



HAL
open science

Maladie de Basedow : exploration d'une pathologie thyroïdienne auto-immune

Vivien Longueville

► **To cite this version:**

Vivien Longueville. Maladie de Basedow : exploration d'une pathologie thyroïdienne auto-immune. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03575320

HAL Id: dumas-03575320

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03575320v1>

Submitted on 15 Feb 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THÈSE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 15 DECEMBRE 2021

PAR

Monsieur Vivien LONGUEVILLE

Né le 4 août 1995 à Décines Charpieu (69150)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Maladie de BASEDOW :
Exploration d'une pathologie thyroïdienne auto-immune**

JURY :

Président : Pr. Philippe PICCERELLE

Membres : Dr. Alexandrine BERTAUD
Dr. Claire CERINI
Dr. You Lean CICCOLINI

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

Remerciements

Tout d'abord, je remercie les membres du jury de leur présence ; Monsieur le Professeur Piccerelle en tant que président, Madame Bertaud pour son aide et son accompagnement durant ce travail, Madame Cerini ainsi que Madame Ciccolini. Et de manière générale, l'ensemble des professeurs et intervenants de la faculté pour leurs enseignements.

Je tiens à remercier ensuite ma famille et ma compagne pour leur soutien sans faille durant ces longues années d'étude, que cela soit en PACES ou pendant le cursus en pharmacie. Je pense particulièrement à mes parents et Zo qui n'ont cessé d'être présents.

Une pensée également pour certains membres de promo que j'ai côtoyé pendant ces six années. Zo, Imène et Fati notamment avec qui j'ai partagé les travaux de groupe en filière officine et un voyage à Budapest.

Mes remerciements s'adressent également aux pharmacies « maîtres de stage » qui ont su me former et me faire aimer mon métier : La Pharmacie du village d'Auriol et la Pharmacie du Piton sur l'île de la Réunion qui m'ont montré une autre facette du métier.

Sans oublier les pharmacies où j'ai travaillé : Pharmacie de la Bouilladisse et Pharmacie du Moulin de Redon. Pharmaciens comme préparateurs(rices) m'ont beaucoup apporté.

Je pense à tous ces pharmaciens, préparateurs(rices) et rayonnistes avec qui j'ai travaillé sans relâche pendant la pandémie. Une énorme pensée pour Linda, Saïla, Jocelyne et Mylène, mes coups de cœur de la Réunion, avec qui j'ai partagé mon stage de 6^e année.



**« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES.
CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS. »**

Table des matières

INTRODUCTION.....	19
1^{ERE} PARTIE : PHYSIOLOGIE DE LA THYROÏDE ET DYSTHYROÏDIES.....	21
I/ Introduction	21
II/ Rappels anatomiques et physiologiques de la thyroïde.....	21
A. Anatomie thyroïdienne.....	21
B. Examen clinique	22
C. Embryologie	23
D. Histologie	25
E. Vascularisation artérielle et veineuse, drainage lymphatique et innervation de la thyroïde.....	27
F. Axe thyroïdarien	28
III/ Biosynthèse des hormones thyroïdiennes	31
A. Structure des hormones thyroïdiennes	31
B. Captage de l'iodure	33
1) Origine de l'iodure	33
2) Transport de l'iodure au pôle basolatéral : le « Na/I symporter » (NIS)	34
3) Transport de l'iodure au pôle apical : la pendrine.....	35
C. Acteurs de l'organification de l'iodure.....	37
1) La thyroperoxydase (TPO)	37
2) DUOX ou « Dual Oxydase ».....	38
3) La thyroglobuline	40
D. Formation et sécrétion des hormones thyroïdiennes	41
1) Formation des hormones thyroïdiennes	41
2) Sécrétion des hormones thyroïdiennes.....	42
E. Systèmes de protection des thyrocytes	44
IV/ Transport, désiodation et catabolisme des hormones thyroïdiennes	46
A. Transport plasmatique des hormones thyroïdiennes.....	46
1) La « Thyroxine-binding globulin ».....	47
2) La transthyrétine.....	48
3) L'albumine	50
B. Transport transmembranaire des hormones thyroïdiennes	51
1) Les transporteurs MCT.....	52
2) Les transporteurs OATP	53
3) Les transporteurs LAT	53
4) Les transporteurs NTCP	53
C. Transport intracellulaire des hormones thyroïdiennes	54
D. Désiodation des hormones thyroïdiennes.....	55
1) La désiodase de type I (DIO1)	55
2) La désiodase de type II (DIO2)	56
3) La désiodase de type III (DIO3)	56
E. Catabolisme des hormones thyroïdiennes.....	58

V/ Mode d'action des hormones thyroïdiennes	61
A. Récepteurs aux hormones thyroïdiennes.....	61
B. Action génomique des hormones thyroïdiennes.....	64
1) Liaison des récepteurs à l'ADN	64
2) Répression ou activation transcriptionnelle des gènes cibles	64
3) Régulation indirecte de la transcription de gènes cibles.....	66
C. Action non génomique des hormones thyroïdiennes.....	68
VI/ Effets des hormones thyroïdiennes	69
A. Fonctions générales des hormones thyroïdiennes	69
B. Rôle dans le développement embryonnaire.....	69
C. Effets métaboliques des hormones thyroïdiennes	71
1) Métabolisme de base, thermogénèse et régulation pondérale	71
2) Métabolisme lipidique	72
3) Métabolisme glucidique	74
D. Effets osseux	75
E. Effets cardiaques	76
F. Effets musculaires	77
VII/ Dysthyroïdies : l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie.....	78
A. L'hypothyroïdie	78
1) Définition de l'hypothyroïdie.....	78
2) Manifestations cliniques et biologiques de l'hypothyroïdie.....	79
3) Diagnostic biologique de l'hypothyroïdie	80
4) Les principales étiologies de l'hypothyroïdie.....	82
5) Traitement de l'hypothyroïdie.....	84
B. L'hyperthyroïdie.....	88
1) Définition de l'hyperthyroïdie.....	88
2) Manifestations cliniques et biologiques de l'hyperthyroïdie	89
3) Diagnostic de l'hyperthyroïdie.....	90
4) Les principales étiologies de l'hyperthyroïdie	90
5) Complications de l'hyperthyroïdie.....	92
6) Traitements de l'hyperthyroïdie	92
2^E PARTIE : LA MALADIE DE BASEDOW.....	95
I/ Découverte de la maladie de Basedow	95
II/ Épidémiologie	95
III/ Étiologies de la maladie de Basedow	96
IV/ Signes cliniques	96
V/ Physiopathologie	99
VI/ Diagnostic	102
A. Dosages biologiques en première intention.....	102
1) Dosage de la TSH.....	102
2) Dosage de la T3 et de la T4 libres	102
B. Enquête étiologique : examens complémentaires	103
1) Dosages biologiques complémentaires	103
2) Techniques d'imagerie.....	104

VII/ Prise en charge thérapeutique.....	106
A. Prise en charge de la maladie de Basedow : recommandations	106
B. Traitements Médicamenteux.....	109
1) Antithyroïdiens de Synthèse (ATS)	109
2) Hormones thyroïdiennes	114
3) Béta-bloquants non cardio-sélectifs	119
4) Traitement radio-isotopique : Iode 131.....	123
C. Traitement chirurgical.....	126
D. Cas de la femme enceinte	127
E. Autres thérapeutiques alternatives de la maladie de Basedow	128
VIII/ Conseils aux patients à l'officine.....	130
CONCLUSION.....	140

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Edward Calvin Kendall (1886-1972) et la molécule de thyroxine T4
- Figure 2 : Localisation anatomique de la thyroïde avec ses différentes parties
- Figure 3 : Palpation de la glande
- Figure 4 : Embryogénèse de la thyroïde
- Figure 5 : Coupe d'un lobule et d'un follicule thyroïdien
- Figure 6 : Vascularisation de la thyroïde
- Figure 7 : L'axe thyroïdienne
- Figure 8 : Le récepteur à la TSH
- Figure 9 : Structures moléculaires de la T3 et de la T4
- Figure 10 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes
- Figure 11 : Entrée d'iodure au pôle basolatéral par le transporteur NIS
- Figure 12 : Transport de l'iodure par la pendrine au pôle apical du thyrocyte
- Figure 13 : Action de la thyroperoxydase (TPO)
- Figure 14 : L'activité des DUOX
- Figure 15 : Formation des hormones thyroïdiennes
- Figure 16 : Stockage de la thyroglobuline dans la colloïde avant internalisation
- Figure 17 : L'internalisation de la thyroglobuline
- Figure 18 : Transport, catabolisme et désiodation des hormones thyroïdiennes
- Figure 19 : Structure des protéines plasmatiques impliquées dans le transport des hormones thyroïdiennes
- Figure 20 : La transthyrétine complexée avec deux molécules de T4 (en vert)
- Figure 21 : Une mutation du gène de la transthyrétine
- Figure 22 : La structure de l'albumine
- Figure 23 : Les transporteurs MCT, OATP, LAT et NTCP
- Figure 24 : L'action des désiodases
- Figure 25 : Le catabolisme des hormones thyroïdiennes
- Figure 26 : La production de TRIAC et de TETRAC
- Figure 27 : Organisation des récepteurs nucléaires
- Figure 28 : Action génomique des hormones thyroïdiennes
- Figure 29 : Cross-talk de l'hétérodimère TR β 1-RXR avec PPAR γ -RXR

Figure 30 : Transfert des hormones thyroïdiennes maternelles permettant le développement du fœtus

Figure 31 : Transport de protons par les UCP dans la mitochondrie

Figure 32 : Action de la T3 sur le métabolisme lipidique

Figure 33 : Effets métaboliques des hormones thyroïdiennes

Figure 34 : Effet de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie sur le tissu osseux

Figure 35 : Action de la T3 sur le système cardiovasculaire

Figure 36 : Illustration des différents types d'hypothyroïdies

Figure 37 : Bilan de l'hypothyroïdie

Figure 38 : Bilan de l'hyperthyroïdie

Figure 39 : TSHR avec différents ligands : la TSH et l'anticorps anti-TSH (TS Abs)

Figure 40 : Goitre chez un patient Basedowien

Figure 41 : Un myxoédème pré-tibial

Figure 42 : Une acropachye

Figure 43 : Exophtalmie chez un patient Basedowien

Figure 44 : Échographie thyroïdienne

Figure 45 : Scintigraphies thyroïdiennes

Figure 46 : Prise en charge de la maladie de Basedow

Figure 47 : Mécanisme d'action des antithyroïdiens de synthèse (ATS)

Figure 48 : MyTest[®] Thyroïde Mylan

Figure 49 : Illustration du forum « vivre sans thyroïde »

Figure 50 : Application E-Thyroïde

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Diagnostic de l'hypothyroïdie primaire

Tableau 2 : Diagnostic de l'hypothyroïdie secondaire

Tableau 3 : Présentation des principales hypothyroïdies

Tableau 4 : Diagnostic de l'hyperthyroïdie

Tableau 5 : Diagnostic étiologique

Tableau 6 : Présentation des principales hyperthyroïdies

Tableau 7 : Quelques maladies auto-immunes spécifiques d'organes ou systémiques

Tableau 8 : Sex-ratio de maladies auto-immunes thyroïdiennes

Tableau 9 : Posologie du NEOMERCAZOLE®

Tableau 10 : Posologie du THYROZOL®

Tableau 11 : Posologie du BASDENE® et du PROPYLEX®

Tableau 12 : Posologie du LEVOTHYROX® et de la L-Thyroxine SERB®

Tableau 13 : Posologie du CYNOMEL® ET DE L'EUTHYRAL®

Tableau 14 : Posologie des bêtabloquants utilisés dans l'hyperthyroïdie

Tableau 15 : Bilan des classes médicamenteuses utilisées dans l'hyperthyroïdie

Tableau 16 : Interaction de certaines classes de médicaments avec l'iode 131

Tableau 17 : Questions et réponses à l'officine

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AIT : *Human apical iodide transporter*

AMPC : Adénosine Mono Phosphorique cyclique

ANO1 : Canal chlorure *anocamin 1*

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ARN : Acide Ribonucléique

ASI : Activité Sympathomimétique Intrinsèque

ATP : Adénosine Tri-Phosphorique

ATS : Antithyroïdien de Synthèse

AVK : Anti-Vitamine K

BCR : Récepteur du lymphocyte B

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

CH : Centésimale Hahnemannienne

CoA : Co Activateur

CoR : Co Répresseur

CRYM : Protéine mu-crystalline

CTHBP : *Cytosolic thyroid hormone binding proteins*

DEHAL1 : Déhalogénase

DIO1 / DIO2 / DIO3 : Désiodase de type 1/2/3

DIT : Di-iodo-tyrosines

DRIP/TRAP : Complexe *vitamin D receptor interacting protein/thyroid receptor associated protein*

DTM : Domaine Transmembranaire

DUOX : *Dual Oxydase*

FAD : Flavine Adénine nucléotide

FSH : *Follicle Stimulating Hormone*

GH : *Growth hormone*

GLUT : Glucose transporteur

hCG : *Human Chorionic Gonadotrophin*

HT : Hormone Thyroïdienne
Iox : Iodure oxydé
IYD : Iodotyrosine déiodinase
LAT : Transporteur des acides aminés neutres lévogyres
LDL : *Low Density Lipoprotein*
LH : *Luteinizing Hormone*
LXR : *Liver X receptor*
MAPK : *Mitogen-activated protein kinases*
MCT : Transporteurs des monocarboxylates
MIT : Mono-iodo-tyrosines
NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogéné
NADP⁺ : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydé
NCoR : *Nuclear receptor corepressor*
NTCP : Transporteur *sodium/Na-tauro-cholate cotransporting poly-peptide*
NFS : Numération Formule Sanguine
NIS : *Na/I symporter*
NO : Monoxyde d'Azote
OATP : Transporteurs polypeptidiques des anions organiques
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PI3K : Phospho-inositide 3-kinase
PPAR α : *Peroxisome proliferator activated receptor*
RBP : *Retinol binding protein*
REG : Réticulum Endoplasmique Granuleux
RT3 : Reverse T3
rT3S : Reverse T3 sulfatée
RXR : *Retinoid X receptor*
SECISBP2 ou SBP2 : *Seleno- cysteine insertion sequence-binding protein 2*
SMRT : *Silencing mediator of retinoid and thyroid hormon receptors*
SRC : *Steroid Receptor Coactivator*
SREBP2 : *Sterol regulatory element-binding protein 2*
SULT1A-E : Sulfotransférases
T1AM : 3-iodothyronamine
T2 : 3,3'- di-iodothyronine

T3 : 3,5,3' tri-iodo-thyronine
T3S : T3 sulfatée
T4 : 3,5,3',5' tétra-iodo-thyronine ou thyroxine
T4S : T4 sulfatée
TAAR : *Trace amine- associated receptor type*
TCA : Temps de Céphaline Activée
TCR : Récepteur du lymphocyte T
TBG : *Thyroxin Binding Protein*
TETRAC : *Tetra-iodo-thyroacetic acid*
Tg : Thyroglobuline
TP : Temps de Prothrombine
TPO : Thyroperoxydase
TR : Récepteur thyroïdien
TRE : *Thyroid response element*
TRH : *Thyrotropin-releasing hormone*
TRIAC : *Tri-iodo-thyracetic acid*
TRP : *Transient receptor potential*
TSH : *Thyroid Stimulating Hormone*
TSHR : *Thyroid Stimulating Hormone Receptor*, récepteur aux hormones thyroïdiennes
TTF : Facteurs de transcription spécifique de la thyroïde
TTR : Transthyrétine
UCP : *Uncoupling Protein*
UV : Ultraviolets
VS : Volume Sanguin

INTRODUCTION

L'incidence des pathologies thyroïdiennes est difficilement estimable dans la population adulte. Plusieurs études ont montré que les femmes, essentiellement à partir de 40 ans, sont généralement plus affectées par les maladies thyroïdiennes que les hommes chez qui leur survenue est plus tardive et constitue par ailleurs un facteur de risque de cancers thyroïdiens.

Les données recueillies dans la cohorte SU.VI.MAX entre 1994 et 2002 ont permis d'estimer de façon rétrospective l'incidence des maladies thyroïdiennes chez les femmes de 35-60 ans et chez les hommes de 45-60 ans en France. Les incidences annuelles moyennes des dysthyroïdies biologiques selon le sexe et l'âge des sujets inclus dans la cohorte SU.VI.MAX étaient de 70/100 000 pour les hommes et 403/100 000 pour les femmes.

Parmi ces pathologies, l'hyperthyroïdie caractérisée par une production excessive d'hormones thyroïdiennes a une prévalence de 0,4 à 1,5 cas /1000 chez les femmes et de 0,1 cas /1000 chez les hommes. Récemment, une relation a été faite entre hyperthyroïdie et cancer thyroïdien. La maladie de Basedow constitue l'étiologie la plus fréquente d'hyperthyroïdie (40 à 60%) (1).

