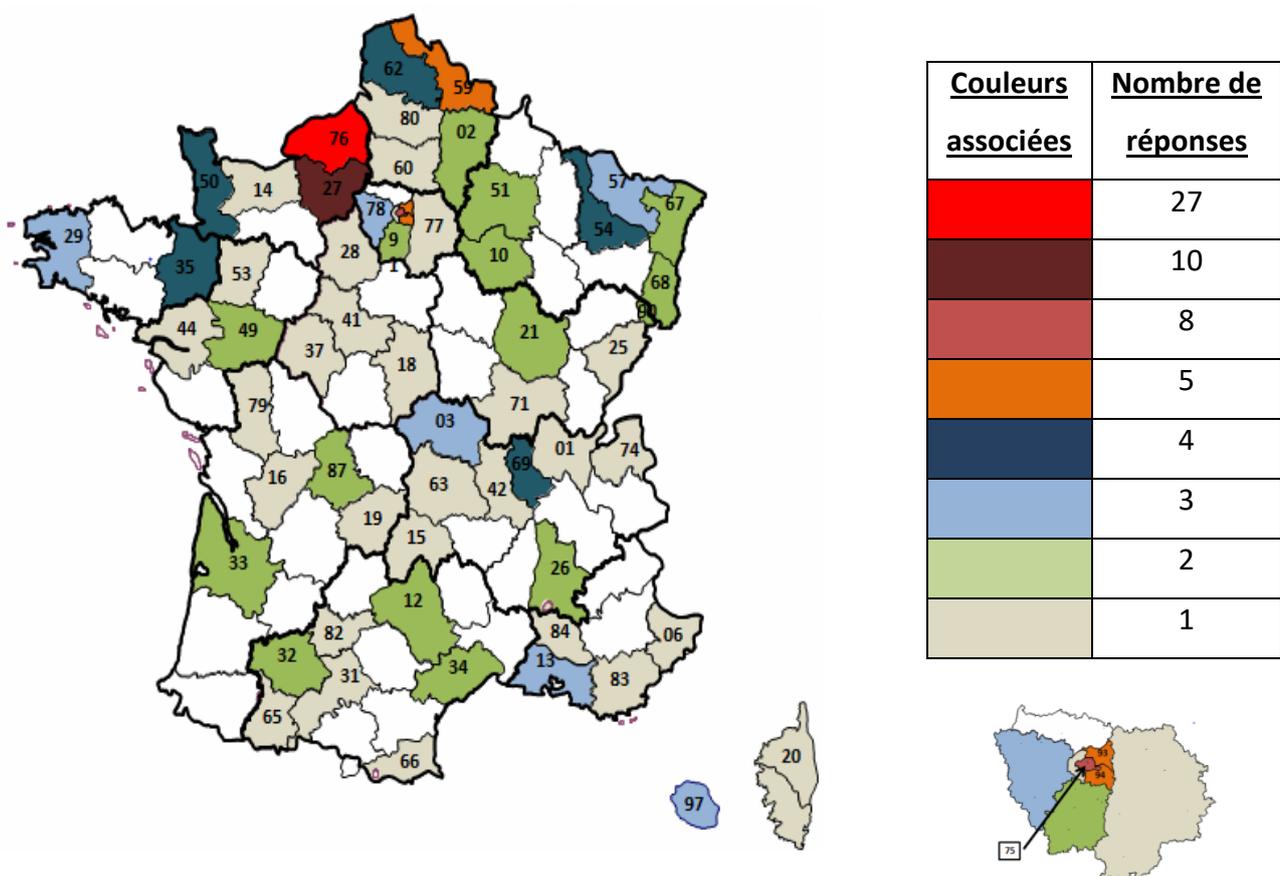


Figure 15. Répartition géographique des participants à l'enquête (N=157).

En observant cette carte de France, la majorité des personnes sondées à cette question sont situées au nord de la France. Le plus grand nombre des participants (26,75%) habitent en Normandie. Ce résultat est lié à une mobilisation des professionnels de cette région. Elle est suivie à 15,28% de la région Ile-de-France et à 8,28% de la région Hauts-de-France. (Figure 15).

Question 5 : Avez-vous suivi des formations lors de votre vie professionnelle sur cette pathologie ?

Une minorité (21%) de professionnels a reçu une formation complémentaire sur l'hypothyroïdie lors de son parcours professionnel.

Question 6 : Combien de patients hypothyroïdiens avez-vous dans votre clientèle ?

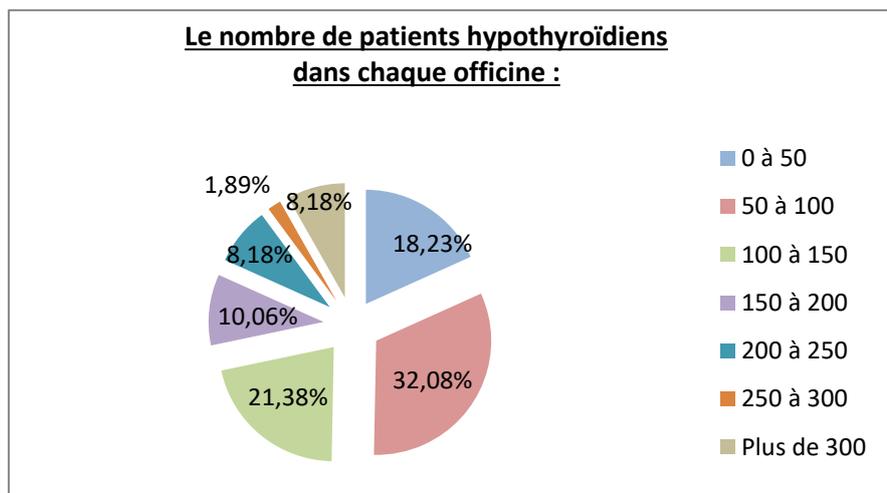


Figure 16. La proportion d'hypothyroïdiens dans chaque officine (N=159).

Parmi les 159 répondants, 32,08% estiment avoir 50 à 100 patients hypothyroïdiens. 21,38% déterminent avoir dans leur clientèle 100 à 150 d'hypothyroïdiens. 18,23% comptent 0 à 50 patients hypothyroïdiens. Dans ce même temps, les officines ayant 200 patients hypothyroïdiens et plus, représentent quant à elles 18,25% du panel interrogé. (Figure 16) Toutefois, rappelons que les officines de grandes structures ont été moins sensibles à ce questionnaire, ce qui peut altérer le traitement des réponses à cette question.

3.3.2.2 Caractéristique de l'hypothyroïdie :

Question 7 et 8 : Connaissez-vous les symptômes de cette pathologie ? Si oui, lesquels ?

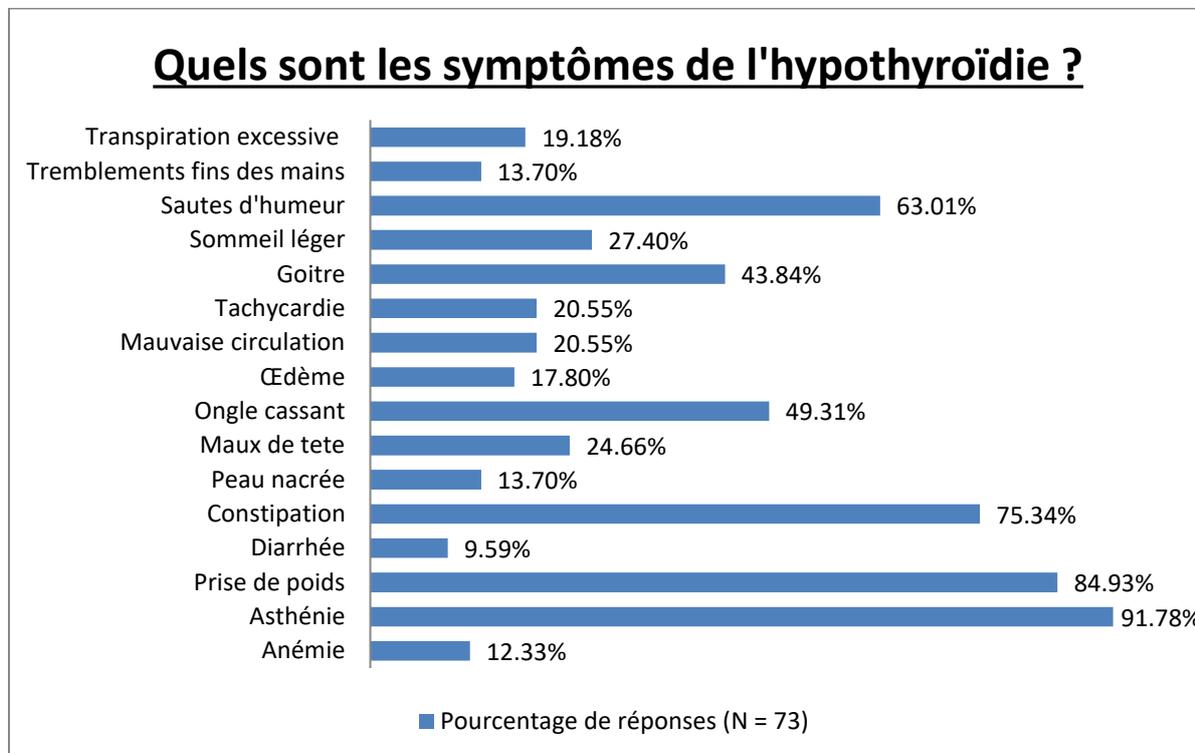


Figure 17. Représentation des différents symptômes de l'hypothyroïdie.

Plus de trois quarts des participants évoquent la constipation, la prise de poids et l'asthénie comme des symptômes majeurs de l'hypothyroïdie. Les sautes d'humeur sont signalées par 63,01% des répondants. D'autres signes sont évocateurs de cette pathologie, les ongles cassants et le goitre pour moins de la moitié des personnes sondées. (Figure 17) A un degré moindre, certains participants (<15%) déclarent que les tremblements de la main, la peau nacrée, la diarrhée et les anémies font partie des symptômes de l'hypothyroïdie.

Question 9 : Lors d'un échange, avez-vous déjà suspecté une hypothyroïdie chez un patient non diagnostiqué ?

Lors d'un échange avec un patient, seules 37% ont suspecté une hypothyroïdie.

Question 10 : Quels conseils donnez-vous lors d'une première délivrance du traitement hypothyroïdien ?