La maladie de Basedow est une maladie auto-immune provoquée par l'apparition d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH et responsables d'une sur-activation de ce récepteur.

Parmi les symptômes de la maladie, on trouve des signes de thyrotoxicose, un goitre et une orbitopathie basedowienne qui nécessitent une prise en charge multidisciplinaire.

Le traitement de la maladie de Basedow s'appuie préférentiellement sur le recours aux antithyroïdiens de synthèse (ATS). Le traitement par ATS est un traitement au long cours qui nécessite un suivi régulier car certains effets indésirables graves peuvent survenir notamment en début de traitement. En cas de récurrence ou chez certains patients, le traitement de la maladie de Basedow peut se faire par iode radioactif ou par chirurgie (thyroïdectomie).

Ainsi le pharmacien officinal tient une place centrale dans l'éducation thérapeutique, le suivi et le conseil des patients. L'objectif de ce travail est d'améliorer la prise en charge de ces patients à l'officine.

Pour réaliser cette synthèse, nous détaillerons tout d'abord, l'anatomie et la physiologie de l'organe concerné, la thyroïde. Puis nous nous intéresserons aux hormones thyroïdiennes, à leur production, leur transport, leurs modes d'action et leur catabolisme.

Les troubles de la sécrétion des hormones thyroïdiennes ou dysthyroïdies (hypothyroïdies et hyperthyroïdies) seront par la suite abordées.

Nous étudierons enfin la maladie de Basedow, de sa physiopathologie à sa prise en charge, qu'elle soit médicamenteuse à l'officine, radio-isotopique ou chirurgicale à l'hôpital.

Nous aborderons les traitements, notamment les ATS mais également le traitement substitutif par levothyroxine, couramment utilisé dans la phase d'hypothyroïdie du traitement de cette pathologie, qu'elle soit induite par le traitement aux ATS ou consécutive au traitement radio-isotopique ou chirurgical. A la lumière de ces différents éléments, nous proposerons une stratégie permettant à l'officinal d'améliorer la prise en charge de ces patients.

1^{ERE} PARTIE : PHYSIOLOGIE DE LA THYROÏDE ET DYSTHYROÏDIES

I/ Introduction

La Thyroïde est présente chez l'ensemble des vertébrés, qu'ils soient à sang chaud ou froid.

Au XIX^e siècle, l'évaluation des conséquences de son ablation (thyroïdectomie) sur le développement normal chez des animaux, a permis la reconnaissance de l'organe comme une glande. La métamorphose des amphibiens (de l'état larvaire à l'état adulte) étant dépendante des hormones thyroïdiennes, ces animaux ont servi de modèles expérimentaux de choix au sein de nombreuses études.

La **thyroxine**, principe actif thyroïdien, fut isolé par Kendall en 1925, ce qui lui valut le prix Nobel en 1950 (2).

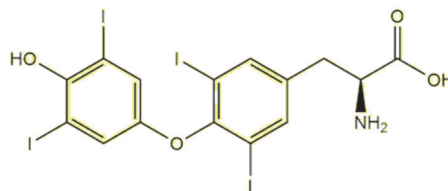


Figure 1 : Edward Calvin Kendall (1886-1972) et la molécule de thyroxine T4 (3).

II/ Rappels anatomiques et physiologiques de la thyroïde

A. Anatomie thyroïdienne

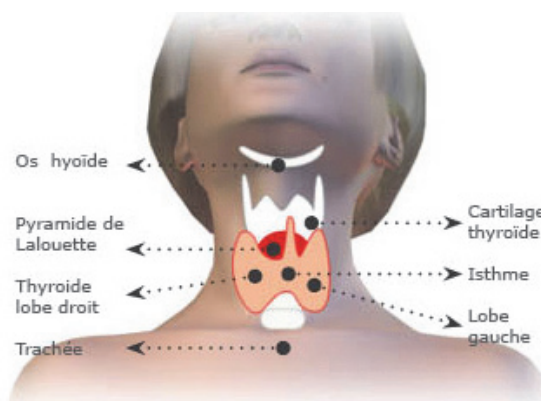


Figure 2 : Localisation anatomique de la thyroïde avec ses différentes parties (4).

La glande thyroïde est un **corps impair et médian**. Elle est localisée au niveau du tiers inférieur du cou, plus précisément sur la **face antérieure de l'axe laryngo-trachéal**. Elle est composée d'une partie moyenne, mince et étroite, appelée **isthme** reliant deux parties latérales volumineuses, les **lobes droit et gauche**. Un prolongement supérieur émane de manière inconstante au niveau du bord supérieur de l'isthme. Ce prolongement est le plus souvent latéralisé à gauche. Il présente une hauteur variable : c'est le **lobe pyramidal également nommé pyramide de Lalouette**.

Les dimensions de la glande varient d'un individu à un autre : environ **5 cm de large et 5 cm de haut** pour chaque lobe. L'épaisseur de la glande est approximativement de 1,5 cm. On observe une variation dimensionnelle chez les deux sexes. Les dimensions sont nettement **plus significatives chez la femme que chez l'homme**. Le volume total de la glande varie de **10 à 28 ml**. Elle pèse environ **30 g**.

La thyroïde est soutenue par diverses structures, à savoir : sa capsule fibreuse, les ligaments attachés à la trachée (ligaments thyro-trachéaux de Grüber) ainsi que la gaine carotidienne (ligament latéral de Berry). Elle est positionnée en avant des deuxième et troisième anneaux trachéaux (2).

B. Examen clinique

Pour examiner la glande thyroïde, le médecin doit se placer derrière le sujet. Ce dernier est assis et adossé. **Les doigts sont positionnés sous l'os hyoïde et descendent progressivement pour repérer successivement : l'incisure supérieure du cartilage thyroïde, la proéminence laryngée (ou pomme d'Adam), l'incisure inférieure du cartilage thyroïde, la partie antérieure de l'arc du cartilage cricoïde, puis le parenchyme thyroïdien (2).**



Figure 3 : Palpation de la glande (5).

L'épaisseur des muscles préthyroïdiens (muscles soushyoïdiens ou infrahyoïdiens) rendent difficile l'examen des contours et la consistance de la glande chez le sujet sain.

Quelques éléments permettent toutefois d'évaluer l'existence d'un goitre : la **palpation de la pyramide de Lalouette est toujours pathologique**, le pôle supérieur des lobes ne se projette habituellement pas plus haut que la proéminence laryngée tandis que les pôles inférieurs descendent jusqu'au niveau du troisième ou du quatrième anneau trachéal. Des pôles inférieurs non perceptibles alors que la glande thyroïde est en position cervicale moyenne sont très évocateurs d'un goitre plongeant dans le médiastin (il est toutefois essentiel de se focaliser sur la position basse de certaines glandes thyroïdes ptosées).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : on parle **d'hypertrophie thyroïdienne lorsque la hauteur d'un lobe thyroïdien dépasse la longueur de la deuxième phalange du pouce du sujet examiné**. L'examen clinique de la thyroïde montre également son **caractère sensible ou douloureux**, recherche un frémissement cataire (*thrill*) ou un souffle systolique, tous deux témoignant d'une **hyper-vascularisation pathologique**, et la présence d'**adénopathies cervicales** (jugulo-carotidiennes, sous-mandibulaires, mastoïdiennes, occipitales et plus rarement sus-isthmiques) (2).

C. Embryologie

C'est le **premier organe endocrine qui se développe au cours de l'embryogenèse**. La glande thyroïde se développe à partir d'une ébauche centrale et d'une paire d'ébauches latérales : les corps ultimobranchiaux.

Lors de la troisième semaine du développement, on note l'apparition de l'ébauche centrale. Elle se présente sous l'aspect d'un épaissement endodermique médian sur le plancher pharyngien. Progressivement appendue à une invagination issue de cet épaissement (le canal thyroglosse qui se résorbera au moins partiellement par la suite), l'ébauche thyroïdienne augmente de volume, devient bilobée et, du fait de l'allongement du cou de l'embryon, semble descendre vers sa position définitive.

À la **septième semaine, les corps ultimo-branchiaux**, issus des quatrièmes poches pharyngées, viennent au contact des lobes latéraux de l'ébauche centrale avec lesquels ils fusionnent en se détachant du pharynx. Ces ébauches latérales apportent au corps thyroïde des cellules neuro-ectodermiques, originaires des crêtes neurales qui se dispersent dans les follicules thyroïdiens en cours de formation et se différencient en cellules claires (cellules C ou parafolliculaires) productrices de calcitonine.

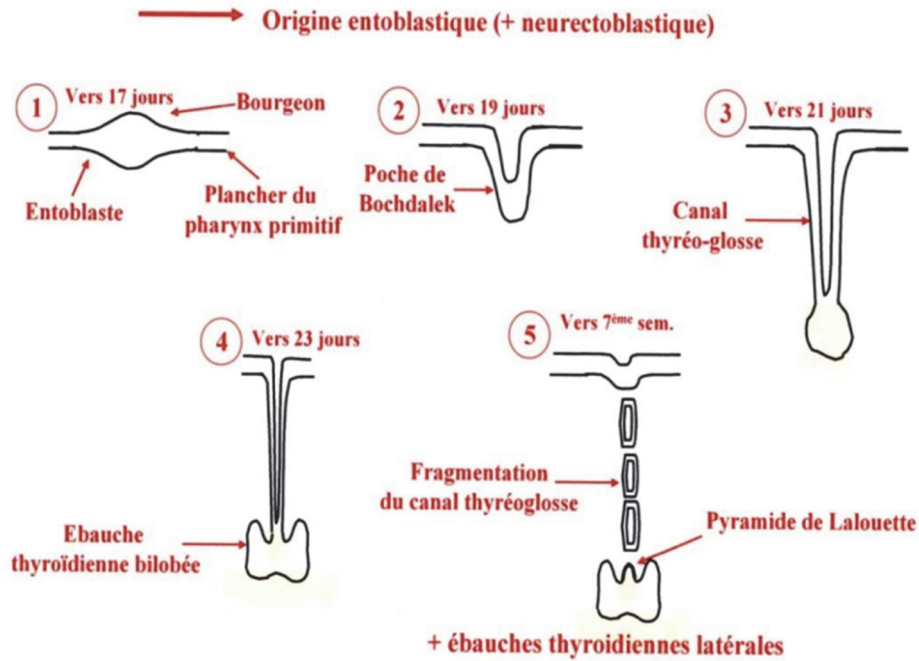


Figure 4 : Embryogénèse de la thyroïde (6).

Ainsi, la glande thyroïdienne a atteint sa morphologie définitive. En revanche, les cellules qui la composent sont encore des précurseurs indifférenciés des thyrocytes. Les thyrocytes s'organisent, tout d'abord, en follicules et sont ensuite amenés à exprimer les différents acteurs de la biosynthèse hormonale. **A la 11^e semaine de développement, le fœtus assure la synthèse des hormones thyroïdiennes.** Cette étape marque alors la fin de la différenciation cellulaire.

L'organogénèse et l'histogénèse de la thyroïde dépendent de mécanismes moléculaires complexes. A ce jour, ces mécanismes ne sont pas encore parfaitement connus. Les progrès majeurs concernent **l'identification des facteurs de transcription spécifiques de la thyroïde (TTF)**. Ils ont été isolés grâce à leur capacité à lier les séquences régulatrices des gènes codant des protéines spécifiques des cellules folliculaires de la thyroïde (comme le gène du récepteur de la *Thyroid Stimulating Hormone* ou TSH).

Les facteurs de transcription spécifiques de la thyroïde jouent un rôle essentiel dans l'organogénèse par la migration et le développement de l'ébauche thyroïdienne et dans l'histogénèse thyroïdienne par l'induction et le maintien de la différenciation des thyrocytes. L'importance du rôle de ces TTF a été mise en évidence dans des modèles murins grâce à des techniques d'inactivation génique (*knock-out*).

Les quatre principaux facteurs de transcription spécifiques de la thyroïde (TTF) sont :

- **Nkx2-1 ou TTF1** : ce TTF est exprimé dans l'ébauche thyroïdienne. Il joue aussi un rôle dans l'organogenèse pulmonaire ;
- **Foxe-1 ou TTF2** : il joue un rôle dans la migration thyroïdienne ;
- **Pax8** : il est nécessaire à la différenciation des cellules endodermiques en cellules folliculaires (folliculogénèse) ;
- **Hex** : ce dernier TTF est impliqué généralement dans l'organogenèse de tous les dérivés de l'intestin pharyngien.

Ces facteurs spécifiques de transcription ciblent des gènes intervenant dans la biosynthèse et l'action des hormones thyroïdiennes : thyroglobuline (Tg), thyroperoxydase (TPO), symporteur de l'iodure, pendrine, récepteur de la TSH, désiodase de type II.

Ils sont exprimés séquentiellement, agissent de manière individuelle ou collective et régulent ainsi l'expression de chacun d'entre eux sauf Foxe-1 qui ne régule aucun des autres facteurs.

Des anomalies des gènes codant TTF1, TTF2 et Pax8 ont été rapportées chez des patients présentant une hypothyroïdie congénitale éventuellement associée à des anomalies du développement de la thyroïde (absence, ectopie, hypoplasie) et d'autres malformations organiques, en rapport avec l'expression et le rôle fonctionnel de ces facteurs dans les tissus extra-thyroïdiens. Le rôle d'un autre facteur transcriptionnel, Nkx2-5, a été plus récemment souligné par la description d'anomalies géniques chez des patients atteints d'hypothyroïdie congénitale. Cependant, les anomalies de ces différents facteurs transcriptionnels semblent ne représenter qu'une infime fraction des étiologies des hypothyroïdies congénitales dans les études de dépistage systématique (2).

D. Histologie

Les lobes thyroïdiens sont enveloppés par une fine capsule conjonctive. Cette capsule émet des septa conjonctifs divisant ainsi la thyroïde en lobules. Les nerfs, artères, veines intra-lobulaires, et vaisseaux lymphatiques se trouvent le long de ces septa. Vingt à quarante follicules constituent un lobule thyroïdien.

L'unité fonctionnelle de la thyroïde est le follicule thyroïdien. Il s'agit d'une sphère de 200 à 500 µm de diamètre, composée d'une paroi épithéliale et d'une cavité, l'espace folliculaire, contenant un contenu amorphe, pâteux et jaunâtre à l'état frais : la colloïde.

L'épithélium comporte une seule couche cellulaire (épithélium unistratifié) et possède des cellules folliculaires, majoritaires, et des cellules plus claires, dites « parafolliculaires ».

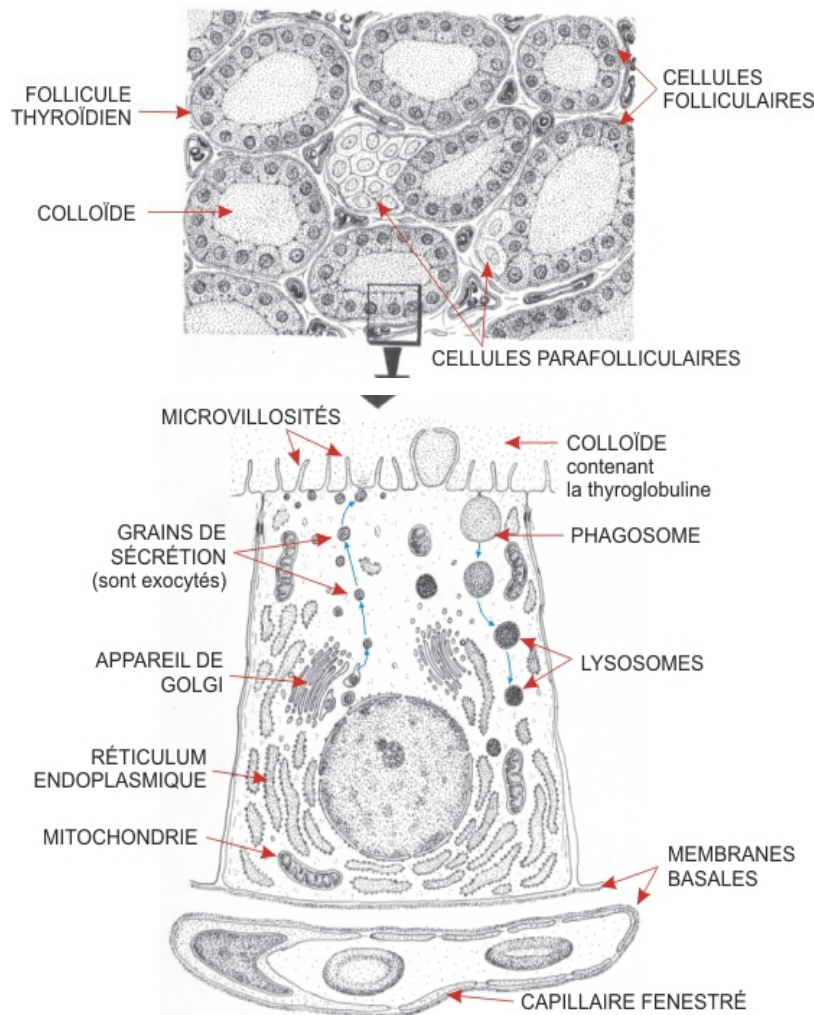


Figure 5 : Coupe d'un lobule et d'un follicule thyroïdien (7).