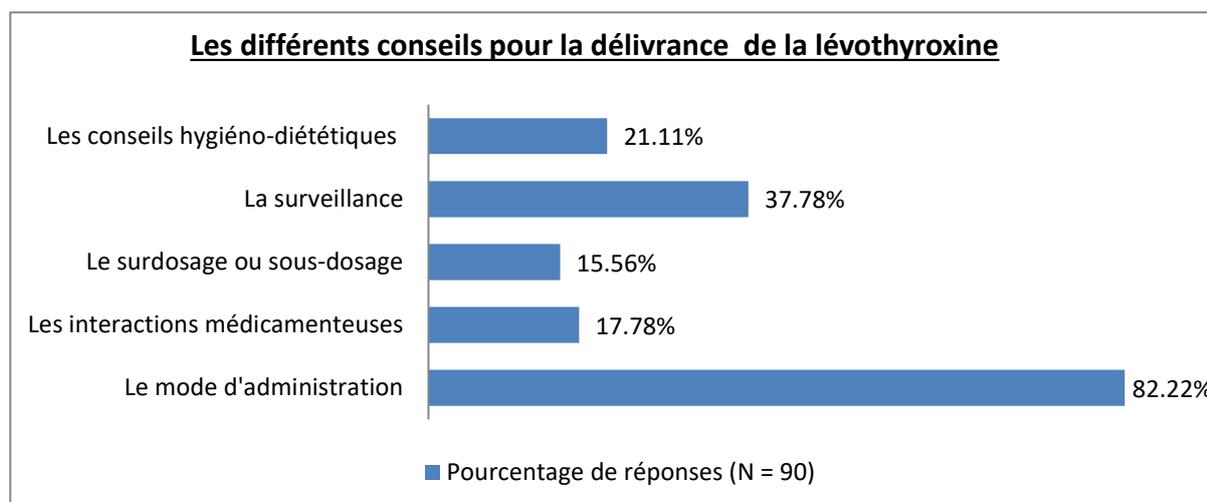


Figure 18. Représentation des différents conseils abordés par les professionnels de santé officinaux lors de la délivrance de la lévothyroxine.

Lors de la première délivrance du traitement hypothyroïdien, 82,22% des officinaux apportent en priorité des informations sur le mode d'administration. La surveillance est un élément qu'ils abordent moins fréquemment (37,78%). Les interactions médicamenteuses, les signes d'un déséquilibre et les conseils hygiéno-diététiques sont faiblement mentionnés lors de leur échange avec le patient (<25%). (Figure 18)

Dans le mode d'administration, les 75 participants préconisent le moment de la prise du traitement :

| <u>Les différentes descriptions du moment de l'administration :</u> | <u>Nombre de participants</u> | <u>Pourcentage des réponses (N=75)</u> |
|---|-------------------------------|--|
| Le matin. | 2 | 2,67% |
| Le matin à jeun. | 20 | 26,66% |
| Le matin à jeun c'est-à-dire 30 minutes avant le petit-déjeuner. | 18 | 24% |
| 30 minutes avant le petit-déjeuner. | 2 | 2,67% |
| A jeun. | 33 | 44% |

Tableau 4. Représentation des différentes descriptions du moment de la prise du médicament.

Un plus grand nombre de personnes ayant répondu à cette question, soit 44%, conseillent une prise à jeun sans mention particulière. Une autre partie du panel interrogé donne plus de détails à ce sujet : 26,66% préconisent une administration le matin à jeun et 24% précisent que cette prise doit être réalisée le matin à jeun au minimum 30 minutes avant le petit-déjeuner. Puis respectivement à hauteur de 2,67% chacune, 2 catégories conseillent plus simplement, soit le matin de manière plus générale, soit 30 minutes avant le petit-déjeuner. (Tableau 4)

Dans le mode d'administration, l'oubli du médicament est décrit par 10,67% des participants. En revanche, l'explication d'avalier le comprimé avec un grand verre d'eau est mentionnée par 5,33% des répondants.

Notons que pour la moitié des professionnels de santé, la prise de sang à toute son importance et est évoquée lors du suivi du patient. À un moindre degré, 23,53% expliquent qu'un contrôle s'effectue 4 à 6 semaines après l'instauration ou le changement du dosage. Certains participants mentionnent qu'une prise de sang doit être pratiquée pour l'adaptation de la posologie (14,70%). Une minorité des participants (<3%) indique un suivi mensuel ou tous les 6 mois.

Très peu de professionnels abordent des conseils hygiéno-diététiques avec le patient. Deux conseils sont contradictoires, 26,32% expliquent que les aliments iodés sont à éviter et d'autres (10,53%) proposent de consommer ces aliments riches en iode. Le respect des règles hygiéno-diététiques et le conseil de ne pas associer le traitement au thé/café représentent chacun 21,05% des réponses. 12,79% des professionnels recommandent de limiter la consommation de pamplemousse.

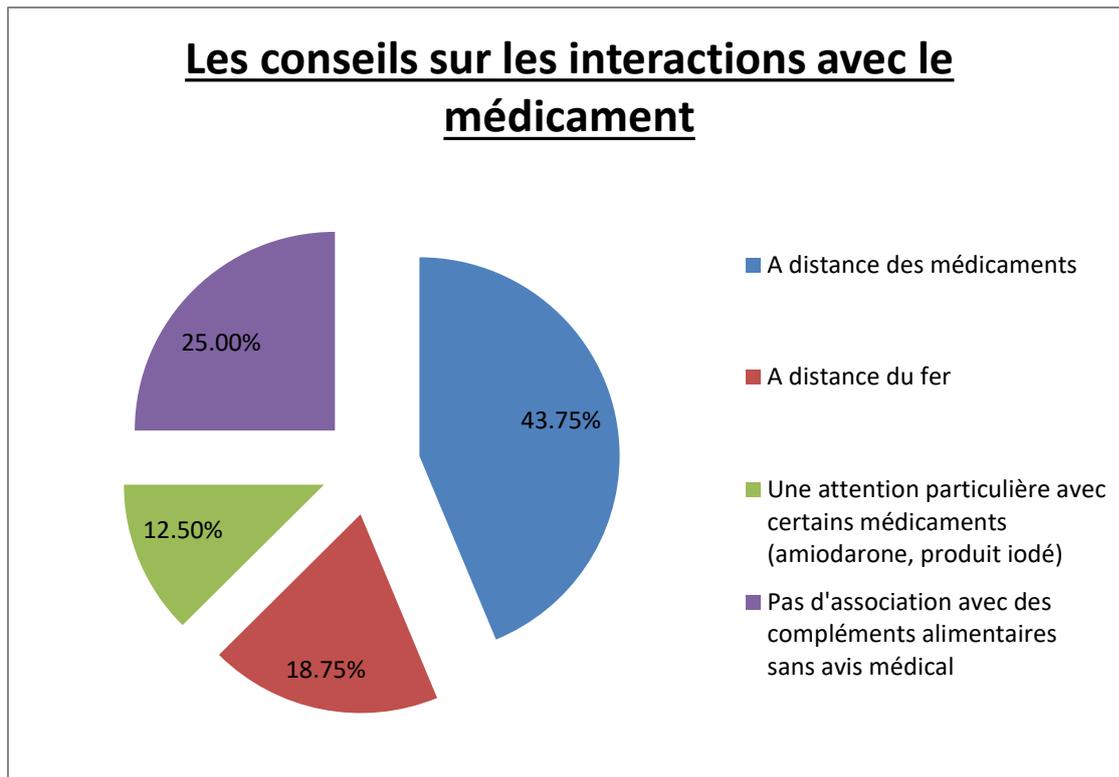


Figure 19. Représentation des conseils sur les interactions avec la lévothyroxine.

Le conseil sur les interactions médicamenteuses n'est pas un élément primordial pour les participants pendant le premier échange avec le patient. (Figure 19) Néanmoins un grand nombre informe le patient que la prise de ce traitement doit être espacée d'une éventuelle autre prise de médicaments (43,75%). Certains évoquent une interaction avec en particulier le fer (18,75%). Un quart conseille d'éviter l'association avec des compléments alimentaires (exemple avec l'iode). Seulement 12,50% décrivent une interaction avec certains médicaments (amiodarone, produit iodé).

Question 11 : Lors de cette pathologie, quels sont les aliments à manger avec modération ?

Les professionnels de santé sont en accord pour signaler que l'iode doit être à proscrire dans l'hypothyroïdie (67,20%). L'alcool (36,10%) et le sel (45,90%) sont à éviter pour les participants. (Figure 20) Environ 20% des professionnels désignent aussi le soja, le poisson et le chou. Certains aliments (<10%) sont signalés mais faiblement : Huiles végétales, viande, abricot, amande, radis et chocolat.

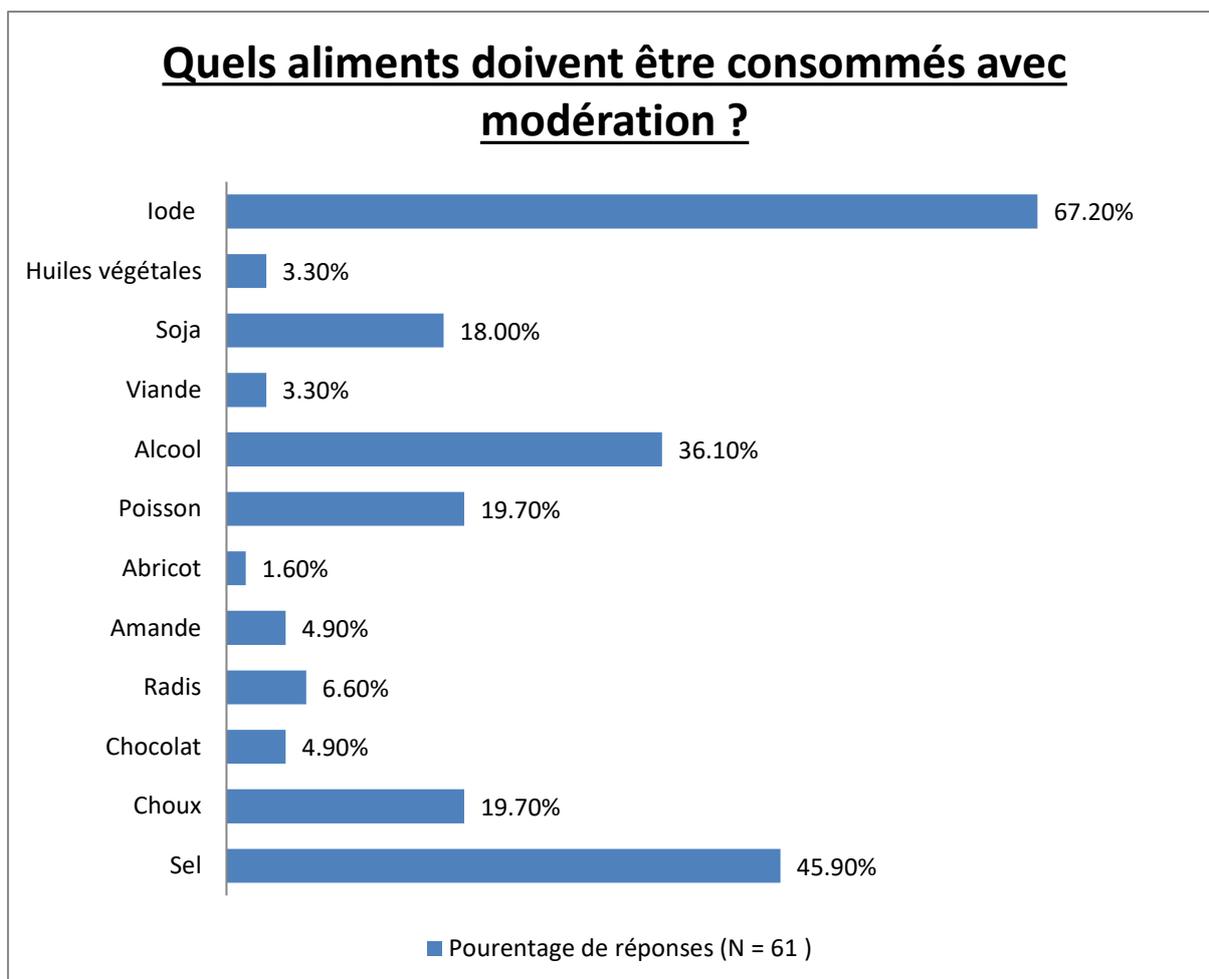


Figure 20. Répartition des réponses concernant la consommation limitée de certains aliments.