Les cellules folliculaires également appelées « thyrocytes » sont dites « vésiculaires ». Elles assurent la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Le pôle basal des thyrocytes repose sur la lame basale du follicule, en contact avec les capillaires. Leur pôle apical, recouvert de microvillosités, se projette dans la colloïde.

Le noyau est central, d'autant plus basal que la cellule est active. Parmi les autres organites, on trouve des mitochondries, un réticulum endoplasmique granuleux (REG), des ribosomes, un appareil de Golgi et un grand nombre de vésicules d'exocytose et d'endocytose.

Plus la glande est hyperactive, plus les organites sont développés et la colloïde réduite.

Au repos, l'épithélium est plat, la colloïde est homogène et éosinophile. Le follicule fonctionnel mesure seulement 30 à 50 µm avec des cellules folliculaires actives ; la colloïde est faiblement éosinophile et lâche.

Les cellules parafolliculaires représentent moins de 1 % du parenchyme thyroïdien total.

Elles sont plaquées contre la lame basale qui limite le follicule thyroïdien, et n'entrent jamais en contact avec la colloïde. Elles sont caractérisées par la présence de grains de sécrétion, visibles en microscopie électronique. Ces derniers constituent le réservoir de la calcitonine (2).

E. Vascularisation artérielle et veineuse, drainage lymphatique et innervation de la thyroïde

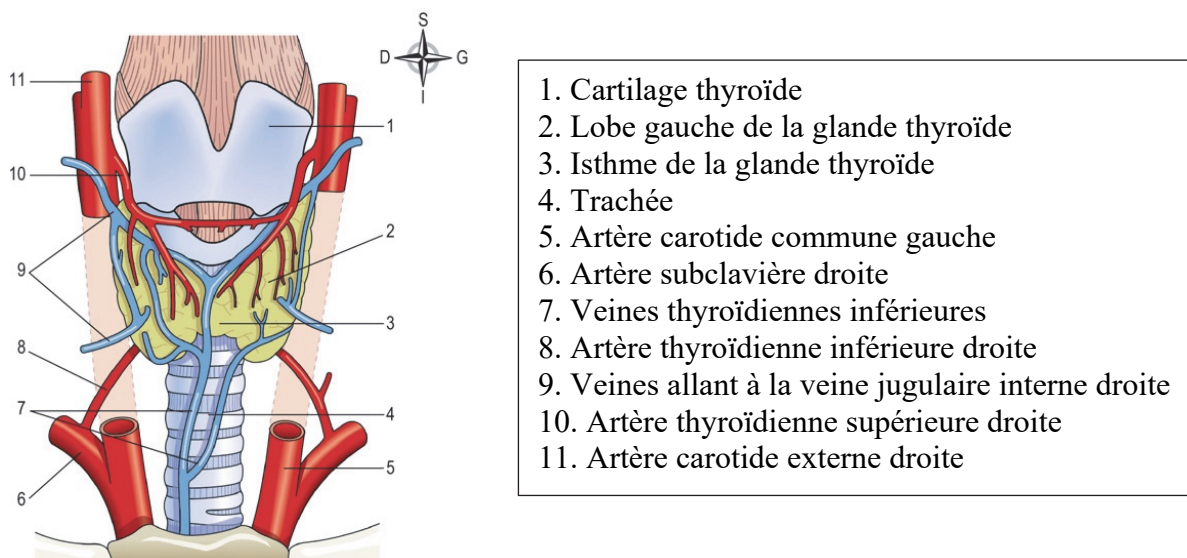


Figure 6 : Vascularisation de la thyroïde (8).

La vascularisation artérielle est assurée par les artères thyroïdiennes supérieures, moyennes et inférieures. L'artère thyroïdienne supérieure est la plus volumineuse des artères. Elle est la première collatérale issue de la carotide externe. Elle rejoint le pôle supérieur du lobe thyroïdien avant de se diviser en trois branches (interne, postérieure et supérieure).

L'artère thyroïdienne inférieure est issue du tronc bicervico-scapulaire, né de l'artère sous-clavière. Elle donnera également trois branches au contact du pôle inférieur du lobe latéral.

Le drainage veineux est assuré essentiellement par la veine jugulaire interne qui reçoit le contenu de la veine thyroïdienne supérieure et moyenne. Les **veines thyroïdiennes inférieures** drainent la partie inférieure des lobes et de l'isthme avant de rejoindre le tronc veineux brachio-céphalique.

Deux groupes ganglionnaires assurent le drainage lymphatique de la glande :

- Le **compartiment central** qui comprend les ganglions sus et sous ischémiques, récurrentiels et médiastinaux supérieurs ;
- Le **compartiment latéral** avec les chaînes jugulaires internes et spinales.

L'innervation de la thyroïde se fait par le nerf laryngé récurrent et le nerf laryngé supérieur, tous deux issus du nerf vague (9).

F. Axe thyroïdienne

L'axe thyroïdienne assure le contrôle de la fonction thyroïdienne.

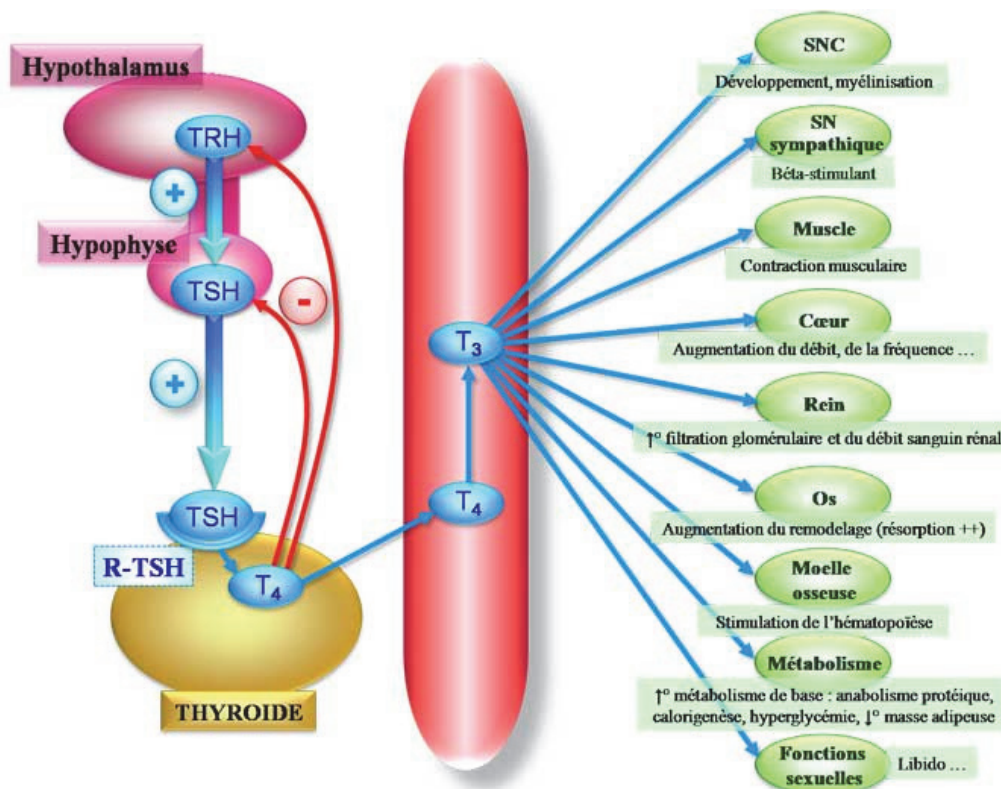
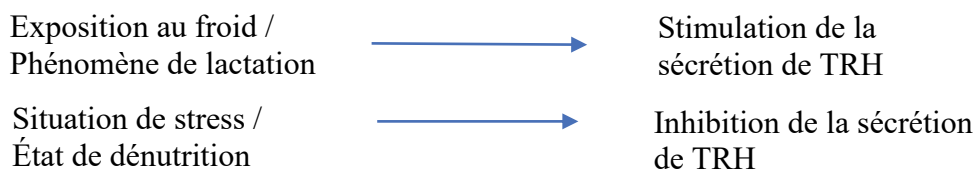


Figure 7 : L'axe thyroïdienne (10)

La *thyrotropin-releasing hormone* (TRH) est un peptide composé de 3 acides aminés (pyro-Glutamate-Histidine-Proline-amide). La synthèse de ce tripeptide se fait principalement dans les neurones des noyaux para-ventriculaires de l'**hypothalamus**, par clivage enzymatique de son **précurseur protéique, la prépro-TRH**.

Le stockage de la TRH se fait dans des vésicules des terminaisons axonales des neurones. Sa libération dépend de multiples afférences neuronales d'origine hypothalamique et extra-hypothalamique.

Ces connexions neuronales expliquent en partie les variations de sécrétion de la TRH en fonction des conditions environnementales (illustré par le schéma ci-dessous).



Les **hormones thyroïdiennes régulent l'expression du gène de la prépro-TRH** ainsi que la sécrétion de la TRH (ce dernier point étant controversé).

De plus, elles influent également sur les capacités de dégradation plasmatique de la TRH et l'expression de son récepteur dans les cellules thyrotropes hypophysaires.

Dans le cas d'un patient présentant une hypothyroïdie centrale, accompagnée d'un retard de maturation osseuse et d'un retard de croissance, on peut observer une mutation autosomique récessive d'un gène, codant un récepteur de la TRH

La Thyroestimuline Hypophysaire, plus communément appelée TSH, stimule la multiplication des thyrocytes, l'expression de plusieurs des acteurs de la biosynthèse hormonale et la libération des hormones thyroïdiennes dans le sang.

La TSH est issue de l'assemblage non covalent de deux sous-unités, α et β , dont la première est identique aux autres hormones glycoprotéiques, la *Follicle Stimulating Hormone* (FSH), la *Luteinizing Hormone* (LH) et l'*Human Chorionic Gonadotrophin* (hCG).

Sur le chromosome 6p se situe le gène de la sous-unité α et sur le chromosome 1p celui de la sous-unité β .

Les hormones thyroïdiennes exercent un rétrocontrôle sur la sécrétion par l'hypophyse de TSH. Cela est permis par les éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes (appelés en anglais *thyroid response element* [TRE]) présents sur les séquences régulatrices de ces deux gènes. Des modifications post traductionnelles, particulièrement la sialylation, peuvent réduire l'activité de la TSH.

La sécrétion de TSH suit un rythme circadien. Ce phénomène donne lieu à un **pic de concentration la nuit.**

Des patients atteints d'une hypothyroïdie centrale présentent des mutations du gène de la sous-unité β . Ces mutations sont responsables d'une TSH biologiquement inactive.

La TSH se lie sur le récepteur à la TSH (TSHR) des thyrocytes. Ces récepteurs appartiennent à la superfamille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires (DTM) couplés aux protéines G. La fixation de la TSH au récepteur entraîne son activation.

Une fois activé, s'en suit l'activation de ces cibles par le biais de deux voies majeures de signalisation intracellulaire : la voie de l'adénosine monophosphorique cyclique (AMPc) et la voie du phosphatidyl-inositol.

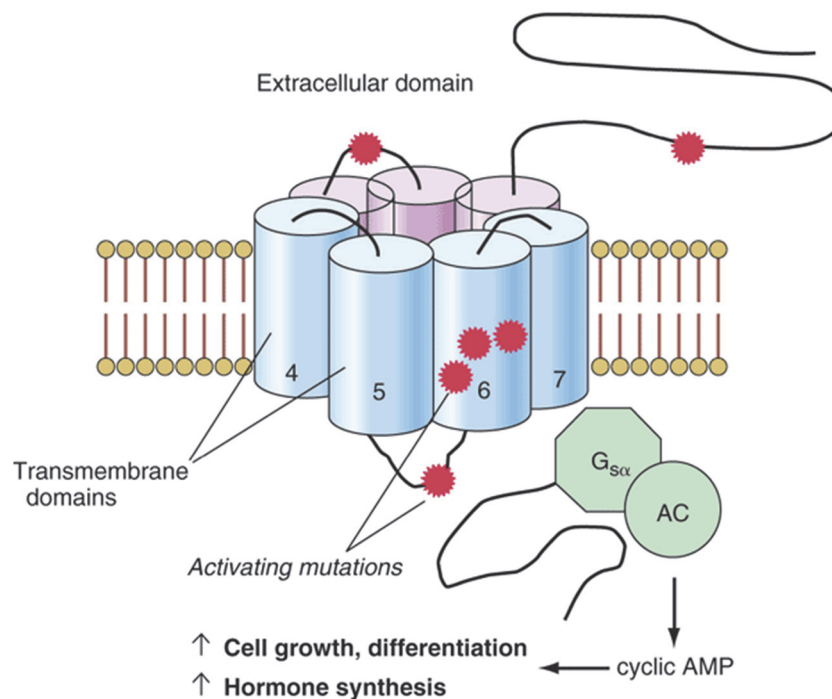


Figure 8 : Le récepteur à la TSH (11)

On situe le gène du TSHR au niveau du chromosome 14. Les mutations somatiques activatrices du gène du TSHR sont la cause majeure de nodules thyroïdiens fonctionnels (environ 60 % des cas). Des mutations germinales activatrices ont été aussi mises en évidence chez des patients atteints d'hyperthyroïdie congénitale de transmission autosomique dominante.

À l'inverse, des mutations inactivatrices germinales entraînent une résistance familiale à l'action de la TSH qui se traduisent généralement par des taux de TSH élevés sans hypohormonémie thyroïdienne ni hypométabolisme (2).

III/ Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

A. Structure des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes dérivent de la forme lévogyre (L) de l'acide aminé tyrosine. Leur structure contient un **groupement acide** (COOH) et un **groupement amine primaire** (NH₂). Elles possèdent aussi **deux noyaux phénols** : les anneaux interne et externe, constitués chacun de six atomes de carbone. Ces atomes sont numérotés de 1 à 6 dans l'anneau interne, dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (ou 1' à 6' dans l'anneau externe).

Sur les deux anneaux, sont fixés trois atomes d'iode pour la 3,5,3' tri-iodo-thyronine (T3) et quatre atomes pour la T4 (ou 3,5,3',5' tétra-iodo-thyronine).

La thyroïde fabrique 80 % de T4 contre uniquement 20 % de T3, cette dernière représentant l'hormone active. Une partie de la T3 circulante provient également de la désiodation de l'anneau externe de la T4 par les tissus périphériques (foie, rein, muscle, cerveau).

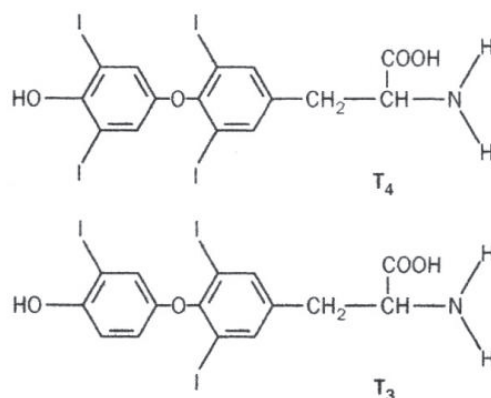


Figure 9 : Structures moléculaires de la T3 et de la T4 (12)

Plusieurs étapes sont nécessaires à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes :

- **La 1^{ère} étape correspond à la captation de l'iode.** L'iodure est d'abord puisé dans le sang circulant puis transporté à travers la membrane basale du thyrocyte à l'intérieur de la cellule. L'iodure est acheminé vers le pôle apical et traverse la membrane apicale ;
- **La 2^e étape correspond à l'organification de l'iodure :** l'iode est incorporé à une protéine d'ancrage, la thyroglobuline (Tg) dans la lumière du follicule. L'iodure s'associe aux résidus tyrosine de la thyroglobuline. Ce couplage est permis par l'action d'une enzyme, la thyroperoxydase (TPO) et de son substrat, le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) produit par les enzymes DUOX. L'association des mono-iodo-tyrosines (MIT) et des di-iodo-tyrosines (DIT) permet de former majoritairement de la T4 et minoritairement de la T3 sous l'action des mêmes enzymes ;
- **La 3^e étape correspond à la sécrétion des hormones thyroïdiennes :** la Thyroglobuline est stockée dans la colloïde. Elle est ensuite internalisée dans le thyrocyte par pinocytose. La thyroglobuline est adressée vers les lysosomes où elle subira une protéolyse permettant ainsi de libérer les hormones thyroïdiennes. Enfin, les hormones thyroïdiennes sont libérées au niveau du pôle basal dans la circulation sanguine (2).