Question 12 et 13 : Des supplémentations sont-elles nécessaires lors de cette pathologie ? Si oui, lesquelles ?

Bien que 68,9% des personnes sondées pensent qu'une supplémentation n'est pas nécessaire, les autres participants décrivent les composants qu'ils pensent judicieux d'apporter chez une personne hypothyroïdienne. (Tableau 5) La majorité (37,04%) propose une supplémentation en hormones thyroïdiennes, suivi de l'iode à 22,22%. A effet moindre, le sélénium (14,81%), les vitamines sans iode ou la vitamine D (11,11%) sont suggérés pour être supplémentés. En revanche, d'autres composants (calcium, L-tyrosine, cortisone etc.) sont mentionnés de façon minoritaire (3,70%).

| <u>Les différentes suppléments</u> | <u>Nombre de réponses</u> | <u>Pourcentage des réponses</u> |
|------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| Hormones thyroïdiennes | 10 | 37,04% |
| Iode | 6 | 22,22% |
| Sélénium | 4 | 14,81% |
| Vitamine sans iode | 3 | 11,11% |
| Vitamine D | 3 | 11,11% |
| Fer | 2 | 7,41% |
| Magnésium | 1 | 3,70% |
| Cortisone | 1 | 3,70% |
| Manganèse | 1 | 3,70% |
| Calcium | 1 | 3,70% |
| L-tyrosine | 1 | 3,70% |
| Oméga 3 | 1 | 3,70% |

Tableau 5. Les différentes réponses concernant les suppléments pour l'hypothyroïdie.

Question 14 : Quelles personnes sont les plus sensibles à cette maladie ?

81.97% des participants pensent que la femme est le sexe le plus concerné par cette pathologie. De plus, 3 tranches d'âge sont ciblées : « 30 à 45 ans », « >50ans » et « femmes ménopausées » qui représentent chacune 4% des réponses. D'autres participants évoquent la catégorie des personnes âgées à raison de 6,56%. Certains mettent en avant un lien avec les antécédents cardiovasculaires (3,28%) ou les antécédents de la maladie auto-immune (4,92%). Enfin, notons que deux professionnels font référence aux personnes sous amiodarone, et un pense que tous les individus peuvent être sensibles à cette pathologie.

3.3.2.3 Caractéristique du traitement :

Question 15 et 16 : Connaissez-vous les interactions médicamenteuses avec la L-thyroxine ?

67,9% des participants pensent connaître les interactions médicamenteuses avec la L-thyroxine. Un peu moins de la moitié des professionnels interrogés (45,83%) indiquent que

les agents topiques gastro-intestinaux interagissent avec cette molécule. De plus, 29,17% affirment que les médicaments comportant des sels de fer et de calcium rentrent en interaction avec le traitement. Trois catégories de médicaments (anticoagulant, médicament comportant des sels de fer et les inducteurs enzymatiques) sont mentionnées à 20,83% chacune. (Tableau 6) Les résines échangeuses d'ions sont quant à elles relevées par 18,75% des participants. Plusieurs catégories de médicaments sont indiquées par seulement moins de 10% des professionnels de santé : les médicaments dérivés ou contenant de l'iode (6,25%), les inhibiteurs enzymatiques (6,25%), la contraception oestroprogestative (4,17%), l'atovaquone/proguanil (2,08%) etc.

| Les différentes propositions des participants : | Pourcentage (N=48) | Nombre de réponses |
|--|---------------------------|---------------------------|
| Agents topiques gastro-intestinaux, antiacides | <u>45,83%</u> | <u>22</u> |
| Médicaments avec des sels de fer et de calcium | <u>29,17%</u> | <u>14</u> |
| Inducteurs enzymatiques | <u>20,83%</u> | <u>10</u> |
| Médicaments contenant des sels de fer | <u>20,83%</u> | <u>10</u> |
| Anticoagulants | <u>20,83%</u> | <u>10</u> |
| Résines échangeuses d'ions | <u>18,75%</u> | <u>9</u> |
| Médicaments anti-arythmiques (Amiodarone..) | <u>12,50%</u> | <u>6</u> |
| Inhibiteurs enzymatiques | <u>6,25%</u> | <u>3</u> |
| Médicaments contenant du zinc | <u>6,25%</u> | <u>3</u> |
| Autres : Complément iodé, soja, iode, fucus | <u>6,25%</u> | <u>3</u> |
| Médicaments dérivés ou contenant de l'iode | <u>6,25%</u> | <u>3</u> |
| Médicament contenant des sels de calcium | <u>4,17%</u> | <u>2</u> |
| Contraception oestroprogestative | <u>4,17%</u> | <u>2</u> |
| Médicament antithyroïdien de synthèse | <u>4,17%</u> | <u>2</u> |
| Millepertuis, pamplemousse | <u>4,17%</u> | <u>2</u> |
| Atovaquone/Proguanil | <u>2,08%</u> | <u>1</u> |
| Estrogènes non-contraceptifs | <u>2,08%</u> | <u>1</u> |

Tableau 6. Représentation des réponses au sujet des interactions avec la lévothyroxine.

Question 17 : Quel est le paramètre biologique qui permet d'adapter la posologie ?

Dans la majorité des réponses, 89,87% les professionnels de santé à l'officine pensent que la TSH correspond au paramètre biologique de référence dans l'adaptation de la posologie. (Figure 21)

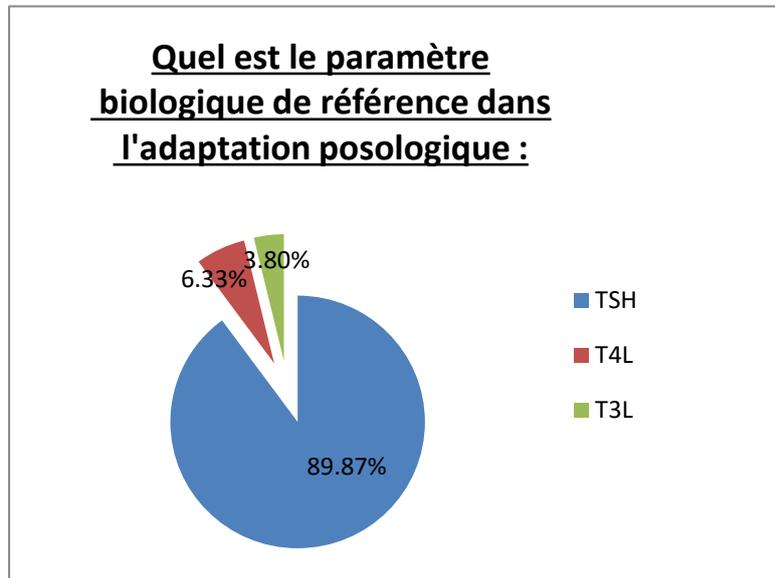


Figure 21. Les réponses sur le paramètre biologique de référence (N=79).

Question 18 : Après l'instauration du traitement, comment s'effectue le suivi ?

| Après une instauration du traitement, le suivi s'effectue : | Pourcentage de réponses (N=79) | Nombre de participants |
|--|---------------------------------------|-------------------------------|
| Tous les mois tant que la posologie définitive soit établie, puis tous les 6 mois pendant un an. En complément, une vérification annuelle est nécessaire. | 36,7% | 29 |
| Tous les 4 à 6 semaines tant que la posologie définitive soit établie (délai d'un mois avant la stabilisation du taux) puis vient le contrôle du dosage annuel de la TSH, une fois le traitement établi. | 53,2% | 42 |
| Tous les 3 mois jusqu'à ce que la posologie définitive soit établie. | 10,1% | 8 |
| Sans dosage de la TSH | 0% | 0 |

Tableau 7. Représentation des réponses concernant le suivi du traitement après une instauration de celui-ci.

Tout professionnel de santé à l'officine estime que le suivi du traitement s'effectue par un dosage de la TSH. La moitié des participants (53,2%) pense que ce suivi se réalise toutes les 4 à 6 semaines avant que la posologie définitive ne soit établie (délai d'un mois avant la stabilisation du taux), puis vient le contrôle du dosage annuel de la TSH, une fois le traitement établi. (Tableau 7) Malgré tout, 36,7% des personnes sondées indiquent un suivi tous les mois jusqu'à avoir une posologie définitive, puis tous les 6 mois pendant un an. En complément, une vérification annuelle est nécessaire. Enfin, les 10,1% restants désignent un suivi tous les 3 mois jusqu'à ce que la posologie définitive soit établie.

Question 19 : Quels sont les signes d'un déséquilibre ?

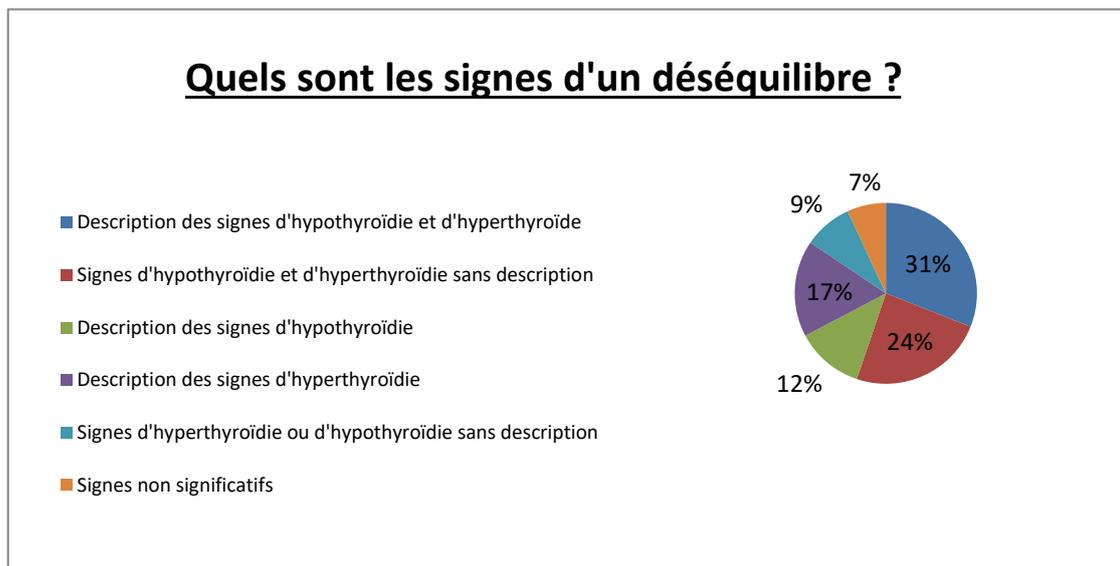


Figure 22. Représentation des réponses concernant les signes d'un déséquilibre de dosage. (N=58)

Les participants pensant qu'un déséquilibre du traitement se manifeste par des symptômes d'hyperthyroïdie et d'hypothyroïdie occupent 55% du graphique (Figure 22). Sur ce même panel, 31% détaillent véritablement les signes évocateurs. Quant aux autres participants, soit 45%, ils décrivent un déséquilibre du dosage soit par des signes d'hyperthyroïdie ou soit par des signes d'hypothyroïdie sans informations complémentaires.

3.3.2.4 Information

Question 20 : Lors de la polémique sur le levothyrox[®], pensez-vous avoir reçu suffisamment d'information pour aider les patients ?

Les professionnels de santé à l'officine (68,75%) ont trouvé que lors de la polémique sur le levothyrox[®], les informations à ce sujet n'étaient pas suffisantes.

Question 21 : Proposez-vous des entretiens dans un espace de confidentialité à vos patients hypothyroïdiens ?

31,25% des participants réalisent des entretiens dans un espace confidentiel pour les patients hypothyroïdiens.

Question 22 : Par quels moyens vous informez-vous ?

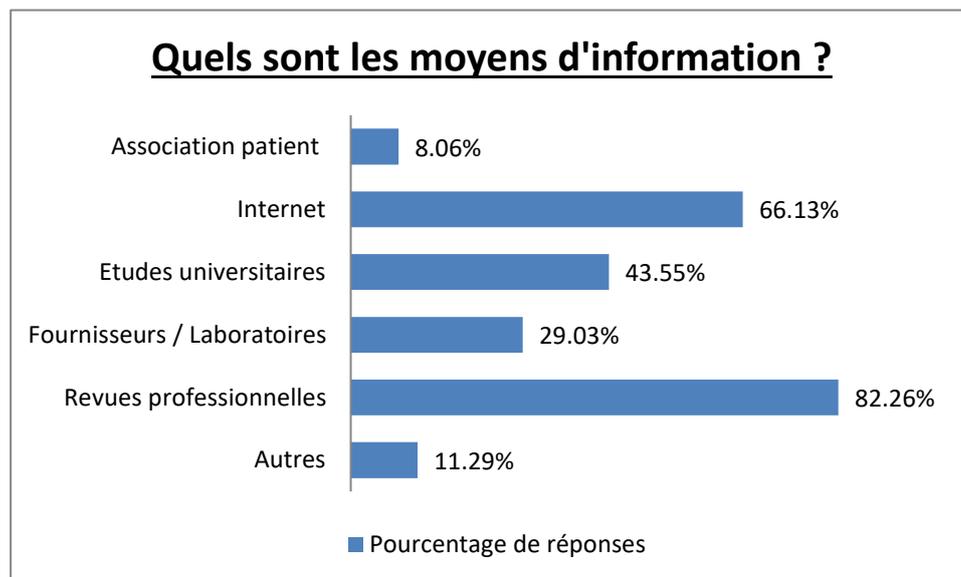


Figure 23. Représentation des réponses concernant les moyens d'information des personnes sondées.

La grande majorité (82,26%) des participants utilise les revues professionnelles pour s'informer. Ils profitent aussi à 66,13% de l'utilisation d'internet pour se documenter. 43,55% professionnels de santé à l'officine se souviennent d'avoir été formé pendant leurs études et très peu de personnes sondées s'informent par des associations de patients (8,06%). (Figure 23)

Question 23 et 24 : Seriez-vous intéressés par des fiches récapitulatives sur l'hypothyroïdie avec des conseils patients?

Les participants sont formels (98,8%), des fiches informatives sur l'hypothyroïdie avec des conseils pour les patients pourraient les aider, tout comme des fiches récapitulatives sur cette pathologie.

3.3.3 Discussion :

3.3.3.1 Synthèses des résultats :

En mars 2017, une nouvelle formule de la lévothyroxine est sortie sur le marché. Une polémique s'est vite installée comme énoncée dans le précédent chapitre dont 68,8% des participants n'ont pas reçu d'avantage d'information pour accompagner au mieux le patient. Ainsi, cette étude permet d'évaluer les connaissances des professionnels de santé dans la prise en charge de l'hypothyroïdie.

3.3.3.1.1 L'analyse des connaissances sur l'hypothyroïdie :

Le but de cette partie est d'analyser les compétences des pharmaciens sur l'hypothyroïdie en général. Avec cette enquête, on s'aperçoit que seulement 21% des participants ont eu recours à une nouvelle formation dans leur vie professionnelle. Pourtant, on constate que dans chaque officine, les patients hypothyroïdiens sont nombreux (63.52% d'officines ont entre 50 à 200 patients hypothyroïdiens : tout dépend de la taille de la pharmacie et de la sensibilité des professionnels de santé à répondre à ce questionnaire).

61,5% des participants n'ont jamais eu recours à une formation durant leur cursus. Or, l'hypothyroïdie est une pathologie ancienne et la totalité des étudiants en pharmacie qui ont répondu à cette même question déclarent l'avoir étudié pendant leurs années d'étude en pharmacie. Notons ici que leurs âges n'ont pas été demandés dans ce questionnaire ce qui ne permet pas d'analyser suffisamment ces réponses.

Tout d'abord, l'hypothyroïdie a de multiples symptômes non spécifiques. Les trois quarts des participants connaissent certains signes les plus fréquents : la constipation, les sautes d'humeur, l'asthénie et la prise de poids. Or, seulement une minorité a cité d'autres signes moins communs, mais correspondant aux symptômes de cette pathologie comme l'anémie,

la peau nacrée, l'œdème, et la mauvaise circulation. De plus, d'autres confondent les signes d'hypothyroïdie avec ceux de l'hyperthyroïdie : la diarrhée, la tachycardie, la transpiration excessive, les tremblements fins des mains et le sommeil léger.

La prédominance de l'hypothyroïdie est surtout chez la femme à partir de 60 ans. Les étapes de la vie augmentent le risque : la puberté, la grossesse, la ménopause et le vieillissement. La plupart des participants (81,97%) savent que les femmes sont les plus touchées, mais une minorité mentionne la ménopause (4%) et la grossesse (4%). Par conséquent, la suspicion d'hypothyroïdie chez les patients au comptoir est faible car les professionnels de santé n'ont pas toutes les connaissances s'agissant des signes qui caractérisent cette maladie.

3.3.3.1.2 L'analyse des connaissances sur le traitement :

L'évaluation des connaissances générales sur le traitement des professionnels de santé travaillant à l'officine permet de connaître les compétences acquises.

Le professionnel de santé à l'officine est le dernier maillon de la chaîne avant que le patient se retrouve seul dans son quotidien avec son traitement. A ce titre, il se doit d'être clair et précis dans son discours, surtout lors de la première délivrance pour une meilleure observance du médicament. Il doit informer en priorité le patient sur les modalités de l'administration, la surveillance, les interactions médicamenteuses et les signes d'un déséquilibre.

Les participants mentionnent majoritairement le mode d'administration (82,22%). Or, une minorité (24%) explique clairement que la prise s'effectue le matin à jeun, c'est-à-dire 30 minutes avant le repas. La majorité décrit qu'elle doit être faite à jeun (94,66%), ce qui n'est pas suffisant pour une observance optimale.

De même, la surveillance du traitement au comptoir n'est évoquée qu'à raison de 37,78%. Le suivi par la prise de sang régulière (50%) est bien mentionné. Toutefois, après une instauration de traitement ou un changement de posologie, un contrôle se réalise au bout de 4 à 6 semaines (moins d'un quart seulement l'ont signalé). C'est un point important à

aborder durant cet échange, car au cours de la vie du patient, le dosage de la TSH peut être perturbé. C'est pourquoi les patients doivent être sensibilisés sur le contrôle régulier avec des prises de sang, avec une attention toute particulière en cas de changement de posologie.

Les recommandations sur les interactions médicamenteuses (17,78%) et les signes d'un déséquilibre (15,56%) sont mentionnés par ces participants, mais faiblement. Or, une bonne observance des patients sur une pathologie à vie ainsi que sa compréhension, reposent sur l'investissement des professionnels de santé qui les accompagnent et qui doivent leur apporter le maximum d'informations. On observe une réponse incomplète sur les interactions liées à la lévothyroxine. En effet, les agents topiques gastro-intestinaux (45,83%), les antiacides et les résines échangeuses d'ions (18,75%) sont à prendre avec un intervalle de deux heures, ainsi qu'avec les médicaments contenant des sels de fer et de calcium (29,17%). Cependant, certaines précautions sont inconnues des professionnels de santé notamment avec l'atovaquone/Proguanil (2,08%), médicaments peu courants.

Les signes d'un surdosage/sous-dosage permettent de déceler rapidement un déséquilibre du traitement. Seulement 31% des participants mentionnent ce déséquilibre par la description de signes d'hypothyroïdie mais aussi d'hyperthyroïdie. Les autres professionnels de santé ne développent pas les signes évocateurs de ce déséquilibre et si toutefois ils le font, seuls les symptômes de l'hypothyroïdie ou de l'hyperthyroïdie sont décrits.

Si aujourd'hui, les marqueurs biologiques sont dominés par la TSH (89,87% des professionnels de santé à l'officine l'ont mentionnée) en 2003, elle était présente dans plus de la moitié des prescriptions afin de pouvoir réaliser une analyse de la fonction thyroïdienne. (CNAMTS Biolam, 2004)

Dans l'hypothyroïdie, une alimentation variée et équilibrée suffit pour combler les carences nutritionnelles. Par ailleurs, les aliments goitrogènes sont à consommer avec modération car ils perturbent la fonction thyroïdienne. Les officinaux doivent connaître cette catégorie d'aliments pour en faire part aux patients. Or, ils sont à peine 20% à signaler le soja et le chou étant à proscrire, aucune personne n'a cité la pêche comme un fruit appartenant à la liste de ceux à limiter.

Certains aliments contenant de l'iode doivent être consommés avec modération comme le soulignent 67,20% des professionnels de santé. Seulement 19,70 % des participants désignent le poisson comme un des aliments à proscrire. Or, les produits de la mer sont les aliments les plus riches en iode. Les mollusques et les crustacés ont une teneur en iode la plus élevée (183µg/ 100g), le poisson marin quant à lui, représente 111µg/ 100g. (Kalonji, 2005) Au regard de leurs effets néfastes à doses excessives, ils ne doivent être consommés qu'en très petite quantité.

Aujourd'hui, le soja prend une place importante dans certains régimes alimentaires car il est utilisé en substitut de la viande. Or, chez les patients hypothyroïdiens avec un apport en iode marginal, le soja augmente la dose des hormones thyroïdiennes. (Messina, Redmond, 2006) Seuls 18 % des participants le mentionnent.

Moins d'un tiers des participants au questionnaire recommandent une supplémentation en nutriments ou oligo-éléments dans l'hypothyroïdie. Les éléments indispensables pour un équilibre de la thyroïde sont l'iode, le sélénium, le fer, la L-tyrosine et le zinc, etc. De plus, il est important de souligner qu'une alimentation riche en vitamines est bénéfique. L'étude a montré que les professionnels de santé n'avaient pas forcément de connaissances sur les carences nutritives en lien avec l'hypothyroïdie.

3.3.3.1.3 Information :

Les professionnels de santé à l'officine s'informent par le biais de revues professionnelles et d'internet majoritairement car, avec le temps, les connaissances peuvent s'atténuer.

3.3.3.2 Les limites de l'étude :

Le questionnaire peut sembler trop long pour certains participants car à partir de la 7^{ème} question, le nombre de réponses diminue de moitié.