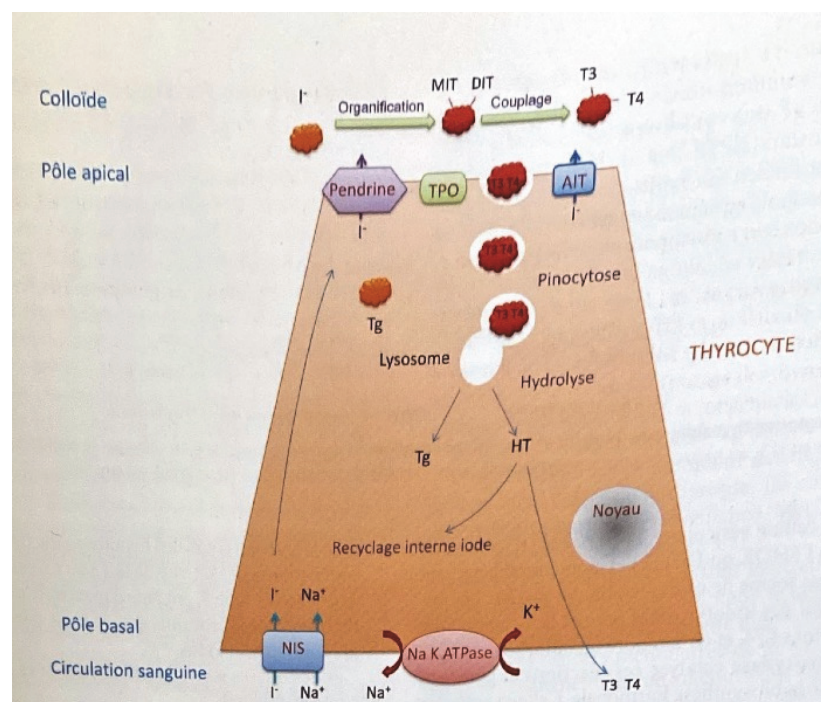


Figure 10 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (13)

B. Captage de l'iode

1) Origine de l'iode

La plus importante source naturelle d'iode est l'eau de mer. Traditionnellement, les aliments provenant de la mer assuraient l'apport d'iode. La carence en iode était un problème majeur de santé publique principalement dans les régions situées à distance de la mer jusqu'à la fin du XIX^e. Dans les régions de montagne, la carence en iode engendrait des goîtres et un déficit intellectuel causé par une anomalie de développement cérébral. Cette dernière est elle-même liée à une hypothyroïdie congénitale.

Dans les régions où les carences sont importantes, l'ajout d'iode dans le sel de table en a augmenté l'apport. **Le sel de table correspond à seulement 10% des apports quotidiens recommandés.** Il convient d'apporter :

- Entre 60 et 100 µg par jour d'iode pour un enfant entre 1 et 10 ans,
- Entre 100 et 150 µg par jour d'iode chez l'adulte,
- Entre 150 et 200 µg au cours d'une grossesse ou d'un allaitement.

L'apport alimentaire d'iode en France se fait majoritairement par le lait et les produits laitiers transformés. Les fertilisants concentrés en iode sont utilisés sur les terrains dédiés à l'alimentation des vaches laitières, ce qui fait que les produits laitiers constituent la source principale d'apport d'iode. L'organisme produit également de l'iode endogène par désiodation et catabolisme des hormones thyroïdiennes.

Un apport trop important d'iode est susceptible d'entraîner une surcharge en iode et un dysfonctionnement thyroïdien. Dans l'hexagone, cette surcharge en iode provient la plupart du temps de la prise de **médicaments comme l'amiodarone, de produits de contrastes iodés permettant des examens de radiologie, ou de l'utilisation large d'antiseptiques à base de polyvidone iodée (Bétadine®).**

Chez l'Homme, l'iode existe sous forme organique dans la thyroïde et sous forme inorganique au niveau des glandes salivaires, des glandes gastriques, des glandes mammaires et dans le compartiment vasculaire. **L'iode est éliminé par les selles, la sueur et les urines. Le rein excrète majoritairement l'iode. La quantité d'iode absorbée est identique à la quantité d'iode éliminée. L'iodurie des 24h permet d'estimer les apports en iode (2).**

2) Transport de l'iodure au pôle basolatéral : le « Na/I symporteur » (NIS)

L'iode est capté au pôle basolatéral des cellules folliculaires sous la forme d'un anion iodure (I⁻). Ce captage est permis grâce à un transport actif.

Le Na/I symporteur (NIS), est une pompe utilisant l'énergie de l'entrée de deux ions Na⁺ pour un I⁻. Le gradient de Na⁺ est rétabli grâce à la Sodium-Potassium-Adénosine Triphosphatase (Na⁺/K⁺/ATPase). L'Ouabaïne (cardiotonique) est un inhibiteur de la Na⁺/K⁺/ATPase. L'inhibition de cette pompe conduit à l'arrêt du flux de l'iodure.

Le Na/I symporteur est codé par le gène SLC5A5, localisé au niveau du chromosome 19p. Il s'agit d'une protéine glycosylée et phosphorylée de 80 à 90 kDa possédant 13 domaines transmembranaires.

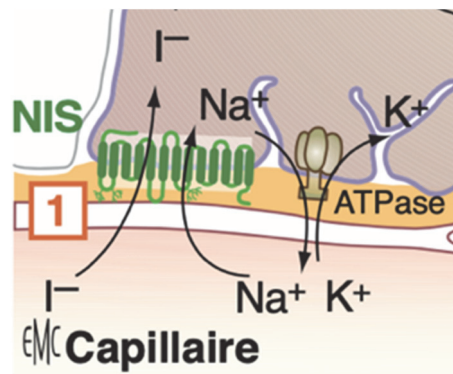


Figure 11 : Entrée d'iodure au pôle basolatéral par le transporteur NIS (2)

Les capacités de transport s'adaptent aux variations d'apport de l'iodure : l'entrée des ions iodure reste constante même si l'apport iodé augmente ou diminue.

Le transport des iodures est saturable et réversible. Les ions perchlorate (ClO₄⁻), pertechnétate (^{99m}TcO₄⁻), thiocyanate (SCN⁻) et perrhénate (ReO₄⁻) inhibent l'entrée d'iodure dans la cellule par inhibition compétitive.

En Médecine nucléaire, le test au perchlorate permet l'étude du flux sortant (passif) de l'iode non organifié. Une diminution de plus de 10% du taux de fixation de l'iode radioactif, une heure après administration de perchlorate, met en évidence un défaut d'organification de l'iode comme c'est le cas dans les hypothyroïdies congénitales.

La membrane basolatérale des thyrocytes expriment le *Na/I symporter*. **Ce transporteur n'est pas spécifique de la thyroïde.** On le retrouve également dans d'autres tissus accumulant l'iode comme les glandes salivaires, les glandes gastriques ou les glandes mammaires.

A la fin de la grossesse et pendant l'allaitement, l'expression au niveau des glandes mammaires du *Na/I symporter* est maximale. Cela permet d'obtenir une concentration importante d'iodure dans le lait maternel qui assurera la synthèse d'hormones thyroïdiennes par l'enfant.

L'expression du transporteur est contrôlée par plusieurs facteurs :

- La **TSH**, à partir de l'activation de la voie de l'AMP cyclique. La TSH augmente l'expression, l'adressage à la membrane, la demi-vie et l'activité du transporteur ;
- Les **facteurs de transcription Nkx2-1, Foxe1 et Pax8** contrôlent également son expression.

Le *Na/I symporter* est aussi impliqué en physiopathologie. **L'imagerie fonctionnelle de la thyroïde (scintigraphies) et le traitement radio-isotopique des affections thyroïdiennes (bénignes et malignes) sont basés sur le captage de l'iode par le *Na/I symporter*.**

Il existe des rares cas de déficit congénital affectant le transport de l'iodure. Ces cas de déficits congénitaux sont transmis de façon autosomique récessive avec souvent une consanguinité familiale. On trouve un goitre congénital, et si le déficit est total, une hypothyroïdie.

Le phénotype est différent entre les individus, ce qui permet de suspecter des cofacteurs du *Na/I symporter*, non mis en évidence à l'heure actuelle.

Dans certains cancers, le transporteur est exprimé de façon anormale favorisant la progression tumorale. L'iodure jouerait un rôle cytotoxique et anti-prolifération (2).

3) Transport de l'iodure au pôle apical : la pendrine

Le transport transmembranaire de l'iodure au niveau apical est un transport actif, bien que considéré passif pendant longtemps. **L'iodure est transporté du pôle apical vers la lumière folliculaire grâce une protéine, la pendrine.** Cette protéine est codée par le gène *SLC26A4* situé sur le chromosome 7q. Elle possède 12 domaines transmembranaires de 780 acides aminés (110-115kDa).

Au niveau thyroïdien, elle est exprimée uniquement au pôle apical. On la retrouve également dans le rein, le cerveau du fœtus, le placenta et la membrane labyrinthique de l'oreille interne. **Cette protéine fonctionne comme un échangeur iodure/chlorure, iodure/bicarbonate, ou chlorure/bicarbonate.** L'affinité de la pendrine pour l'iodure est plus importante, que l'affinité pour le chlorure même si ce dernier est présent à de fortes concentrations.

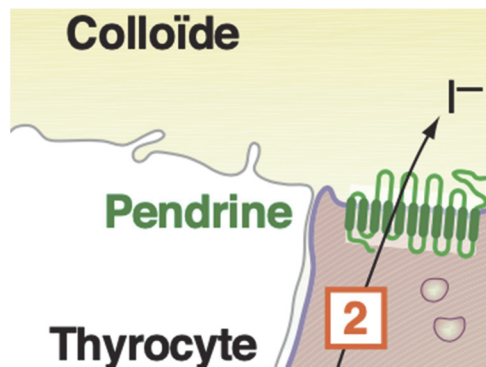


Figure 12 : Transport de l'iodure par la pendrine au pôle apical du thyrocyte (2)

Il existe des cas rares de mutations homozygotes, responsables d'un syndrome appelé syndrome de Pendred.

Il se caractérise par une surdité congénitale suivie d'un goitre survenant pendant l'enfance associé à une hypothyroïdie d'intensité variable. La perte de fonction de cette protéine entraîne un défaut d'incorporation de l'iode dans la thyroglobuline provoquant l'apparition d'un goitre et d'une hypothyroïdie. La surdité est liée à une anomalie hydraulique des liquides du labyrinthe de l'oreille interne.

D'autres transporteurs semblent être impliqués dans l'acheminement de l'iode. Quelques patients bien que porteurs de mutations bi-alléliques du gène *SLC26A4*, ne présentent pas d'anomalie thyroïdienne.

Dans de nombreux tissus et au niveau de la membrane apicale des cellules folliculaires thyroïdiennes, on retrouve le **canal chlorure *anoctamin 1* (ANO1), activé par le calcium.**

ANO1 permet le transport de l'iodure. Ce transport ne dépendant pas de celui des autres ions présents. L'expression de ce canal est favorisée par la TSH.

Une autre protéine codée par le gène *SLC5A8* appelée **human apical iodide transporter (AIT)**, possédant une homologie de séquence avec le *Na/I symporter*, est exprimée au pôle apical des thyrocytes. Cette protéine assure un transport passif de l'iode in vitro (2).

C. Acteurs de l'organisation de l'iodure

1) La thyroperoxydase (TPO)

La Thyroperoxydase est une glycoprotéine membranaire, située au pôle apical de la cellule folliculaire, qui assure 3 missions : l'oxydation de l'iodure (I_{ox}), l'incorporation dans la thyroglobuline (Tg) et le couplage des iodotyrosines en iodothyronines.

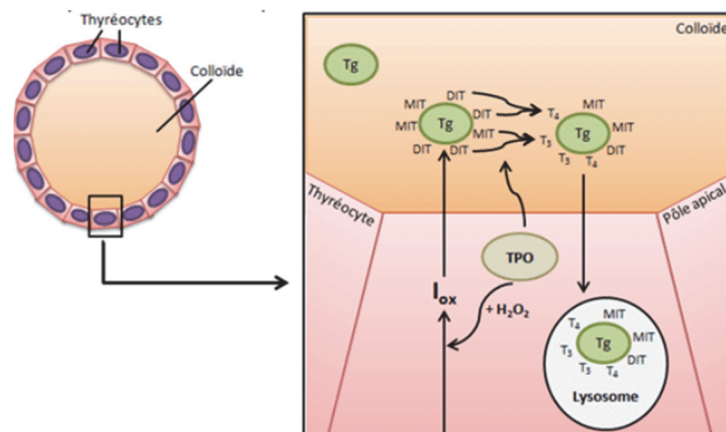


Figure 13 : Action de la thyroperoxydase (TPO) (14)

Le chromosome 2p porte le gène de la thyroperoxydase. Cette protéine d'environ 100kDa a une extrémité C-terminale possédant une région d'ancrage à la membrane et une extrémité N-terminale libre dans la lumière du follicule comportant l'activité enzymatique. **L'activité enzymatique nécessite une liaison covalente à un groupement hème.**

Cette protéine fait partie de la **famille des peroxydases** : l'atome du fer de l'hème sert de substrat intermédiaire d'oxydation à partir du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . **La production du peroxyde d'hydrogène est une étape limitante de la synthèse des hormones thyroïdiennes en situation physiologique car elle nécessite un apport suffisant d'iode.**

La thyroperoxydase a besoin de plusieurs molécules d' H_2O_2 à chaque fois qu'elle incorpore un atome d'iode sur une tyrosine ou qu'elle réalise un couplage d'iodotyrosines en iodothyronines. La thyroperoxydase est retrouvée uniquement dans le thyrocyte.

La TSH et les facteurs Nkx2-1, Foxe1 et Pax8 régulent son expression. Une centaine de mutations du gène de la thyroperoxydase, qu'il s'agisse de mutations ponctuelles, délétions ou duplications ont été détectées chez des malades présentant une hypothyroïdie congénitale et un goitre. Ces mutations sont autosomiques récessives. Un test au perchlorate permet d'identifier un défaut d'organisation de l'iodure (2).

2) DUOX ou « Dual Oxydase »

L'activité catalytique de la thyroperoxydase requiert la présence de peroxyde d'hydrogène. L'H₂O₂ est produit à la membrane apicale par une enzyme qui dépend de 2 facteurs : le calcium et le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogéné (NADPH).

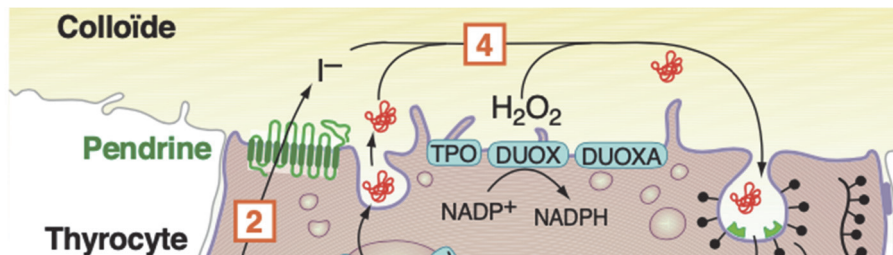


Figure 14 : L'activité des DUOX (2)

Le chromosome 15q possède 2 gènes codant pour 2 enzymes : DUOX1 et DUOX2.

Ces 2 grands gènes, comportant 35 et 34 exons, ont une orientation transcriptionnelle opposée et ont en commun 83% d'homologie de séquence. Ce sont des flavoprotéines pouvant fixer la Flavine Adénine nucléotide ou FAD indispensable à leur activité enzymatique.

Comme la thyroperoxydase, on les trouve au niveau de la membrane apicale sous forme glycosylée (190kDa). Elles sont également présentes dans le réticulum endoplasmique sous forme immature hautement glycosylée riche en mannose (180 kDa).

DUOX1 et DUOX2 étaient au départ nommées Thox pour *Thyroid oxydase*. Leur nom actuel **DUOX pour Dual Oxydase**, fait référence à leur double activité enzymatique : **NADPH oxydase et peroxydase**.

Les DUOX catalysent la réaction suivante : $\text{NADPH} + \text{O}_2 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NADP}^+ + \text{H}_2\text{O}_2$

La NADPH, le dioxygène et un proton H⁺ forment, en présence des DUOX, du peroxyde d'hydrogène. L'activité des enzymes DUOX dépend du calcium et est contrôlée par les concentrations intracellulaires de peroxyde d'hydrogène.

La protéine kinase A stimule l'activité de la DUOX1 et la protéine kinase C favorise l'activité de la DUOX2. DUOX1 a une efficacité et une expression thyroïdienne plus faible que DUOX2.

On ne retrouve pas DUOX1 ET DUOX2 exclusivement dans la thyroïde. DUOX 1 est également présent dans l'épithélium pulmonaire et les ovocytes. DUOX 2 est quant à lui aussi présent dans la muqueuse gastro-intestinale, les ilots pancréatiques et les glandes salivaires. Ces localisations extra-thyroïdiennes apportent des fonctions spécifiques aux DUOX.

DUOX1 et DUOX2 possèdent dans leur chaîne protéique, du domaine N-terminal au domaine C-terminal :

- Un domaine N-terminal avec une activité peroxydase ;
- Suivi d'un domaine transmembranaire ;
- Puis un domaine cytoplasmique possédant deux sites de fixation du calcium (EF hand) ;
- Suivi de six domaines transmembranaires ;
- Et pour finir le domaine C-terminal qui permet la liaison du FAD et du NADPH.

Des protéines DUOXA jouent un rôle dans la maturation des DUOX et leur adressage à la membrane depuis le réticulum endoplasmique. Ces protéines sont situées entre les gènes DUOX et sont codées par les gènes DUOXA1 et DUOXA2.

5 protéines sont codées par les gènes DUOXA1 et DUOXA2 : DUOXA1 code pour 4 isoformes et DUOXA2 code pour une seule isoforme. Elles possèdent différentes affinités pour DUOX 1 et DUOX2. Ces protéines possédant 5 domaines transmembranaires sont glycosylées et majoritairement présentes dans la thyroïde au regard des autres organes.

Des patients présentant une hypothyroïdie congénitale avec déficit de l'organification de l'iode et des mutations de DUOX2 ont été détectés en 2002. Aujourd'hui une centaine de mutations ont été mises en évidence. Le phénotype des patients est soit homozygote soit hétérozygote mais il n'existe pas de lien établi avec la sévérité de la maladie.

Des cas de mutations de DUOXA2 ont aussi été étudiés chez huit patients sans lien de parenté, atteints d'une hypothyroïdie congénitale avec déficit de l'organification de l'iode et présentant des phénotypes cliniques différents. Un blocage de l'organification de l'iode en cas de surcharge iodée est appelé effet Wolff- Chaikoff. Tous les mécanismes ne sont pas clairement connus à ce jour mais une inhibition des systèmes DUOX et de la production de peroxyde d'hydrogène survient en cas d'excès d'iodure. La production en quantité trop importante d'iodolipides inhiberait la production de peroxyde d'hydrogène (2).

3) La thyroglobuline

La protéine la plus abondante dans la thyroïde est la thyroglobuline (Tg). Son rôle est de créer une colonne d'ancrage destinée à la fabrication et au stockage des hormones thyroïdiennes.

Dans le réticulum endoplasmique granuleux et l'appareil de Golgi, elle acquiert des modifications post-traductionnelles : glycosylation, phosphorylation, sulfatation, dimérisation.

Des protéines chaperonnes notamment la calnexine, permettent à la thyroglobuline d'obtenir sa conformation 3D. Elle est par la suite exocytée dans la lumière du follicule jusqu'à obtenir des concentrations pouvant aller de 0,3 à 0,5 mM.

Le chromosome 8 porte le gène de la thyroglobuline. Ce gène de 48 exons code une sous-unité de 660KDa.

La partie N-terminale inhibe les cystéine-protéases afin de réguler sa propre dégradation. On observe une conservation de la partie N-terminale entre les espèces.

Les extrémités N et C terminales ont des motifs riches en cystéines dans leur structure. Ces dernières permettent la création de ponts disulfures nécessaires à l'obtention de la protéine sous forme dimérique.

L'expression de la thyroglobuline est régulée par les facteurs de transcription spécifiques de la thyroïde : NKx2-1, Foxe1, et Pax8 mais aussi par la TSH.

L'*insulin-like growth factor 1* et le peroxyde d'hydrogène ont été suggérés comme étant d'autres régulateurs de l'expression de la thyroglobuline. La thyroglobuline quant à elle, régulerait l'expression de Nkx2-1, du *Na/I symporter* ou la thyroperoxydase.

Des cas de mutation du gène de la thyroglobuline ont été décrits provoquant un goitre euthyroïdien ou hypothyroïdien. Ces mutations sont principalement homozygotes. Elle engendre un défaut de maturation de la thyroglobuline et son accumulation au niveau du réticulum endoplasmique (2).

D. Formation et sécrétion des hormones thyroïdiennes

1) Formation des hormones thyroïdiennes

La première étape de la fabrication des hormones thyroïdiennes consiste en la fixation d'un ion iodure au résidu tyrosine de la thyroglobuline. Cette fixation entraîne la création des iodotyrosines : mono-iodo-tyrosines (MIT) ou di-iodo-tyrosines (DIT).

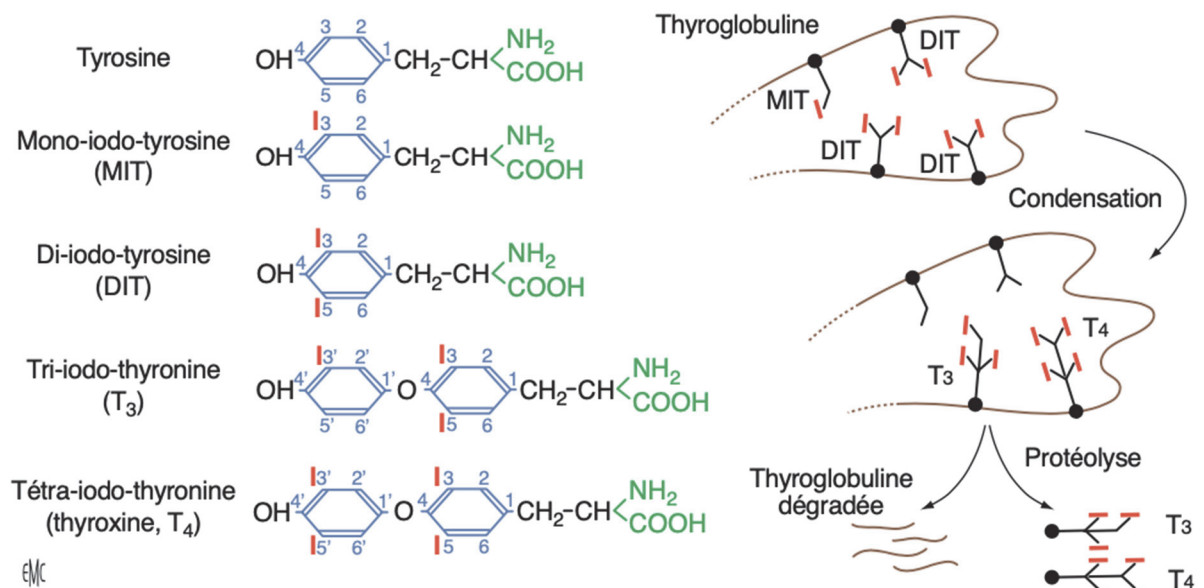


Figure 15 : Formation des hormones thyroïdiennes (2)

La réaction nécessite du peroxyde d'hydrogène, les DUOX et la thyroperoxydase afin d'oxyder l'iodure et de le transférer sur le groupement tyrosine de la thyroglobuline. La réaction a lieu sur la membrane externe du pôle apical des thyrocytes, dans la lumière du follicule.

Un tiers des 132 résidus tyrosine de la thyroglobuline présents sur les 2 chaînes sont iodés.

La dernière étape de la synthèse hormonale correspond au couplage de deux iodotyrosines proches : deux di-iodo-tyrosines (DIT) donnent la T₄ tandis qu'une di-iodo-tyrosine (DIT) et une mono-iodo-tyrosine (MIT) donnent la T₃.

La liaison du groupement phénol iodé de la tyrosine du site donneur au résidu hydroxyle du noyau phénol du site accepteur permet la création des iodothyronines en présence de la thyroperoxydase. Au niveau du site donneur, la chaîne latérale de la tyrosine reste sur la thyroglobuline sous forme de déhydroalanine ou DHA.

Dans l'espèce humaine, la création des hormones thyroïdiennes a lieu préférentiellement sur des résidus tyrosine localisés au niveau N-terminale et C-terminale.

Quarante pour cent de la T4 provient d'un résidu tyrosine en position 5 (N-terminale) qui se couple spécifiquement avec la tyrosine en position 130.

Une thyroglobuline mature possède approximativement 0,5% d'iodure, 5 MIT, 5 DIT, 2,5 T4 et 0,7 T3.

Dans le traitement des hyperthyroïdies, on utilise des thionamides de la classe des antithyroïdiens de synthèse dont le propylthiouracile et le méthimazole. Ils se comportent comme des inhibiteurs compétitifs de l'oxydation des résidus tyrosine de la thyroglobuline par l'iodure (2).

2) Sécrétion des hormones thyroïdiennes

La thyroglobuline est stockée au sein de la colloïde avant son internalisation par les thyrocytes.

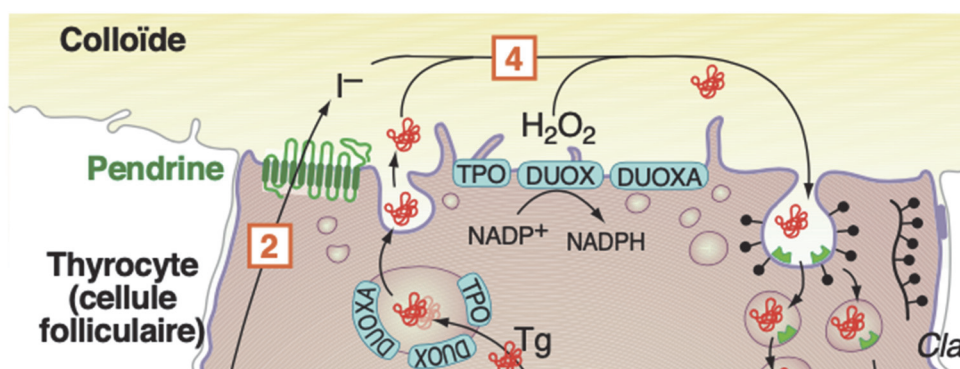


Figure 16 : Stockage de la thyroglobuline dans la colloïde avant internalisation (2)

L'internalisation se fait par pinocytose. Il s'agit d'une endocytose spécifique en phase liquide. En situation normale, il s'agit d'une micropinocytose car les vésicules mesurent environ 100 nanomètres de diamètre. En revanche, on parle de macropinocytose au cours d'une stimulation aigue de la thyroïde, pour des gouttelettes d'une taille allant jusqu'à 2µm de diamètre.

La micropinocytose débute au niveau de la membrane apicale du thyrocyte, avec l'apparition de micro-domaines contenant la thyroglobuline et la création de puits s'invaginant pour obtenir des vésicules.

Un complexe protéique et différents acteurs comme la clathrine au niveau de la membrane plasmique régule le processus de pinocytose.

La macropinocytose, pareillement à la phagocytose forme des pseudopodes au niveau de la membrane apicale, à proximité des jonctions cellulaires. La TSH favorise l'internalisation de la thyroglobuline. Des récepteurs à la thyroglobuline situés au pôle apical de la cellule favoriseraient également son internalisation (absence de preuve). Ce processus semble ne pas être sélectif : La thyroglobuline internalisée pourrait être partiellement iodée ou non iodée.

Une fois internalisée, les vésicules de thyroglobuline fusionnent avec les lysosomes. Les hormones thyroïdiennes sont ensuite libérées par protéolyse de la thyroglobuline. Des protéases dégradent la thyroglobuline restante.

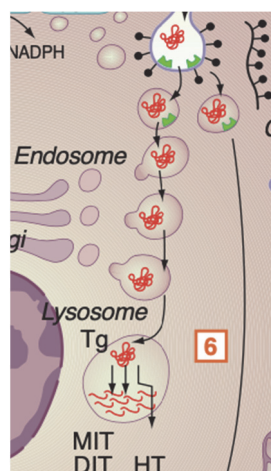


Figure 17 : L'internalisation de la thyroglobuline (2)

Une enzyme appelée iodotyrosine déiodinase (IYD) ou déhalogénase (DEHAL1) participe au recyclage de l'iodure provenant des MIT et DIT et n'ayant pas servi à la fabrication des hormones thyroïdiennes. Située sur la membrane au pôle apical, cette enzyme de 42kDa est une flavoprotéine NADPH-dépendante.

Son gène est situé sur le chromosome 6p. Une mutation de ce gène est responsable de goitres congénitaux et d'une hypersécrétion urinaire de MIT et DIT.

A l'heure actuelle, nous ne savons pas comment les hormones thyroïdiennes sortent des lysosomes ni quel type de transport permet le passage des hormones thyroïdiennes au travers de la membrane basolatérale. Les vésicules ne se dirigeant pas vers les lysosomes seront recyclées directement au pôle apical ou indirectement au niveau de l'appareil de golgi. Les thyroglobulines possédant peu d'iodure et d'hormones thyroïdiennes passent par cette voie de recyclage.

Une faible quantité de la thyroglobuline rejoindra la circulation sanguine après transport au pôle basolatéral des thyrocytes, on parle de transcytose. Ce phénomène dépendrait d'un récepteur apical, la mégaline. Il s'agit d'une glycoprotéine d'environ 330kDa de la famille des *Low Density Lipoproteins* (LDL).

Un parenchyme thyroïdien actif peut être mis en évidence par dosage plasmatique de la thyroglobuline. Ce marqueur sanguin joue un rôle important dans la surveillance des cancers thyroïdiens différenciés opérés : une augmentation des taux serait signe d'une récurrence ou d'une persistance de la tumeur (2).

E. Systèmes de protection des thyrocytes

Un stress oxydatif et une oxydation de l'ADN (acide désoxyribonucléique) se produisent en présence de peroxyde d'hydrogène à haute concentration. Ce processus entraîne des mutations ainsi que des cassures au niveau de l'ADN et une apoptose cellulaire.

Le peroxyde d'hydrogène se retrouve produit en excès en regard de l'incorporation de l'iodure à la thyroglobuline. **La vie d'un thyrocyte est d'environ sept années, ce qui le rend très sensible au stress oxydatif à long terme.**

L'ADN fragile du thyrocyte est plus vulnérable aux mutations somatiques que d'autres organes. Les cellules thyroïdiennes possèdent donc des mécanismes de protection permettant de contrer la toxicité du peroxyde d'hydrogène. Cette protection permet d'assurer la survie cellulaire. **Le mécanisme majeur consiste à isoler le système d'iodation, situé à la lumière du follicule.**

A l'heure actuelle, on suppose que les DUOX et la TPO se lient avec d'autres protéines afin de confiner les réactions oxydatives dans une zone virtuelle nommée « thyroxisome ». Parmi ces protéines, on retrouve la cavéoline 1 qui lie les DUOX à la membrane. L'inactivation de cette protéine chez le rongeur met en évidence un rôle dans le contrôle du stress oxydatif.

Les thyroxisomes sont majoritairement retrouvés au niveau de microvillosités et éloignés du corps cellulaire. **La TPO et d'autres peroxydases participeraient à l'oxydoréduction du peroxyde d'hydrogène en excès dans les thyroxisomes.** Les DUOX possèdent également une activité peroxydase mais elles n'ont pas d'activité dans les thyroxisomes.

Une thioredoxine réductase, l'*EF-hand fragment partner 1*, partenaire des DUOX, serait située dans les thyroxisomes.

Le contrôle précis de l'activité des DUOX et de la TPO, et le contrôle de l'internalisation de la thyroglobuline diminuent l'exposition cellulaire au stress oxydatif.

La membrane cellulaire est faiblement perméable au peroxyde d'hydrogène. Les glutathion peroxydases et les thioredoxine réductases sont des enzymes qui permettent d'inactiver le peroxyde d'hydrogène. Elles agissent en deuxième ligne de défense, en cas de fuite de peroxyde d'hydrogène à l'intérieur des cellules malgré les barrières.

Une activation de ces enzymes a lieu lorsque la thyroïde est fortement stimulée. Ces protéines sont dépendantes du sélénium, on parle de sélénoprotéines. Un déficit en sélénium est associé à un risque augmenté de thyroïdite et de cancer de la thyroïde (2).