Les questions nécessitant une réponse libre du participant, permettent d'observer les connaissances plus personnelles de chacun, à contrario des questions fermées. Il ne faut pas

négliger la possibilité d'un manque de connaissance ou bien d'un manque d'envie du participant de répondre à ce type de questions, c'est pourquoi il peut donner une réponse incomplète. De plus, certains participants peuvent répondre à certaines questions de façon théorique malgré une pratique au comptoir différente.

Dans ce questionnaire, l'âge des professionnels de santé n'a pas été demandé. Or, cet élément aurait permis d'apporter une donnée complémentaire et mettre en évidence, en fonction de l'âge de chacun, une différence dans l'approche de la maladie quant à l'analyse des questions traitant des formations, des études ou bien même de la vie professionnelle de ces participants.

La limite d'échantillonnage est présente car professionnels de santé à l'officine, les plus intéressés par ce questionnaire se situent au Nord de la France, diffusé principalement dans ce secteur par une commerciale de la CERP travaillant majoritairement en Normandie. Il existe aussi une limite de sélection car les pharmaciens sont les plus représentés dans cette étude, ils ont en majorité répondu au questionnaire car celui-ci a été diffusé sur des supports consacrés majoritairement aux pharmaciens.

3.3.3.3 Perspective :

Cette étude montre des situations maîtrisées et d'autres à améliorer. Dans sa globalité, les connaissances peuvent s'étioler avec l'âge. Le professionnel de santé perd peu à peu certaines des connaissances acquises pendant ses études sans pour autant avoir eu l'occasion de les remettre à jour dans ce domaine. Ceci entraînant une fragilité d'accompagnement du patient.

De nombreux patients ont besoin de s'informer sur leur pathologie et leur traitement pour mieux appréhender leur quotidien (ce traitement est à vie). C'est pourquoi le pharmacien, spécialiste du médicament, doit avoir un rôle important dans le suivi du patient, notamment lorsque ce dernier vient chercher son traitement dans son officine.

Afin de répondre au mieux à cette attente, certaines revues permettent de revoir les points importants pour comprendre l'hypothyroïdie et son traitement. D'ailleurs, l'association française des malades de la thyroïde sont sources de renseignements. Cette étude a abouti à la réalisation de fiches récapitulatives sur l'hypothyroïdie et son traitement pour les professionnels de santé. Elles correspondent à un support en cas d'oubli ou permettent de compléter ses connaissances. Ces fiches se trouvent en annexes.

A la fin de l'échange au comptoir, le patient doit connaître les principaux éléments sur le traitement et sa maladie. Cependant, celui-ci ne pouvant pas retenir toutes les informations lors du premier échange, et afin de garantir une meilleure observance, le pharmacien peut donner une fiche récapitulative sur la pathologie et son traitement. En complément, il peut proposer au patient un entretien personnalisé et confidentiel pour approfondir certains points.

3.3.3.4 Conclusion :

Au travers de cette étude et des recherches qu'elle a nécessitées, il est constaté que les connaissances sur l'hypothyroïdie et sa prise en charge demandent à être consolidées chez les professionnels de santé à l'officine. En tant que spécialistes du médicament, afin de pouvoir répondre aux patients, il est fondamental de connaître les points essentiels de l'hypothyroïdie, afin de leur fournir un conseil de qualité. Pour satisfaire cette exigence, le pharmacien se doit d'être en permanence dans le maintien et l'enrichissement de ses connaissances sur cette maladie très répandue, et il pourrait pour cela à tout moment s'appuyer sur des fiches récapitulatives.

L'HYPOTHYROIDIE

La thyroïde est située à la base antérieure du cou, elle se présente sous forme d'un **papillon**. Elle est composée de deux lobes reliés par l'isthme. Cette glande endocrine produit des **hormones thyroïdiennes (T4 et T3)**. La T4 est produite en plus grande quantité que la T3. La T4 se transforme en T3, l'hormone active, dans les tissus périphériques.



A quoi servent les hormones thyroïdiennes ?

Les hormones thyroïdiennes (HT) sont transportées par la circulation sanguine vers l'ensemble de l'organisme. Elles régulent la production de l'énergie musculaire, la température corporelle, le rythme cardiaque, la motricité du tube digestif, le renouvellement osseux, le développement de l'enfant etc. Ces HT agissent sur le système nerveux. Elles participent aussi au cycle menstruel normal et la fécondité.

Comment est régulée la thyroïde ?

L'activité thyroïdienne est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ainsi, la TRH est (thyroid releasing hormone) est sécrétée par l'hypothalamus, sous l'influence de **différents facteurs** (stress, froid, dénutrition, sueur etc.). Cette hormone stimule la sécrétion de la TSH (thyroid stimulating hormone) par l'hypophyse. La TSH agit sur la thyroïde et stimule à son tour la production des hormones thyroïdiennes qui sont ensuite dirigées vers les **tissus périphériques**. Or, les HT ont un **rétrocontrôle** sur la TSH et la TRH (l'augmentation de la T4 et la T3 entraîne un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire).

Comment se manifeste l'hypothyroïdie ?

L'hypothyroïdie se définit par une **sécrétion insuffisante des hormones thyroïdiennes** (T4 et T3) par la glande thyroïde. Elle est causée par une anomalie de la glande elle-même (hypothyroïdie périphérique) ou par une déficience au niveau de l'axe thyroïdienne (hypothyroïdie centrale).

Elle est prédominante surtout chez les **femmes à partir de 60 ans**. Elle évolue aussi pendant la grossesse, la puberté, la ménopause et le vieillissement.

Les signes de l'hypothyroïdie présentent une grande diversité :

Système digestif : Constipation, ballonnement

Système reproducteur : Baisse de la libido, infertilité, cycle menstruel irrégulier, fausses couches et galactorrhée.

Système cardiaque : Bradycardie, cardiomégalie et facilite l'athéromatose.

Hypométabolisme : Asthénie physique et intellectuelle (troubles de la mémoire, de l'attention), somnolence, frilosité et prise de poids

Système reproducteur : Baisse de la libido, infertilité, cycle menstruel irrégulier, fausses couches et galactorrhée.

Système musculaire : Fatigabilité musculaire, douleurs musculaires et courbatures.

Rhumatologie : Douleur articulaire, syndrome du canal carpien et crise de goutte.

Névralgies intercostales par douleur irradiante.

Neurologique : Paresthésie des mains et pieds, syndrome canal carpien.

Hypoacousie, vertiges, trouble équilibre, dyskinésie et douleurs faciales.

Hallucination, démence, agitation, trouble vigilance et concentration et dépression.

Cutanéomuqueux : Peau épaisse, boursoufflée, pâle, jaunâtre, sèche et squameuse.

Mains, pieds, paupières et face dorsale boursoufflés.

Langue épaisse et gonflée.

Voix rauque, goitre.

Phanères fragiles, dépilation niveau queue sourcil, perte cheveux et ongles cassants

Quelles sont les causes de l'hypothyroïdie ?

Les causes les plus fréquentes sont **auto-immunes** notamment la thyroïdite d'Hashimoto, et **iatrogènes** (amiodarone, lithium, interférons...). L'hypothyroïdie peut aussi être liée à un **manque ou un excès d'iode**. Elle est rarement liée à un trouble **hypophysaire ou hypothalamique**.

Comment diagnostiquer cette pathologie ?

Le diagnostic se porte sur l'interrogatoire et l'examen clinique pour découvrir les signes évocateurs de cette pathologie. L'échographie est un élément supplémentaire pour étudier l'origine auto-immune.

✓ Hypothyroïdie périphérique

L'examen de première intention est le **dosage de la TSH**, normalement compris entre 0,4 à 4 mUI/l. La TSH est un **biomarqueur** reflétant le fonctionnement de la thyroïde. Si le taux de la TSH est élevé, il doit être reconstrôlé un mois après, avec la réalisation du dosage de la T4 (compris entre 10 à 26 pmol/l). Le dosage de la T3 n'est pas justifié car un taux abaissé de cette hormone se retrouve dans différentes affections non endocriniennes (dénutrition, cirrhose hépatique, etc.). Les **anticorps antithyroïdiens** permettent quant à eux, de confirmer une thyroïdite auto-immune.

L'hypothyroïdie peut être diagnostiquée avec des signes cliniques et des anomalies biologiques : TSH > 10 mUI/l et une T4 libre abaissée. On parle **d'hypothyroïdie clinique ou patente**.

Cette pathologie peut ne pas présenter de signes cliniques et d'anomalies biologiques évidents : $4 < \text{TSH} < 10$ mUI/l et une T4I normale. Elle se nomme **hypothyroïdie fruste ou infraclinique**.

✓ Hypothyroïdie centrale

L'hypothyroïdie centrale est caractérisée par une TSH basse à normale et une T4 libre basse.

Comment effectuer la prise en charge de l'hypothyroïdie ?

✓ Hypothyroïdie périphérique

Un **traitement par la thyroxine** est mis en place directement dans l'hypothyroïdie clinique pour un retour à la normale de la TSH.

Dans l'hypothyroïdie fruste, les médecins **peuvent s'interroger d'une initiation de traitement** si le patient a des facteurs de risque cardiovasculaire, des signes évocateurs ou des anticorps anti-TPO. Un **contrôle à 6 mois puis tous les ans** de la TSH est à réaliser dans le cas d'une absence de signes cliniques, de facteurs cardiovasculaires ou d'une absence d'anticorps anti-TPO pour suivre l'évolution de l'hypothyroïdie.

✓ Hypothyroïdie centrale

Avant une instauration de traitement, une **supplémentation de la fonction corticotrope** doit s'appliquer pour éviter toute décompensation surrénalienne aiguë.

LEVOTHYROXINE

OBJECTIF DU TRAITEMENT : Normaliser le **taux des hormones thyroïdiennes** (HT) et normaliser le **métabolisme général**.

PHARMACODYNAMIE :

La **lévothyroxine (L-T4)** est l'**hormonothérapie substitutive thyroïdienne de référence**. Cette thyroxine synthétique se convertit en T3 qui est l'hormone active. Cette lévothyroxine est un médicament à **index thérapeutique étroit** (= une seule petite quantité de concentration sanguine peut entraîner un échec thérapeutique ou des réactions indésirables).

SPECIALITES : Levothyrox[®], L-Thyroxin Henning[®], Euthyrox[®], Thyrofix[®], Tcaps[®], TSoludose[®], L-Thyroxine Serb[®] (*solution buvable à conserver au réfrigérateur*).

MODE D'ADMINISTRATION :

La prise journalière se fait à **jeun, 30 minutes avant le petit déjeuner ou 2 heures après le repas du soir**.

En cas d'oubli, **la dose ne doit pas être doublée** le lendemain de l'oubli (Sa demi-vie est **7j**).

POSOLOGIE :

- Adulte : 1,7 µg/kg/jour

L'initiation du traitement débute par une **petite dose** de 25 à 50 µg/jour. Le dosage est augmenté **progressivement** tous les 2 à 4 semaines jusqu'à trouver le dosage adapté.

- Personnes âgées et personne à risque cardiovasculaire : 1,3 µg /kg/jour

Le dosage s'accroît **plus progressivement**. Avant d'instaurer le traitement, un **bilan cardiaque** doit être réalisé car la lévothyroxine potentialise l'effet coronarien.