IV/ Transport, désiodation et catabolisme des hormones thyroïdiennes

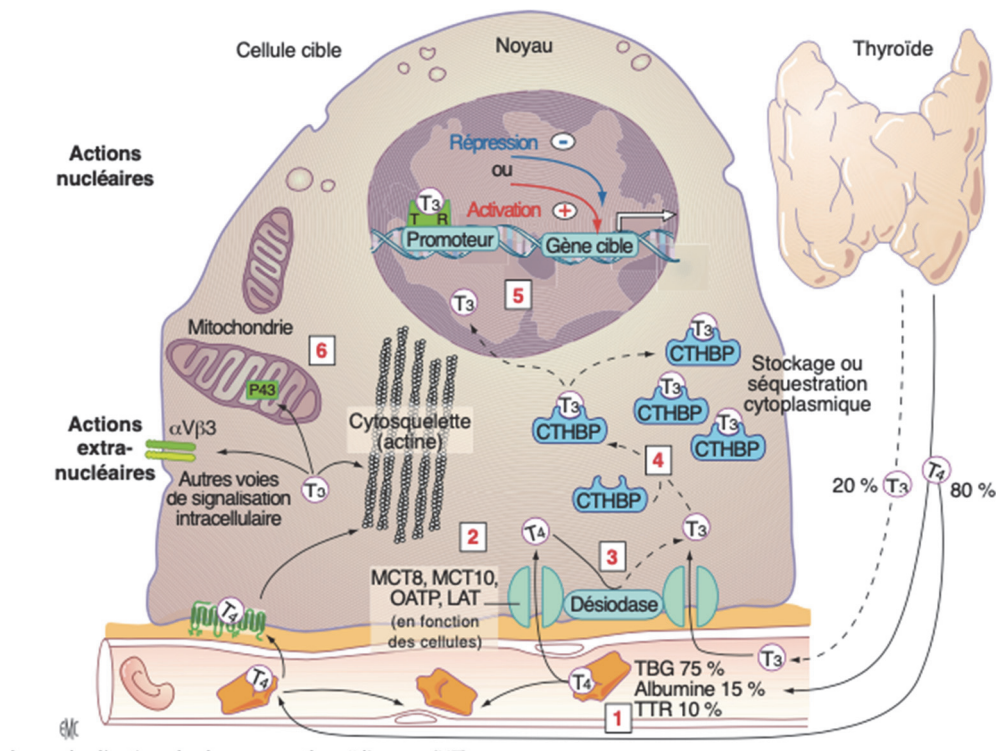


Figure 18 : Transport, catabolisme et désiodation des hormones thyroïdiennes (2)

A. Transport plasmatique des hormones thyroïdiennes

Certaines protéines du plasma peuvent lier les hormones thyroïdiennes. Ces protéines plasmatiques ont plusieurs rôles : tout d'abord un rôle de stockage, mais aussi de transporteur vers les différents organes et de régulation de la biodisponibilité des hormones thyroïdiennes. Ces hormones existent sous forme libre ou liée au sein du plasma. La part non fixée n'est que de 0,02% pour la T4 et de 0,3% pour la T3 sériques.

Il y a **trois protéines plasmatiques** majoritairement impliquées dans le transport des hormones thyroïdiennes :

- La *thyroxine-binding globulin* (TBG),
- La transthyrétine (TTR) ou préalbumine,
- L'albumine.

La *thyroxine-binding globulin* possède une affinité importante pour la T4, ce qui n'est pas le cas de la préalbumine et de l'albumine. Elle est présente en faible concentration dans le plasma d'où une faible capacité de liaison. **75% de la T4 est liée à la *thyroxine-binding globulin*, 10% à la préalbumine et 15% à l'albumine.**

Des lipoprotéines (apo A-1, apo B-100, apo C-II, apo C-III ou encore apo E) ont également un site de fixation pour les hormones thyroïdiennes mais leur action reste limitée.

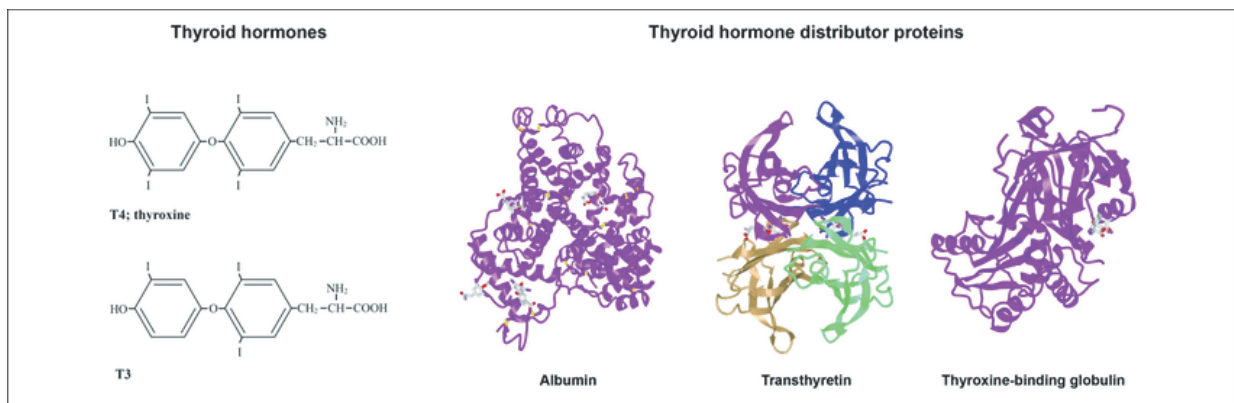


Figure 19 : Structure des protéines plasmatiques impliquées dans le transport des hormones thyroïdiennes (15)

Les anomalies congénitales des protéines du plasma impliquées dans le transport des hormones thyroïdiennes n'engendrent pas d'anomalie clinique mais provoquent des complications d'interprétation des dosages biologiques (2).

1) La « Thyroxine-binding globulin »

La *thyroxine-binding globulin* (TBG) est une protéine de la famille des serpinines (*serine protease inhibitor*) de 54kDa dont le gène se situe sur le bras long du chromosome X.

L'organisation tertiaire de la protéine dépend de l'association à des résidus d'acide sialique. Après glycosylation, la *thyroxine-binding globulin* peut posséder neuf résidus d'acide sialique.

Des interactions hydrophobiques et des changements de conformation, permettent d'obtenir deux états de la TBG : un état de faible affinité et un état de grande affinité pouvant lier la T4.

L'affinité est nettement supérieure pour la T4 que pour la T3. Malgré une concentration de T4 totale 50 fois supérieure à celle de la T3 totale, la concentration de T4 libre circulante n'est que quatre fois supérieure à celle de la T3 libre.

La sialylation augmente la demi-vie et la concentration sérique de la protéine. Les estrogènes favorisent la sialylation de la TBG. Ceci est confirmé par l'élévation des taux chez la femme enceinte.

Le déficit complet congénital en *thyroxine-binding globulin* touche seulement les garçons (chromosome X). Il survient au cours d'une naissance sur 15 000 enfants. Il existe également un déficit partiel survenant à une fréquence d'une naissance pour 4000.

L'euthyroïdie est maintenue avec des taux bas de T4 totale mais des taux normaux de T4 libre.

Des mutations du gène entraînent une séquestration intracellulaire ou une dégradation de la protéine mutée provoquant une diminution de sa concentration plasmatique. Des cas de mutations dans la région contrôlant l'expression de la protéine ont été mis en évidence.

Des polymorphismes génétiques de la *thyroxine-binding globulin* affectant l'affinité pour les hormones thyroïdiennes et ses taux plasmatiques ont été observés dans certaines ethnies (Aborigènes australiens, Noirs-Américains, Océaniens).

Une amplification du gène de la TBG, responsable d'une production congénitale accrue de protéine a également été mise en évidence (2).

2) La transthyréline

La transthyréline possède quatre séquences contenant chacune 127 acides aminés identiques. Chaque séquence code pour une sous-unité. La transthyréline est non glycosylée et a un poids moléculaire de 55kDa. **Chacune des sous-unités possède une hélice alpha et huit feuillets bêta permettant la formation d'une poche interne qui peut contenir deux molécules de T4.**

La transthyréline lie la *retinol binding protein* (RBP) c'est à dire la protéine de liaison du rétinol qui empêche l'élimination de la vitamine A au niveau rénal. En revanche, **elle ne lie pas la T3.** Le gène de la transthyréline se trouve sur le chromosome 18.

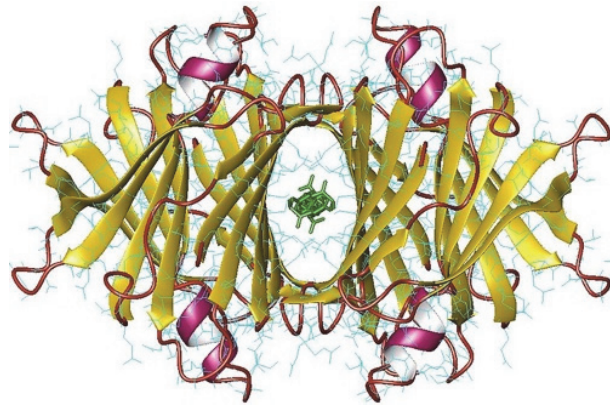


Figure 20 : La transthyrétine complexée avec deux molécules de T4 (en vert) (16)

La transthyrétine voit son expression réduite en cas d'infection. Sa production a lieu dans le foie, l'épithélium pigmentaire de la rétine et les plexus choroïdes. Cette protéine est la protéine majeure de liaison de la T4 dans le liquide cébrospinal.

Des mutations autosomiques dominantes touchant le site de méthylation du gène de la transthyrétine ont été mises en évidence. Elles sont responsables majoritairement d'une polyneuropathie amyloïde entraînant une neuropathie et une cardiopathie.

L'hyperthyroxinémie n'est pas constante et il n'y a de changement de la fonction thyroïdienne.

Quelques cas d'hyperthyroxinémie transitoire sans polyneuropathie ont été mis en évidence. Ils proviennent de variations du gène, responsables d'une augmentation transitoire de l'affinité de la protéine pour la T4, au cours de situations comme une affection aiguë (2).

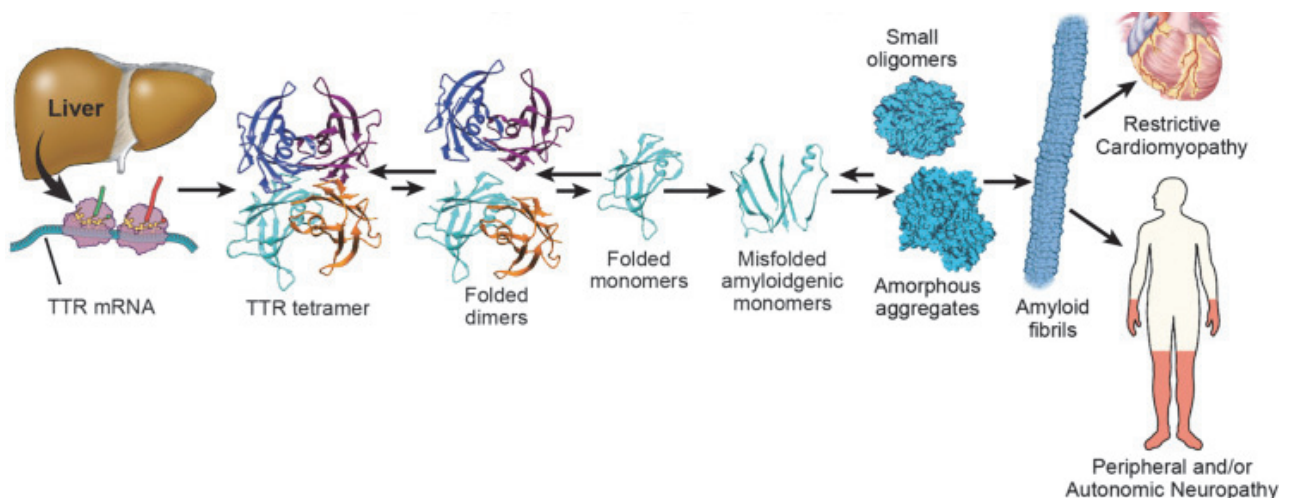


Figure 21 : Une mutation du gène de la transthyrétine (17)

3) L'albumine

L'albumine est une protéine volumineuse de 66kDa. Son gène se trouve sur le chromosome 4. **Elle maintient la pression osmotique et lie un grand nombre de composés endogènes et exogènes.**

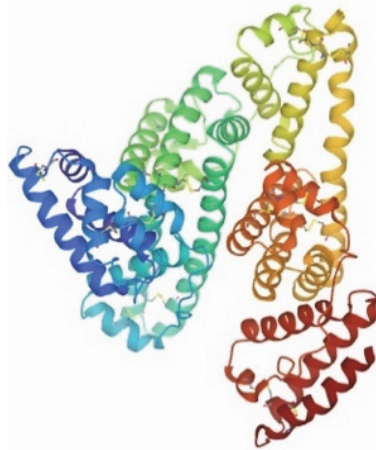


Figure 22 : La structure de l'albumine (18)

Son affinité pour les hormones thyroïdiennes est très faible : la *thyroxin-binding protein* a une affinité 10 000 fois supérieure à celle de l'albumine. En revanche, elle possède une forte capacité de liaison en raison de sa concentration très importante.

Des variations de la concentration d'albumine même très importantes, n'entraînent pas de variation de la concentration des hormones thyroïdiennes.

Des mutations autosomiques dominantes provoquant un gain de fonction de la protéine ont été mises en évidence dans des cas d'hyperthyroxinémie familiale dysalbuminique. Ces patients restent euthyroïdiens.

La mutation de l'albumine provoque une augmentation de l'affinité pour la T4, ce qui entraîne une augmentation importante des taux sériques de T4 totale et de T3 (2).

B. Transport transmembranaire des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes ne peuvent franchir les membranes cellulaires par diffusion, à cause de leur chaîne latérale alanine et de leur anneau phénol externe hydrophile.

Des transporteurs ont été mis en évidence :

- Les transporteurs des monocarboxylates (MCT) ;
- Les transporteurs polypeptidiques des anions organiques (OATP) ;
- Le transporteur des acides aminés neutres lévogyres (LAT) ;
- Le transporteur *sodium/Na-tauro-cholate cotransporting poly-peptide* (NTCP).

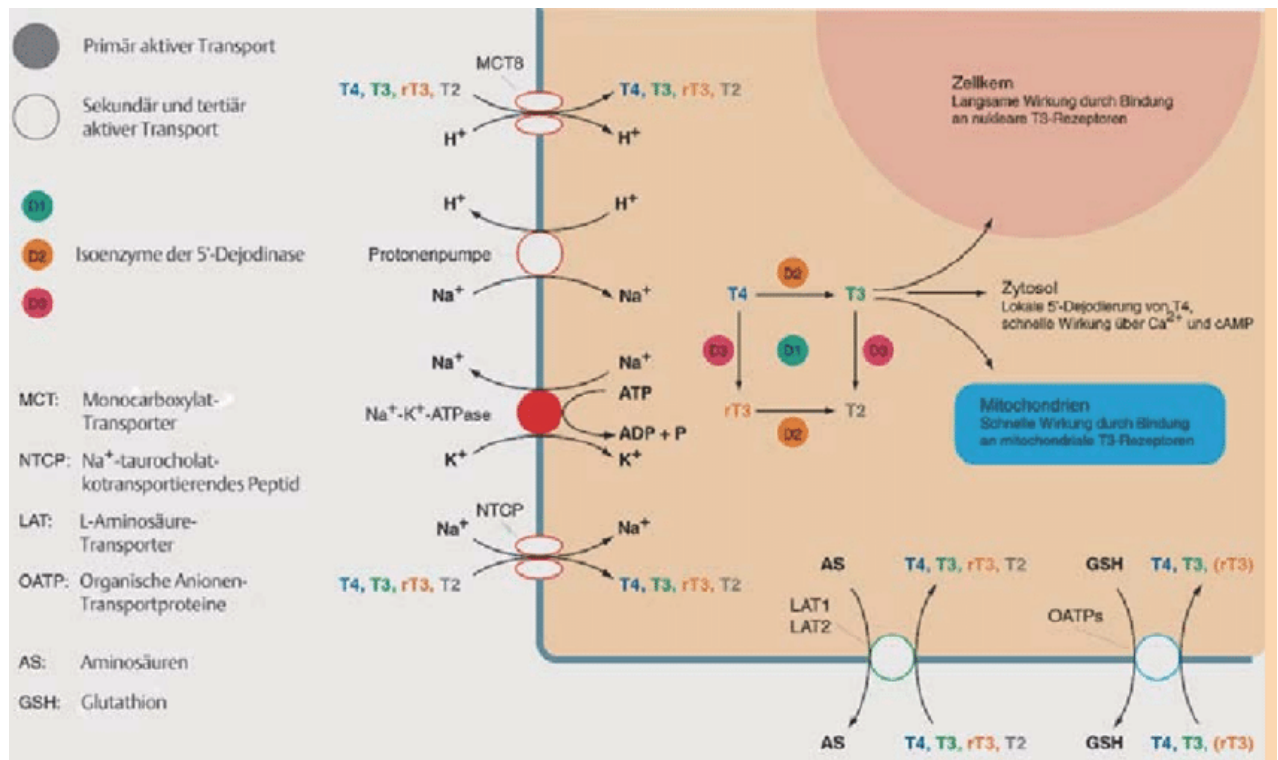


Figure 23 : Les transporteurs MCT, OATP, LAT et NTCP (19)

Ces derniers sont impliqués dans le transport d'autres éléments comme les acides aminés.

Le MCT8 quant à lui ne transporte que des hormones thyroïdiennes. Les transporteurs jouant un rôle majeur en physiopathologie thyroïdienne sont MCT8, MCT10 et OATP1C1.

Leur expression varie d'un tissu à l'autre ; elle prédomine dans le cerveau et dans le foie où le captage hormonal est très important (2).

1) Les transporteurs MCT

Les transporteurs des monocarboxylates (MCT) sont des protéines possédant 12 domaines transmembranaires. **Ils permettent le passage des lactates, des pyruvates et des corps cétoniques également.**

Le MCT8 (codé par le gène SLC16A2 situé sur le chromosome Xq) **et le MCT10** (codé par le gène CLC16A10) **sont des transporteurs d'hormones thyroïdiennes ne dépendant pas du sodium et des protons.**

Le MCT8 véhicule de manière préférentielle la T3 mais également la T4, la RT3 et la T2. Quant à MCT10, il véhicule des acides aminés aromatiques, la T3 et la T4. La dimérisation des protéines est indispensable à sa fonction.

Les domaines transmembranaires de MCT8 forment un canal assurant un transport bidirectionnel de la T3 dont le sens dépend du gradient de concentration. Le ligand interagit avec la partie interne du canal. La spécificité du transport est liée à des acides aminés essentiels.

MCT8 et MCT10 sont exprimés de manière ubiquitaire. L'expression de MCT8 est importante dans le cerveau et la thyroïde. MCT8 assure l'efflux de T4 au niveau de la membrane basolatérale du thyrocyte.

Le syndrome d'Allan Herndon-Dudley est lié à des mutations du gène de MCT8. Ce syndrome est de transmission récessive liée à l'X. Il se caractérise par une insuffisance motrice et cérébrale et un défaut de captage des hormones thyroïdiennes (2).

2) Les transporteurs OATP

Les transporteurs polypeptidiques des anions organiques font partis de la famille des protéines à 12 domaines transmembranaires. Ils sont impliqués dans le **transport de divers éléments organiques comme les acides biliaires, la bromosulfophtaléine, quelques hormones stéroïdes qu'elles soient conjuguées ou non ou des médicaments (méthotrexate, statines). La T3 et la T4 ne peuvent être transportées que par certains transporteurs OATP. La famille OATP1 transporte spécifiquement la T3, la rT3 et la T4.** Leur expression se fait majoritairement dans le foie, le cerveau, en particulier dans la barrière hémato-encéphalique jouant un rôle probable dans le développement cérébral (2).

3) Les transporteurs LAT

Les transporteurs des acides aminés neutres lévogyres (LAT) sont des hétéro-dimères possédant une chaîne légère à 12 domaines transmembranaires et une chaîne lourde glycosylée à un domaine transmembranaire. **Ils participent au transport des acides aminés neutres. Les protéines LAT1 et LAT2 co-transportent la T4 et la T3, mais avec une faible affinité.** LAT1 et LAT2 sont exprimés de façon ubiquitaire. **Ils diffusent les hormones thyroïdiennes maternelles vers l'embryon et le fœtus dans le placenta (2).**

4) Les transporteurs NTCP

Le transporteur *sodium/Na-tauro-cholate cotransporting poly-peptide* (NTCP) est une glycoprotéine possédant 7 domaines transmembranaires co-transportant **les dérivés sulfatés de la T4 et de la T3 et les acides biliaires vers le foie.**

Différents facteurs régulent l'expression de ces transporteurs, notamment OATP1 et MCT8. **Les hormones thyroïdiennes régulent négativement leur expression. Les transporteurs déterminent les niveaux d'hormones thyroïdiennes circulantes.** Des polymorphismes de MCT8 ont été reliés à des faibles modifications des niveaux circulants de T3 (2).

C. Transport intracellulaire des hormones thyroïdiennes

A l'intérieur de la cellule, des protéines cytosoliques appelées *cytosolic thyroid hormone binding proteins* (CTHBP) lient la T3. Ces protéines ont été étudiées dans des modèles animaux et chez l'homme. Ce sont majoritairement des enzymes possédant d'autres fonctions essentielles.

Parmi les protéines cytosoliques de liaison de la T3, la protéine mu-crystalline (CRYM) ou *NADPH-dependent cytosolic T3-binding protein* a été mise en évidence. CRYM est une enzyme qui réduit les cycles ketimines des métabolites. La liaison à la T3 inhibe l'activité enzymatique.

L'efflux de T3 est inhibé par l'expression de CRYM in vitro. La surexpression de cette protéine a été identifiée dans des formes de dystrophie musculaire. Chez le rongeur, l'inactivation de CRYM laisse supposer un rôle dans le contrôle de la fonction musculaire à partir des hormones thyroïdiennes.

Il a été mis en évidence des mutations du gène CRYM chez des malades présentant une surdité non syndromique. Cette surdité pourrait être due à une altération des réserves intracellulaires de T3.

La M2-pyruvate kinase fait également partie des protéines intracellulaires liant la T3. La liaison de la T3 se fait avec la protéine sous forme monomérique nommée protéine p58 avec une forte spécificité et une forte affinité. La protéine sous forme de tétramère n'a que l'activité enzymatique pyruvate kinase.

Une surexpression de la M2-pyruvate kinase inhiberait l'activité transcriptionnelle de la T3 par séquestration dans le cytosol. La T3 liée régule de façon positive l'expression de la protéine p58 et inhibe son activité pyruvate kinase.

Le rôle précis des CTHBP reste indéterminé : à l'heure actuelle, on ne sait pas si ce sont des protéines chaperonnes transportant la T3 de la membrane plasmique vers le noyau ou des protéines de stockage cytosolique de la T3 (2).

D. Désiodation des hormones thyroïdiennes

Des enzymes appartenant à la famille des sélénoprotéines permettent la désiodation des hormones thyroïdiennes. Ces protéines de 27 à 32kDa sont membranaires. Leur domaine transmembranaire est conservé.

Un résidu sélénocystéine situé dans la poche catalytique est indispensable à l'activité enzymatique. Les produits de la métabolisation des hormones thyroïdiennes peuvent être actifs ou inactifs.

Il y a trois types de désiodases issues de gènes différents et caractérisées par leur activité enzymatique, leur profil d'expression tissulaire et leur fonction (2).

- 1) La désiodase de type I (DIO1)

La désiodase de type I est l'unique désiodase pouvant catalyser le retrait d'un atome d'iode localisé à deux positions différentes de l'anneau phénol (position 5 ou 5'). Elle est capable d'obtenir :

- **La T3 à partir de la T4 ;**
- **La rT3 à partir de la T4 ;**
- **La T2 (3,3' - di-iodothyronine) à partir de la rT3 ou de la T3.**

L'enzyme se situe sur la face interne de la membrane cellulaire. L'expression de la désiodase de type I est majoritaire dans le foie et le rein, mais on la retrouve également dans la thyroïde, l'hypophyse antérieure, le placenta et les gonades.

Le chromosome 1p porte le gène de la désiodase de type I. Pendant le développement fœtal, l'expression de cette enzyme est faible. La *growth hormone* (GH) et les glucocorticoïdes jouent un rôle dans la régulation de cette enzyme. La T3 régule positivement son activité.

Le propylthiouracile et le propranolol inhibe la désiodase de type I.

L'enzyme participe à l'activation des hormones thyroïdiennes et à la clairance des iodothyronines inactives (2).

2) La désiodase de type II (DIO2)

La désiodase de type II participe au retrait d'un atome d'iode en position 5' de l'anneau phénol, permettant ainsi de générer la T3 à partir de la T4.

La désiodase de type II est codée par un gène localisé sur le chromosome 14q.

Son expression est ubiquitaire. On la trouve principalement dans l'hypophyse, le cerveau, le tissu adipeux brun, la peau, le thymus et le placenta. Cette enzyme est située majoritairement dans la membrane du réticulum endoplasmique.

En fonction du statut thyroïdien, son expression varie dans la thyroïde. **Son rôle principal est le contrôle des concentrations intracellulaires de T3 et sa disponibilité dans le noyau (2).**

3) La désiodase de type III (DIO3)

La désiodase de type III enlève irréversiblement l'atome d'iode situé en position 5, permettant ainsi d'obtenir la rT3 à partir de la T3 et la T2 à partir de la rT3.

On retrouve cette enzyme dans la membrane plasmique et le réticulum endoplasmique. Son expression est forte pendant le développement du fœtus. Chez l'adulte, elle est exprimée dans le cerveau, la peau et l'utérus gestant.

Elle joue un **rôle majeur dans la limitation de l'exposition fœtale aux hormones thyroïdiennes** d'où son expression importante dans le placenta. La désiodase de type III est codée par un gène localisé sur le chromosome 14q. Ce gène est soumis à empreinte parentale pouvant conduire à une expression anormale en cas d'altération génétique de cette empreinte.

L'expression et la fonction des désiodases sont coordonnées entre elles. L'efficacité de la désiodase de type II est supérieure à celle de la désiodase de type I. Malgré tout, **la désiodase de type I assure la majorité de la conversion périphérique de la T4 en T3.** Cela est dû à sa localisation membranaire et sa demi-vie. La T3 circulante issue de l'action de la désiodase de type II est produite majoritairement dans le muscle squelettique.

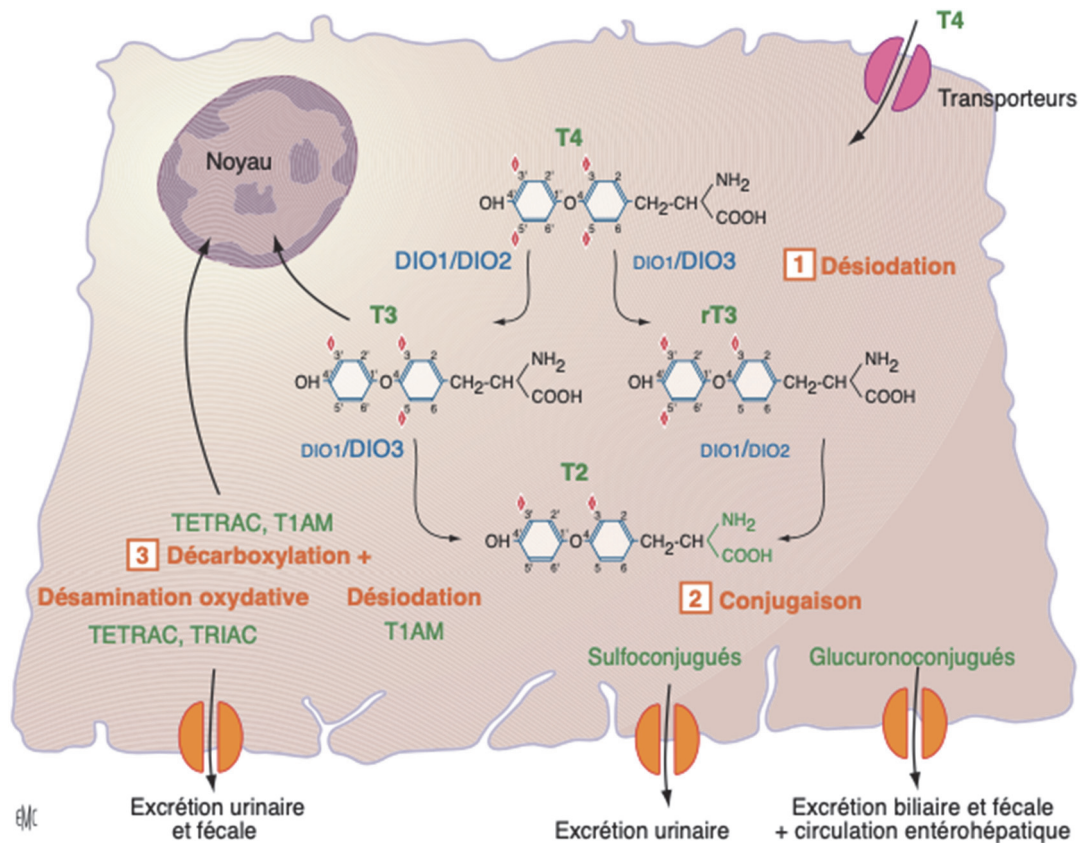


Figure 24 : L'action des désiodases (2)

En situation pathologique :

- L'hyperthyroïdie favoriserait l'action de la désiodase de type I ;
- En situation d'hypothyroïdie, la désiodase de type II assurerait essentiellement la conversion de la T4 et resterait active même à faible concentration de substrat.

La capacité d'activation de la désiodase de type II et de la désiodase de type III sont semblables. Ensemble, ces deux désiodases contrôlent la disponibilité intracellulaire de la T3.

La régulation de leur expression est fine : elle se fait de manière temporo-spatiale et tissu-spécifique. Les hormones thyroïdiennes contrôlent leur activité.

La désiodase de type II est ubiquitinée et dégradée par le protéasome après exposition à son substrat. L'hypothyroïdie augmente son expression et l'hyperthyroïdie diminue son expression. La régulation de l'expression de la désiodase de type III est inverse.

Les désiodases jouent un rôle majeur dans le développement et les fonctions de divers organes.

Des modèles animaux d'inactivation de gènes ont permis de mettre en évidence leur rôle. Parmi les rôles de la désiodase de type II, on retrouve l'apport en T3 au niveau du cerveau, la thermogénèse, le développement et la fonction du muscle squelettique, le développement de la cochlée et la chondrogenèse chez l'adulte.

La désiodase de type III inactivée chez la souris est létale en période périnatale. Cela prouve son implication dans l'embryogenèse et le développement du fœtus. Les survivantes ont un défaut de croissance et sont stériles.

L'implication des désiodases de type II et de type III dans la réponse immunitaire innée a été suggérée.

Les résidus de sélénocystéine sont incorporés selon un processus complexe. Ce processus est permis grâce à des enzymes comme la *seleno- cysteine insertion sequence-binding protein 2* (SECISBP2 ou SBP2). Le chromosome 9q porte le gène de cette protéine. Son expression est ubiquitaire. Elle permet la production non spécifique de plusieurs sélénoprotéines (2).

E. Catabolisme des hormones thyroïdiennes

La désiodation n'est qu'une seule étape du catabolisme des hormones thyroïdiennes.

La deuxième grande voie du métabolisme des hormones thyroïdiennes est la sulfoconjugaison. Elle consiste en la **conjugaison du noyau phénol avec un acide glucuronique ou un sulfate**. Plusieurs enzymes de la famille des sulfotransférases (SULT1A-E) permettent cette réaction.

La sulfatation de la T4 (T4S) favorise la désiodation par la désiodase de type I en position 5 et 5' ce qui conduit à l'inactivation irréversible en rT3S. **La solubilité des hormones thyroïdiennes est augmentée par la sulfatation. Ce processus favorise également leur excrétion biliaire ou urinaire.**

Les sulfatases dans les tissus ou encore le microbiote intestinal permettraient de réactiver la T3S en T3 lors de faible activité de la désiodase de type I comme dans l'hypothyroïdie ou la carence en sélénium.

La **glucuroconjugaison** est une autre voie alternative du métabolisme des hormones thyroïdiennes, essentiellement de la T4. Elle se déroule au niveau du foie, du rein et de l'intestin grâce à une UDP- glucoronyltransférase.

La glucuroconjugaison est également réversible grâce aux β -glucuronidases présentes dans le microbiote intestinal. Un recyclage entéro-hépatique des hormones thyroïdiennes est permis à partir de cette déconjugaison périphérique de la T4.

Seulement 20% des hormones thyroïdiennes sont éliminées dans les selles. Une faible partie des hormones thyroïdiennes subit une désamination oxydative et une décarboxylation.

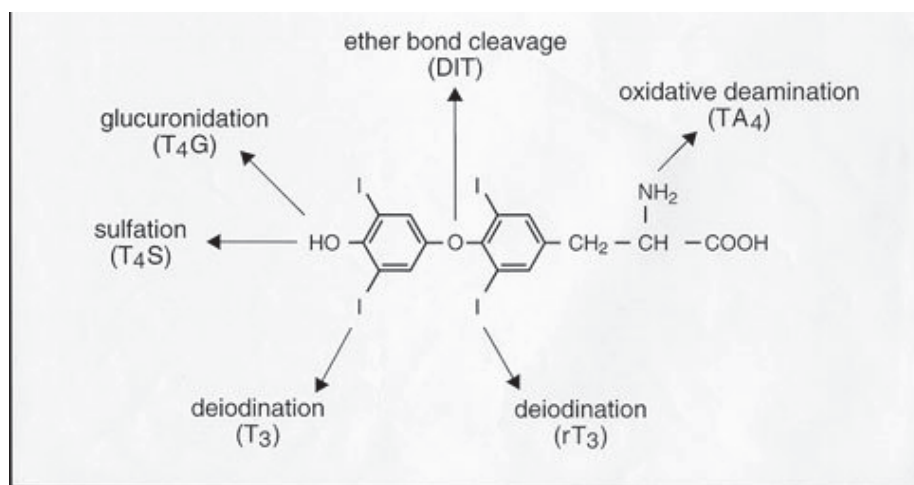


Figure 25 : Le catabolisme des hormones thyroïdiennes (20)

Ces réactions produisent des métabolites qui peuvent conserver une activité modérée. La désamination de la T3 donne le *tri-iodo-thyroacetic acid* ou TRIAC tandis que la désamination de la T4 donne le *tetra-iodo-thyroacetic acid* (TETRAC).