SURVEILLANCE :

La **TSH** est le biomarqueur permettant d'instaurer et de modifier le dosage du traitement. Un contrôle de la TSH s'effectue 6 à 8 semaines après **l'initiation du traitement ou du changement de dosage**. C'est à ce moment-là que la TSH se stabilise. Ensuite, un contrôle doit être réalisé tous les 6 mois jusqu'au contrôle annuel.

Le patient peut ressentir des bienfaits au bout de **15 jours** d'instauration du traitement.

Signes d'un déséquilibre :

Un mauvais dosage peut occasionner des problèmes de santé. Un dosage insuffisant conduit à des symptômes d'hypothyroïdie. En revanche, un dosage élevé induit des **signes d'hyperthyroïdie** : *Tachycardie, trouble du rythme cardiaque, tremblements, insomnie, excitabilité, élévation de la température, sueurs, amaigrissement rapide, diarrhée.*

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

La lévothyroxine n'a **pas de contre indication** avec d'autres médicaments. Néanmoins, des précautions sont à prendre en cas d'association avec d'autres traitements. Il est conseillé de **différer d'au moins 2 heures** la prise de la lévothyroxine avec : *Résines échangeuses d'ions, colestyramine, Sévélamer, sucralfate, agents topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants, les sels de fer, de calcium et l'Orlistat.*

Une adaptation du dosage doit être effectuée avec :

- Les inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir (indinavir, lopinavir...)
- Les inducteurs enzymatiques : le carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine.
- Les œstrogènes de substitution et la chloroquine/proguanil.

Une surveillance clinique et biologique de :

- **L'INR** avec les anti-vitamines K (Coumadine®, Préviscan®) car la lévothyroxine potentialise leur action.
- La **glycémie** doit être renforcée chez les diabétiques car les HT sont hyperglycémiantes.
- L'amiodarone car elle contient **75 mg d'iode par comprimé**. Une hypothyroïdie induite **apparaît jusqu'à 6 à 12 mois après le début du traitement**. Après l'arrêt de celui-ci, l'euthyroïdie surgit **2 à 4 mois après**. Un dosage de la TSH est contrôlé tous les 6 mois puis tous les ans.
- Du lithium tous les 6 mois car il développe un goitre et favorise l'hypothyroïdie.

MESURES HYGIENO-DIETETIQUES :

L'alimentation doit être variée et équilibrée car des **carences nutritionnelles** (sélénium, manganèse, zinc, fer, tyrosine etc..) perturbent la fonction thyroïdienne et l'alimentation permet d'aider à corriger certains symptômes comme la constipation, l'excès de cholestérol, le prise de poids, la rétention hydrosodée, l'anémie etc.

L'iode est indispensable pour la thyroïde. Il ne doit pas être pris **ni en excès, ni insuffisamment**. Aujourd'hui le sel de table et le pain en contiennent une quantité suffisante pour éviter cette carence. Il est primordial de consommer avec modération les produits de la mer (2 portions par semaine) et les produits laitiers (3/jour).

Certains aliments en grande quantité (= **aliment goitrogène**) perturbent aussi cette glande : tous les choux, les feuilles et graines de moutarde, les navets, les épinards, les radis, les cacahuètes, la patate douce et le soja. Ils ne sont pas à proscrire mais sont à limiter.

Au comptoir, il est important d'aborder les conseils associés au **traitement** (interaction, signes de déséquilibre, modalité de prise), au risque d'**automédication**, aux **symptômes** (constipation, fatigue, prise de poids perte de cheveux etc.) et à **l'alimentation**.

L'HYPOTHYROIDIE

Qu'est ce que c'est ?

L'hypothyroïdie correspond à une **faible production des hormones thyroïdiennes** (T4 et T3). L'organisme entier est au ralenti.

La thyroïde se présente sous forme d'un papillon et elle est située à la base du cou.



Causes :

Les causes les plus fréquentes sont **auto-immunes** (le système immunitaire attaque son propre organisme), **iatrogènes** (lié aux médicaments). L'hypothyroïdie peut être aussi liée à un manque ou un excès d'iode.

Symptômes :

- Fatigue, déprime / Constipation, prise de poids et ballonnement / Baisse transpiration et frilosité.
- Hypercholestérolémie (taux élevée de cholestérol) et hyperuricémie etc.
- Bradycardie et anémie (manque de globule rouge).
- Fourmillements, picotements des mains. Mains et pieds boursoufflés.
- Diminution de l'audition, trouble de l'équilibre et des vertiges.
- Troubles de la mémoire, de la vigilance et de la concentration.
- Crampes musculaires, syndrome du canal carpien / Os fragilisés.
- Peau épaisse, boursoufflée, pâle et sèche / Ongles et cheveux cassants.
- Voix rauque et langue gonflée.
- Problème de fertilité, troubles menstruels et perte de la libido.
- Coma myxœdème est une forme grave et rare (coma calme, bradycardie, hypothermie etc.)

A savoir, tous ces symptômes ne sont pas systématiques.

Traitement :

La **Lévothyroxine**, traitement médicamenteux substitutif référent permet de **normaliser le taux des hormones thyroïdiennes** et le **métabolisme en général**. Il existe sous forme de comprimés ou de gouttes avec différents dosages.

La **TSH** est le biomarqueur permettant d'instaurer et de modifier le dosage du traitement. Un contrôle de la TSH s'effectue 6 à 8 semaines après **l'initiation du traitement ou du changement de dosage**. Elle se stabilise à ce moment-là. Ensuite, un contrôle doit être réalisé tous les 6 mois jusqu'au contrôle annuel. Le traitement est efficace à partir de **1 à 2 semaines** après le début de celui-ci. Les symptômes disparaissent en quelques mois.

La surveillance clinique et biologique est très importante pour l'observance et l'équilibre thyroïdien car la lévothyroxine est à **marge thérapeutique étroite** (toute variation de sa concentration peut provoquer des réactions indésirables).

Signes de surdosage ou sous-dosage :

Un mauvais dosage peut occasionner des problèmes de santé. Un dosage insuffisant amène à des symptômes d'hypothyroïdie (cf. symptômes). En revanche, un dosage élevé entraîne des **signes d'hyperthyroïdie** : *Tachycardie, trouble du rythme cardiaque, tremblements, insomnie, excitabilité, élévation de la température, sueurs, amaigrissement rapide, diarrhée.*

En cas d'observation des signes de sur ou sous-dosage, **contactez le médecin**, car le dosage du médicament n'est pas approprié.

Importance :

Prise du médicament **à jeun** c'est-à-dire 30 minutes avant le petit-déjeuner ou 2 heures après le dîner. Horaire fixe.



N'arrêtez votre traitement et ne modifiez pas le rythme d'administration sans avis du médecin.

En cas d'oubli : **Ne prenez pas de double dose** pour compenser la dose oubliée. En cas de plusieurs oublis, contactez votre médecin.



Conseils pratiques :

- Une alimentation équilibrée et variée évite les carences (sélénium, tyrosine, zinc, magnésium et calcium), l'excès de cholestérol etc.
- Une activité physique de 30 minutes tous les jours (marche, vélo, natation etc.) empêche une prise de poids excessive, le stress.
- En cas de fatigue, une sieste <30minutes aide à reprendre des forces, de préférence avant 16 heures.
- En cas de constipation, la présence de fibres dans l'alimentation est importante (légumes, fruits, féculents complets). Il est nécessaire de boire 1,5 à 2 litres d'eau par jour. Une présence aux toilettes à heure régulière aide à l'exonération.
- Il est important de prendre soins de sa peau (hydratation), de ses ongles cassants et de ses cheveux (évités les soins capillaires : brushing, shampoing agressif).

Interactions :

Attention à l'automédication!

Les médicaments à prendre à 2 heures d'intervalle sont :

- Le fer (Fumafer®, Tardyferon®..), Sel calcium (calciprat®, calcidose®..)
- Le kayexalate®, Questran®, Sévélamer (Renvela®)
- Les pansements gastriques (Smecta®, Gasviscon®)

Limitez les aliments goitrogènes (perturbateur de la thyroïde) :

Tous les choux, colza, épinards, radis, cacahuètes, navet, cresson et soja.

Consommez avec modération l'iode. Par exemple : 2 portions/semaine pour les produits de la mer et 3 produits laitiers par jour.

Attention aux compléments alimentaires comportant de l'iode. Demandez conseil à votre pharmacien ou médecin.

Surveillez votre :

- Glycémie si vous êtes diabétique car la lévothyroxine réduit l'action de vos traitements.
- INR car la lévothyroxine potentialise les anti-vitamines K (AVK) : risque d'hémorragie.
- Traitement à l'amiodarone **deux fois par an** car même après l'arrêt de ce traitement, la perturbation de la fonction thyroïdienne dure jusqu'à 6 mois.
- Traitement avec le lithium **deux fois par an** avec car il dérègle la fonction thyroïdienne.

Adressez-vous à votre pharmacien pour plus de conseils au sujet de vos symptômes.

Annexe 4 : Le questionnaire destiné aux professionnels de santé à l'officine.

Enquête sur la prise en charge de l'hypothyroïdie à l'officine.

Caractéristique de la pharmacie :

Zone d'activité de la pharmacie :

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Rurale | <input type="checkbox"/> Saisonnaire |
| <input type="checkbox"/> Urbaine | <input type="checkbox"/> Centre commercial |
| <input type="checkbox"/> Banlieue/Quartier | <input type="checkbox"/> Autre |

Nombre d'employés :

- | | |
|---------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 0 à 5 | <input type="checkbox"/> 10 à 15 |
| <input type="checkbox"/> 5 à 10 | <input type="checkbox"/> Plus de 15 |

Dans quel département êtes-vous ? (Mettez le numéro de votre département)

Vous êtes :

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Pharmacien (ne) | <input type="checkbox"/> Etudiant (e) préparateur (rice) |
| <input type="checkbox"/> Préparatrice (ne) | <input type="checkbox"/> Vendeur (se) |
| <input type="checkbox"/> Etudiant (e) en pharmacie | <input type="checkbox"/> Autre |

Avez-vous suivi des formations lors de votre vie professionnelle sur cette pathologie ?

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
|------------------------------|------------------------------|

Combien de patients hypothyroïdiens avez-vous dans votre clientèle :

- | | |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 0 à 50 | <input type="checkbox"/> 200 à 250 |
| <input type="checkbox"/> 50 à 100 | <input type="checkbox"/> 250 à 300 |
| <input type="checkbox"/> 100 à 150 | <input type="checkbox"/> Plus de 300 |
| <input type="checkbox"/> 150 à 200 | |

Caractéristique de la pathologie :

Connaissez-vous les symptômes de cette pathologie ?

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
|------------------------------|------------------------------|

Si oui, lesquels ?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Anémie | <input type="checkbox"/> Œdème |
| <input type="checkbox"/> Asthénie | <input type="checkbox"/> Mauvaise circulation |
| <input type="checkbox"/> Prise de poids | <input type="checkbox"/> Tachycardie |
| <input type="checkbox"/> Diarrhée | <input type="checkbox"/> Goitre |
| <input type="checkbox"/> Constipation | <input type="checkbox"/> Sommeil léger |
| <input type="checkbox"/> Peau nacrée | <input type="checkbox"/> Sautes d'humeur |
| <input type="checkbox"/> Glaucome | <input type="checkbox"/> Tremblements fins des mains |
| <input type="checkbox"/> Maux tête | <input type="checkbox"/> Transpiration excessive |
| <input type="checkbox"/> Ongle cassant | |

Lors d'un échange, avez-vous déjà suspecté une hypothyroïdie chez un patient non diagnostiqué ?

- Oui Non

Lors de la première délivrance du traitement, quels conseils donnez-vous ? Lesquels ?

.....
.....

Quels aliments devons-nous manger avec modération lors d'une hypothyroïdie ?

- | | |
|-----------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Sel | <input type="checkbox"/> Poisson |
| <input type="checkbox"/> Choux | <input type="checkbox"/> Alcool |
| <input type="checkbox"/> Chocolat | <input type="checkbox"/> Viande |
| <input type="checkbox"/> Radis | <input type="checkbox"/> Soja |
| <input type="checkbox"/> Amande | <input type="checkbox"/> Carotte |
| <input type="checkbox"/> Pêche | <input type="checkbox"/> Huiles végétales |
| <input type="checkbox"/> Cerise | <input type="checkbox"/> Iode |
| <input type="checkbox"/> Abricot | <input type="checkbox"/> Concombre |

Des supplémentations sont-elles à prendre lors de cette maladie ?

- Oui Non

Lesquelles ?

.....
.....

Quelles personnes sont les plus sensibles à cette pathologie ?

.....
.....

Caractéristique du traitement :

Connaissez-vous les interactions médicamenteuses avec la L-thyroxine ?

- Oui Non

Lesquelles ?

.....
.....

Quel paramètre biologique permet d'effectuer l'adaptation de la posologie ?

- | | |
|------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> T4L | <input type="checkbox"/> AC anti-thyroglobuline |
| <input type="checkbox"/> T3L | <input type="checkbox"/> AC anti-thyroperoxydase |
| <input type="checkbox"/> TSH | |

Après instauration du traitement, le suivi s'effectue :

- Tous les mois tant que la posologie définitive soit établie, puis tous les 6 mois pendant un an. En complément une vérification annuelle est nécessaire.

- Tous les 4 à 6 semaines tant que la posologie définitive soit établie (délai 1 mois avant stabilisation du taux) puis vient le contrôle du dosage annuel de la TSH, une fois le traitement établi.
- Sans dosage de TSH.
- Tous les 3mois jusqu'à ce que la posologie définitive soit établie.

Quels sont les signes d'un déséquilibre ?

.....
.....

Pensez-vous avoir eu assez d'informations lors de la polémique avec le levothyrox pour donner suffisamment d'informations au patient ?

- Oui
- Non

Proposez-vous des entretiens dans un espace de confidentialité à vos patients ?

- Oui
- Non

Par quels moyens vous informez-vous ?

- Revues professionnelles
- Fournisseurs / Laboratoires
- Etudes universitaires
- Internet
- Associations patients
- Autres

Aimeriez-vous avoir des fiches informatives sur cette pathologie avec des conseils patients ?

- Oui
- Non

Seriez-vous intéressés par des fiches récapitulatives sur l'hypothyroïdie ?

- Oui
- Non

CONCLUSION

Bien que l'hypothyroïdie soit une pathologie bien connue depuis des décennies, elle n'en reste pas moins non maîtrisée. Cette insuffisance de la thyroïde perturbe l'ensemble du fonctionnement de l'organisme.

En tant que spécialiste du médicament et par les connaissances dont il dispose, le pharmacien joue un rôle important dans la prise en charge du patient et se doit de sensibiliser ce dernier sur sa maladie mais surtout sur le traitement.

Pourtant, cette étude met en lumière une fragilité des connaissances de l'hypothyroïdie et sur la prise de son traitement chez le professionnel de santé à l'officine (les précautions à prendre avec la prescription d'autres traitements, les conseils associés, etc.).

C'est pourquoi, des fiches récapitulatives sont mises à disposition auprès de ces derniers. Elles permettront d'améliorer l'intervention pharmaceutique du professionnel de santé et de son équipe. Il s'agit là de prendre conscience de l'importance d'avoir des connaissances solides pour accompagner le patient tout au long de son traitement. Pour conclure leur échange, le pharmacien offrira une brochure au patient et pourra proposer un entretien personnalisé pour aider, conseiller au mieux ce dernier. L'utilisation de cet outil semble être la plus appropriée au comptoir.

BIBLIOGRAPHIE

Académie nationale de Pharmacie. Observance des traitements médicamenteux en France. https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_l_observance_medicamenteuse_VF_CORR_DGS_2016.02.09.pdf, consulté le 14 mars 2021.

AFSSA. (2005, Mars). Évaluation de l'impact nutritionnel de l'introduction de composés iodés dans les produits agroalimentaires. Consulté le 19 mars 2021 sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-RA-impactiode.pdf>

Ait Ourhrouil M., Dahbi L., Hassam B., (1998) Les alopecies : classification et indications thérapeutiques. *Médecine du Maghreb*, 70, 31-36.

Aktas, H-S. (2020) Vitamin B12 and vitamin D levels in patients with autoimmune hypothyroidism and their correlation with anti-thyroid peroxidase antibodies. *Medical principles and practice*, 29 (4), 364-370.

Ameli. (Mise à jour le 11 février 2020) Dépister l'hypothyroïdie. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hypothyroïdie/depistage> consulté le 2 juin 2021.

Amyère M. Régulation de la macropinocytose constitutive dans les fibroblastes transformés par les oncogènes. Thèse en doctorat en Sciences Biomédicales, université catholique de Louvain, 2001.

ANSES. (mise à jour le 06/03/2019). Iode-Fonctions, sources alimentaires, et besoins nutritionnels. <https://www.anses.fr/fr/content/iode>, consulté le 20 mars 2021

ANSES (mise à jour le 18/01/2021). Vitamine D : Pourquoi et comment assurer un apport suffisant ?. <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d-pourquoi-et-comment-assurer-un-apport-suffisant>, consulté le 20 mars 2021.

ANSM. Etat des lieux de l'utilisation de la lévothyroxine en France (2013).

Assurance maladie (2014). Exploration et surveillance biologique thyroïdienne. http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/2017078_MEMO_EXPLORATION_biologique-e-v1.pdf consulté le 4 novembre 2020.

Bakiri F (1999). Le dosage de la TSH dans l'hypothyroïdie centrale. *Annales d'endocrinologie*, 60, 422-426.

Bellamine K. La phytothérapie clinique dans les affections dermatologiques. Thèse du doctorat en pharmacie, Rabat, 2017.

Belon J-P., Faure S., Pillon F. *Pathologies et thérapeutiques commentées enseignements spécifiques, intégrés et formation d'application*. Elsevier Masson, 2013.

Berger M M., Roussel A-M. (2017) Complémentation ou supplémentation en oligo-éléments : qui, pourquoi, comment ?. *Nutrition clinique et métabolisme*, 31 (2), 93-102.

Berscia L., Benoit A., Betea D., Delvenne P., Harmoir E., Beckers A. (2014). L'amiodarone et la thyroïde. *Revue médicale Liège*, 69 (10), 549-554.

Biomnis (2014). TSH. <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/TSH.pdf>, consulté le 4 novembre 2020.

Bonnet-Serrano F., Bouzerare A., Guibourdenche J. (2019) Bilan thyroïdien anormal. *EMC- traité de médecine AKOS*, 14 (3) « 1-9 ».

Bournaud C., Orgiazzi J. (2003). Thyroïde et grossesse. *Annale endocrinologie*, 64 (4), 324-331.

Carranza D., Van Vliet G., Polak M. Hyperthyroïdie et hypothyroïdie du nouveau-né de l'enfant. EMC (Elsevier SAS, Paris), *Endocrinologie-Nutrition*, 10-005-A-10, 2006.

Chanussot JC., Danowski R., (1989). Les accidents musculaires du sportif. *Annale Kinésithérapie*, 16 (4), 133-139.

Claeys B. *En finir avec l'hypothyroïdie*. Thierry Souccar Editions, 2015.

CNAMTS Biolam (juin 2004). Les actes de biologie remboursés en 2002 et 2003 par le Régime Général d'Assurance Maladie. Consulté le 9 mai 2021.

Davey R., Findlay AD. (2013) Calcitonin : Physiology or Fantasy ?. *Journal of Bone and Mineral research*, 28 (5), 973-979.

Deregnier R-A. (2017). Prenatal treatment of cretinism : Preliminary studies of its value in postnatal development. *The journal of pediatrics*, 190, 78.

Drutel A., Archambeaud F., Caron P. (2013) Selenium and the thyroid gland : more good news for clinicians. *Clinical endocrinology*, 78 (2), 155-164.

Dubois T. L'alopécie chez les jeunes. Thèse de doctorat en pharmacie, Picardie Jules Verne, 2015.

Du Pasquier L. (2004) L'élévation modérée de la TSH après 55 ans se normalise spontanément dans plus d'un tiers des cas.
http://www.jim.fr/edocs/une_elevation_moderee_de_la_tsh_apres_55_ans_se_normalise_spontanement_dans_plus_d_un_tiers_des_cas_6762/document_actu_med.phtml, consulté en octobre 2019.

Enjalric R. Prise en charge des pathologies musculaires du sportif à l'officine. Thèse du doctorat en pharmacie, Marseille, 2020.

Estaquio C., Castetbon K., Valeix P. (2009). Maladies thyroïdiennes dans la cohorte SU.VI.MAX. Estimation de leur incidence et des facteurs de risque associés, 1994-2002. Institut de veille sanitaire et Université Paris, « 1-58 ».

FIRENDO (2020). Recommandations 2020 de l'ENDO-ERN sur l'hypothyroïdie congénitale, approuvées par l'ESE et l'ESPE. <http://www.firendo.fr/actualites/article/news/recommandations-2020-de-lendo-ern-sur-lhypothyroidie-congenital-approuvees-par-lese-et-lespe/>, consulté le 2 juin 2021.

- Fragu P. (1999). Le regard de l'histoire des sciences sur la glande thyroïde (1800-1960). *Annales d'Endocrinologie*, 60 10-22.
- Friess H. Dépistage et traitement de l'hypothyroïdie pendant la grossesse : une revue de la littérature. Thèse de doctorat en médecine, Toulouse, 2014.
- Gauchez A S., Chirikh K., Kuczewski E., Charrie A. (2016) Nécessité d'un nouveau test THS pour le diagnostic précoce de l'hypothyroïdie. *Médecine nucléaire*. « 1-6 »
- Gerson M., Bartès B., Smagal A. *La thyroïde : 100 questions/réponses pour mieux comprendre les maladies de la thyroïde*. Ellipses. 2017.
- Gervais R., Willoquet G., Talbert M., Calop J. *Guide pharmaco clinique*. Moniteur Des Pharmacies Et Des Laboratoires 2017.
- Gigleux M. Principaux effets indésirables de l'amiodarone. Adaptation de ces connaissances à la pratique officinale. Thèse de doctorat en pharmacie, Lorraine, 2017.
- Guénard H., Batteux F., Berger P., Bioulac B., Blanchard A., Bonnin P. *Physiologie humaine*. Editions Pradel, 2009.
- Haroche. Effet secondaire de l'affaire Levothyrox : Hyper production sur les blogs !.
http://www.jim.fr/edocs/effet_secondaire_de_laffaire_levothyrox_hyper_production_sur_les_blogs__167310/document_jim_plus.phtml, consulté le 14 octobre 2020.
- Haroche A. Effets secondaires du « nouveau » Levothyrox : défaut de composition... ou de communication ?.
http://www.jim.fr/edocs/effets_secondaires_du_nouveau_levothyrox_defaut_de_composition...ou_de_communication__167068/document_actu_pro.phtml, consulté le 14 octobre 2020.
- HAS, pertinence des soins – Hypothyroïdie – Rapport d'élaboration (2019), https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/rapport_pertinence_hypothyroidie_vf.pdf, consulté le 20 septembre 2020.
- HAS, recommandations professionnelles : Hypothyroïdies frustes chez l'adulte (2007), https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/hypothyroidies_frustes_-_recommandations_vf.pdf, consulté le 24 juillet 2020.
- Hoenner, B, et al. Crampes musculaires nocturnes de la personne âgée. (2012). *Médecine*, 8 (5), 207-211.
- Kibirige D., Luzinda K., Ssekitoleko R. (2013) Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities : a current perspective. *Thyroid Research*, 6, 3
- Knezevic J., Starchl C., Tmava Berisha A., Amrein K. (2020) Thyroid-Gut-Axis : How does the microbiota influence thyroid function ?. *Nutrients*, 12 (6).
- Laboureau-Soares Barbosa S., Briet C., Rohmer V. (2018) Hypothyroïdie primitive acquise de l'adulte. *EMC.Endocrinologie-Nutrition*, 15 (3),10-005-B-10.

Laboureau-Soares Barbosa S., Rodien P., Illouz F., Rohmer V. (2009) Hypothyroïdie acquise de l'adulte. *EMC.Endocrinologie-Nutrition*, 10-005-B-10.

Lacour B., Belon J-P. *Physiologie*. Elsevier Masson, 2015.

Ladsous M., Wémeau J-L. (2010). Hypothyroïdie chez l'adulte. *La revue du praticien*, 60, 419-424.

Lancet. (2008). Iodine-deficiency disorders. sur The Lancet: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)61005-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)61005-3/fulltext), consulté le 5 avril 2021.

Laurent E. L'aromathérapie, la phytothérapie et les médicaments homéopathiques pour la prise en charge thérapeutique du sportif amateur : conseils à l'officine. Thèse de doctorat en pharmacie, Lorraine. 2017.

Le bras Q., Ritter L., Fasquel D., Leusuer M., Lucas S., Gouin T. 2014. Etude de la consommation des algues alimentaires en France. *Programme IDEALG Phase 1. Etude nationale*. Les publications du pôle halieutique AGROCAMPUS Ouest, 35.

Leclère J., Orgiazzi J., Rousset B A. *La thyroïde : des concepts à la pratique clinique*. Elsevier Masson, 2001

Ledreney-grosjean L. *ABC ... du conseil dermocosmétique en pharmacie*. Le Moniteur des pharmacies, 2012.

Lepage C. *Thyroïde, enfin le traitement qui sauve*. Edition du moment, 2014.

Lévy P., Piche T. (2011) Constipation sévère. *Post'U FMC-HGE*, 75-84.

Lubetzki J., Chanson P., Guillausseau P-J. *Endocrinologie et maladies métaboliques*. Flammarion Médecine-Sciences, 2005.

Meier C. La TSH serait un mauvais marqueur de la gravité d'une hypothyroïdie. (2013) JIM, consulté le 21 octobre 2019.

Messina M., Redmond G. (2006). Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients : A review of the relevant literature. *Thyroid Journal Archive*, 16(3), 249-258.

Ministère des solidarités et de la santé. Programme national de dépistage néonatal (mis à jour le 30/11/20). <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/DNN>, consulté le 10 décembre 2020.

Ministère des solidarités et de la santé. Arrêt de distribution de EUTHYROX® - Document d'accompagnement à la substitution du traitement à base de lévothyroxine. www.https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/arret_euthyrox_r_accompagnement_a_la_substitution_aout_2020.pdf, consulté le 19 mars 2021.

Modigliani E., Cohen R., Legrand M. *Pathologie thyroïdienne en pratique courante*. Doin Editions, 1998.

- Müller F., Beck M. *Soigner l'hypothyroïdie sans médicaments*. Leduc.s, 2019.
- Mulot J. L'histoire de l'iode, d'hier à aujourd'hui. Thèse de doctorat en pharmacie, Rouen, 2019
- O'kane S-M., Mulhern M-S., Pourshahidi L., Strain JJ., Yeates AJ. (2018) Micronutrients, iode status and concentrations of thyroid hormones : a systematic review. *Nutrition reviews*, 76 (6), 418-431.
- Omédit Normandie (2019). Liste des médicaments écrasables. <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/24901/medicaments-ecrasables-mise-a-jour-de-2019.pdf>, consulté le 20 novembre 2020.
- Official Journal of the European Union (2008). Commission Directive 2008/100/EC of 28 October 2008 amending Council Directive 90/496/EEC on nutrition labelling for foodstuffs as regards recommended daily allowances, energy conversion factors and definitions. OJ L 285 : 9–12.
- Pasdeloup Grenez. Phytothérapie – exemple de pathologie courantes à l'officine : Fatigue, Insomnie, Stress, Constipation, Rhume, Douleur et Inflammation. Thèse de doctorat en pharmacie, Lille, 2019.
- Pirola I., Gandossi E., Agosti B., Delbarba A., Cappeli C. (2016) Selenium supplementation could restore euthyroidism in subclinical hypothyroid patients with autoimmune thyroiditis. *Endokrynologia Polska*, 67 (6), 567-571.
- Polak M. (2006) .Hypothyroïdie de l'enfant. EMC – *Traité de médecine AKOS*, 1 (4), 1-4.
- Popelier M., Delbot T. (1998) Hypothyroïdie. AKOS (traité de médecine).
- Rasolonjatovo I. Prise en charge de la constipation à l'officine. Thèse de doctorat en pharmacie, Marseille, 2018.
- Rodien P., Prunier-Mirebeau D., Illouz F. (2018) Les syndromes de sensibilité réduite aux hormones thyroïdiennes. *Médecine Clinique Endocrinologie et Diabète MCED*, 92, 32-37.
- Santé publique France. Hypothyroïdie congénitale en France : Analyse des données recueillies lors du dépistage néonatal de 2002 à 2012. [https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/anomalies-et-malformations-congenitales/documents/article/hypothyroidie-congenitale-en-france-analyse-des-donnees-recueillies-lors-du-depistage-neonatal-de-2002-a-2012#:~:text=Le%20d%C3%A9pistage%20de%20l'hypothyro%C3%AFdie,l'enfant%20\(AFPHE\)](https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/anomalies-et-malformations-congenitales/documents/article/hypothyroidie-congenitale-en-france-analyse-des-donnees-recueillies-lors-du-depistage-neonatal-de-2002-a-2012#:~:text=Le%20d%C3%A9pistage%20de%20l'hypothyro%C3%AFdie,l'enfant%20(AFPHE),), consulté 18 avril 2021.
- Santini F., Marzullo P., Rotoni M., Pagano L., Ippolito S., Chiovato L. (2014) Mechanisms in endocrinology : The crosstalk between thyroid gland and adipose tissue : signal integration in health and disease. *European journal of Endocrinology*, 171 (4), 137-152
- Schlienger J-L. *SOS thyroïde : toute la vérité sur une glande peu ordinaire*. Frison-Roche, 2000.
- Simon C., Chabrier G. (2005) Comment prescrire l'activité physique en pratique médicale ?. *Annales d'endocrinologie*, 66 (2), 29-35.
- Smith R., Netter F., Machado C. *The netter collection of medical illustrations*. Elsevier, 2011.

Tanriverdi A., Ozcan Kahraman B., Ozsoy I., Bayraktar F., Ozgen Saydam B., Acar S. (2019) Physical activity in women with subclinical hypothyroidism. *Journal d'investigation endocrinologique*, 42, 779–785.

Tonstad S., Jaceldo-Siegl K., Messina M., Haddad E., Fraser G-E. (2016). The association between soya consumption and serum thyroid-stimulating hormone concentrations in the Adventist Health Study-2. *Public Health Nutrition*, 19 (8), 1464-1470.

Vergini R. *Traiter naturellement l'hypothyroïdie*. Macro Editions, 2017.

Verhaeghe E. (2009). Etude des mécanismes d'accumulation de l'iode chez l'algue brune *Laminaria digitata* et chez les mammifères. Thèse de doctorat en chimie, Paris XI. Consulté le 2 mai 2019

Vidal 2017 : le dictionnaire.

Vlaeminck-Guillem V. (2011) Structure et physiologie thyroïdiennes. *EMC – Endocrinologie – Nutrition*, 8 (3), 1-16.

Vlaeminck-Guillem V., Wémeau J-L. (2002) Les récepteurs des hormones thyroïdiennes : implications en physiologie. *Act. Méd Int. – Métabolismes – Hormones – Nutrition*, 6 (3), 101-111.

Wang X., Yin J. (2015) Complementary and alternative therapies for chronic constipation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, « 1-11 »

Wémeau J-L. *Les maladies de la thyroïde*, Elsevier Masson, 2010.

Wémeau J-L., Herbomez M., Perimenis P., Vélayoudom F-L. (2005) Thyroïde et grossesse. *EMC, Endocrinologie-Nutrition*, 10-010-A-10.

World Health Organization, UNICEF. Iodine deficiency in Europe – A continuing public health problem. WHO, 2007

Zeitoun P., Lacaine F. *Abord clinique en gastro-entérologie*. Springer, 2003

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



LAIGUILLON Aurélie

La prise en charge de l'hypothyroïdie à l'officine.

Th. D. Pharm., Rouen, 2021, 120p.

RESUME

Grâce à de nombreuses avancées médicales, la glande thyroïde s'est vue être au centre de l'histoire des sciences à plusieurs reprises au cours des années 1800 à 1960. Cette glande qui a pour but de produire des hormones dites thyroïdiennes, la thyroxine et la tri-iodothyronine, se voit être responsable d'un état d'hypométabolisme, lorsque celle-ci produit de manière insuffisante ces hormones. Cette altération est appelée plus communément l'hypothyroïdie.

Dans ce contexte, la lévothyroxine est le traitement référent et représente l'hormonothérapie substitutive thyroïdienne.

Professionnel de proximité, le pharmacien d'officine se doit d'avoir un rôle majeur dans l'information, le conseil et l'écoute auprès des patients concernés.

L'objectif de cette thèse est de parfaire les connaissances de ces professionnels de santé bien souvent confrontés à cette maladie et ce traitement qui l'accompagne.

En conclusion, l'élaboration de fiches récapitulatives sur l'hypothyroïdie et la lévothyroxine, qui se veulent être une source d'informations importantes à connaître, pourront être adressées aux professionnels d'officine, afin qu'ils puissent au mieux accompagner et informer le patient. Celui-ci se fera remettre une brochure lors de son passage à l'officine.

MOTS CLES : Hypothyroïdie – Thyroïde – Lévothyroxine – Conseil – Questionnaire – Fiche

JURY

Président : Mme DUBUS Isabelle, PU

Membres : M. ROGER Jacky, Docteur en pharmacie

Mme. THARASSE Christine, MCU

M. GARGALA Gilles, MCU-PH (HDC)

DATE DE SOUTENANCE : 6 juillet 2021