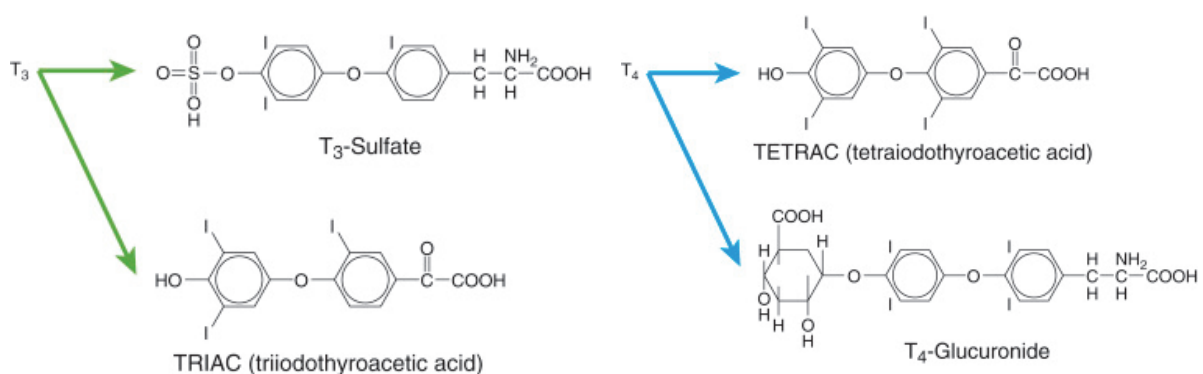


Figure 26 : La production de TRIAC et de TETRAC (21)

Les effets de la TRIAC sont relativement semblables à ceux de la T3. Toutefois, son affinité est largement supérieure pour les récepteurs TR β . Cela lui confère une activité thyromimétique tissu-spécifique. Sa concentration plasmatique est faible, 50 fois inférieure à celle de la T3, due à sa demi-vie très courte. Cette courte vie exclue une réelle action en condition physiologique.

Des transporteurs spécifiques pour l'heure non identifiés sont utilisés par le TRIAC pour rentrer dans la cellule. Le TRIAC possède d'importants effets périphériques métaboliques, osseux, cérébraux, mais aussi de faibles effets cardiaques. Il inhibe la production et la sécrétion de TSH au niveau de l'hypophyse ce qui permet de réguler la fonction thyroïdienne.

Le TRIAC a été utilisé dans des essais thérapeutiques et des bénéfices importants sont retrouvés chez des patients présentant une forme β de la résistance aux hormones thyroïdiennes et des mutations du gène MCT8.

Des études ont également été réalisées in vitro et chez l'animal sur les thyronamines, produites par désiodation et décarboxylation des hormones thyroïdiennes.

La 3-iodothyronamine (T1AM) est responsable d'une hypothermie dépendante de la dose et entraîne des effets cardiaques différents, généralement opposés à l'action classique de la T3. Elle préviendrait les lésions ischémiques lors d'un infarctus du myocarde ou les accidents vasculaires cérébraux.

La T1AM possède également une action métabolique passant par une augmentation de l'utilisation et de l'oxydation des lipides et de la production endogène de glucose. Une action cérébrale sur le comportement et le sommeil a également été prouvée.

Aucune étude chez l'homme n'a été réalisée pour l'instant. Le modèle animal est de mieux en mieux connu. La liaison de la T1AM à l'apoprotéine B-100 puis sa liaison au récepteur aux LDL permettrait son entrée dans la cellule. Au niveau intracellulaire, elle ne se lie pas aux récepteurs aux hormones thyroïdiennes mais à d'autres récepteurs possédant d'autres voies de signalisation (*trace amine-associated receptor type* (TAAR), récepteurs bêta-adrénergiques et récepteurs canaux *transient receptor potential* (TRP)) (2).

V/ Mode d'action des hormones thyroïdiennes

A. Récepteurs aux hormones thyroïdiennes

L'action des hormones thyroïdiennes dépend de leur liaison à des récepteurs nucléaires spécifiques, les récepteurs thyroïdiens (*thyroid hormone receptor*, TR). Les récepteurs thyroïdiens font partis de la superfamille des récepteurs nucléaires, au même titre que les récepteurs des glucocorticoïdes, des minéralocorticoïdes, des estrogènes, de la progestérone, de la vitamine D ou de l'acide rétinoïque.

Après liaison à leur ligand, les récepteurs agissent comme des facteurs transcriptionnels inductibles. **Les récepteurs thyroïdiens ont une affinité pour la T3, 10 fois supérieure à l'affinité de la T4. La T3 est donc l'hormone active.**

Les récepteurs thyroïdiens possèdent de l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale un domaine A/B porteur d'une partie de l'activité transcriptionnelle, un domaine central de liaison à l'ADN (domaine C), un domaine D charnière et un domaine de liaison du ligand (domaine E/F) comme tous les récepteurs appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires.

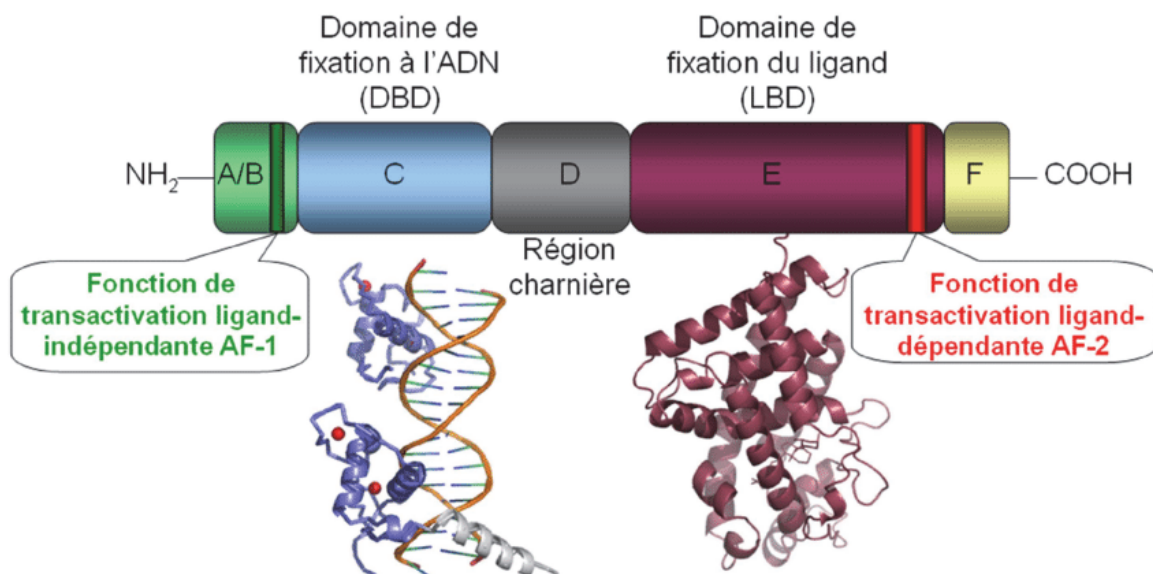


Figure 27 : Organisation des récepteurs nucléaires (22)

Deux gènes différents codent les récepteurs thyroïdiens : le gène THRA (ou *c-erbA α* ; porté par le chromosome 17) et le gène THRB (ou *c-erbA β* ; porté par le chromosome 3). Ils possèdent une grande homologie de séquence.

Le gène THRA code deux isoformes principalement, TR α 1 et TR α 2. Ces deux isoformes ont en commun les mêmes 370 premiers acides aminés. TR α 2 perd son domaine de fixation au ligand contrairement à TR α 1. TR α 2 n'est donc pas un récepteur thyroïdien, son rôle n'est pas connu.

Le gène THRB code également pour deux variants principalement, TR β 1 et TR β 2. Seulement l'extrémité N-terminale les différencie. TR β 1 et TR β 2 sont tous deux capables de lier l'hormone. La différence de séquences au niveau de l'extrémité N-terminale entraînerait des différences dans leur activité transcriptionnelle.

THRA et THRB possèdent également des isoformes courtes qui joueraient un rôle dans la modulation tissulaire de la réponse à la T3.

L'expression des récepteurs thyroïdiens varie selon l'isoforme et les tissus. TR α 1 et TR β 1 sont retrouvés de façon ubiquitaire. Toutefois, **on trouve essentiellement TR α 1 au niveau du cœur et du muscle squelettique et TR β 1 au niveau du foie, du rein et du cerveau.** En revanche, **l'expression de TR β 2 n'a lieu que dans l'hypophyse, l'hypothalamus et la cochlée.** L'expression des récepteurs thyroïdiens varie également au cours du développement.

L'occupation des récepteurs thyroïdiens par la T3 est différente en fonction des tissus. En effet, dans le cerveau et l'hypophyse, les récepteurs thyroïdiens sont saturés à 75% environ tandis que dans le foie et le rein la saturation est de 50% environ. En l'absence ou en présence d'hormones thyroïdiennes, les récepteurs thyroïdiens sont majoritairement situés au noyau, associés à la chromatine.

Des mutations des gènes THRA et THRB ont été décelées chez des patients présentant une résistance aux hormones thyroïdiennes. Ce sont des maladies rares : la prévalence du syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes lié aux mutations de THRB est d'environ une naissance pour 40 000. La prévalence du syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes lié aux mutations de THRA n'a quant à elle pas encore été évaluée (cas rares).

Les syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes β présentent, sur le plan biologique, une augmentation des formes libres des hormones thyroïdiennes ainsi qu'un taux normal ou élevé de la TSH.

Au niveau clinique, les signes sont variables, avec la présence d'un goitre associé à un aspect d'euthyroïdie ou d'hyperthyroïdie. Un nombre de cas limités présente une hypothyroïdie due à une résistance périphérique. La transmission des mutations est autosomique dominante.

Elles entraînent généralement une perte de liaison à la T3 entraînant une compétition entre les récepteurs sauvages et les récepteurs mutés pour la fixation sur les TRE. Les récepteurs mutés, non liés à l'hormone occupent les sites de fixation et entraînent une répression transcriptionnelle de l'expression des gènes cibles.

Le phénotype des résistances aux hormones thyroïdiennes α varie d'un malade à l'autre.

Dans la majorité des cas, il s'agit d'une hypothyroïdie congénitale modérée et à divers degrés, une petite taille, un syndrome dysmorphique touchant la face et les extrémités, des troubles neuro-psycomoteurs, une constipation et une bradycardie.

Au niveau biologique, les anomalies affectant le bilan thyroïdien sont limitées : la T4 est normale ou normale basse, la T3 est normale ou normale haute avec un ratio T4/T3 diminué, une rT3 qui peut être diminuée.

On suppose que TR α joue également un rôle dans l'érythropoïèse (anémie modérée souvent retrouvée). La transmission de la mutation est autosomique dominante. Les anomalies génétiques sont retrouvées au niveau du domaine de liaison du ligand. Ces anomalies entraînent un défaut de liaison de la T3 et une interaction anormalement forte avec les co-récepteurs et une activité dominante négative sur les récepteurs restés fonctionnels (2).

B. Action génomique des hormones thyroïdiennes

1) Liaison des récepteurs à l'ADN

Les récepteurs aux hormones thyroïdiennes se fixent sur des TRE (*Thyroid Response Element*) présents sur l'ADN. On retrouve sur les TRE, une séquence canonique (généralement constituée de 6 acides aminés formant un hexamère), répétée deux fois avec différentes configurations.

Les récepteurs thyroïdiens peuvent interagir avec une très grande variété de récepteurs nucléaires ou d'autres protéines adaptatrices mais les récepteurs RXR (*retinoid X receptor*) sont les principaux partenaires hétéro-dimériques.

Les protéines RXR augmentent la fixation des récepteurs thyroïdiens à l'ADN et diminuent sa dissociation. La formation des hétéro-dimères TR-RXR et la dissociation des homo-dimères TR-TR sont favorisées par la liaison des récepteurs thyroïdiens (TR) à la T3 (2).

2) Répression ou activation transcriptionnelle des gènes cibles

Après liaison à l'ADN, l'action des récepteurs thyroïdiens sur la transcription des gènes cibles dépend d'un complexe protéique, qui comprend des corépresseurs ou des coactivateurs, des facteurs généraux de transcription et des protéines adaptatrices.

Dans le cas d'un gène régulé de manière positive par les hormones thyroïdiennes et en l'absence de ligand, l'hétérodimère TR-RXR réprime la transcription du gène. Le recrutement du complexe protéique comprenant les corépresseurs est responsable de cette répression.

Dans la famille de corépresseurs, on retrouve deux protéines majoritairement : la *silencing mediator of retinoid and thyroid hormon receptors* (SMRT) et la *nuclear receptor corepressor* (NCoR). Un complexe protéique contenant une histone déacétylase est recruté par les corépresseurs. La déacétylation des histones provoque la répression de la transcription du gène.

Dans les modèles animaux d'inactivation des récepteurs thyroïdiens, le phénotype en l'absence de récepteurs thyroïdiens est moins délétère qu'en l'absence d'hormones ou en cas de récepteurs thyroïdiens mutés. Ce phénomène pourrait être expliqué par la répression basale.

Les coactivateurs (CoA) vont prendre la place des corépresseurs (CoR) après fixation du ligand aux récepteurs thyroïdiens. Les corépresseurs ainsi que les coactivateurs se fixent sur les mêmes acides aminés du récepteur thyroïdien et dans le même domaine situé dans la pochette de liaison au ligand.

Après fixation de la T3 au récepteur, un changement de conformation du *ligand-binding domain* permet la fixation du complexe activateur à la place du complexe inhibiteur.

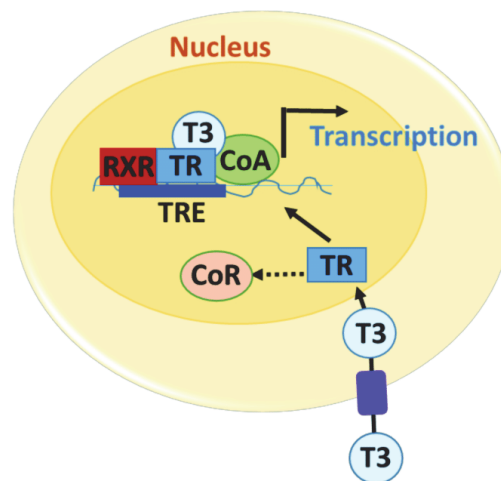


Figure 28 : Action génomique des hormones thyroïdiennes (23)

Un grand nombre de cofacteurs sont capables de lier les récepteurs thyroïdiens en présence du ligand et de favoriser l'activation transcriptionnelle des gènes cibles.

Le rôle exact des cofacteurs est inconnu à ce jour. Les mieux connus sont les *steroid receptor coactivator* (SRC) et le complexe *vitamin D receptor interacting protein/thyroid receptor associated protein* (DRIP/TRAP).

Les SRC interagissent avec l'adaptateur *CREB-binding protein* interagissant lui-même avec des protéines dotées d'une activité histone acétyl-transférase. Ces interactions permettent l'ouverture de l'ADN pour la transcription.

Le recrutement du complexe DRIP/TRAP rend possible le recrutement en retour d'un complexe protidique qui contient l'acide ribonucléique polymérase (ARN polymérase).

Certaines cibles des hormones thyroïdiennes sont régulées négativement notamment la transcription des gènes qui codent la TSH et la TRH, ce qui explique le rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

La fixation des récepteurs thyroïdiens sur ces *thyroid response element* (TRE) négatifs est faible. Plusieurs mécanismes, inconnus à ce jour, interviendraient dans la répression de l'expression des gènes en présence de la T3 : la répression directe des récepteurs thyroïdiens sur la transcription des gènes, l'interférence avec l'action d'autres facteurs de transcription ou encore la séquestration de facteurs de transcription (2).

3) Régulation indirecte de la transcription de gènes cibles

Les récepteurs thyroïdiens sont capables d'interférer avec d'autres récepteurs nucléaires, on parle de phénomène de cross-talk. Ces interférences régulent généralement négativement l'expression des gènes.

Par exemple, le cross-talk de l'hétérodimère TR β 1-RXR avec PPAR γ -RXR conduit à une répression de l'activité transcriptionnelle de PPAR γ sur ces gènes cibles, ce qui participe à la fonction métabolique des hormones thyroïdiennes. Ainsi le cross-talk exercé par les récepteurs thyroïdiens constitue un premier mode d'action indirecte de régulation des gènes cibles des hormones thyroïdiennes.

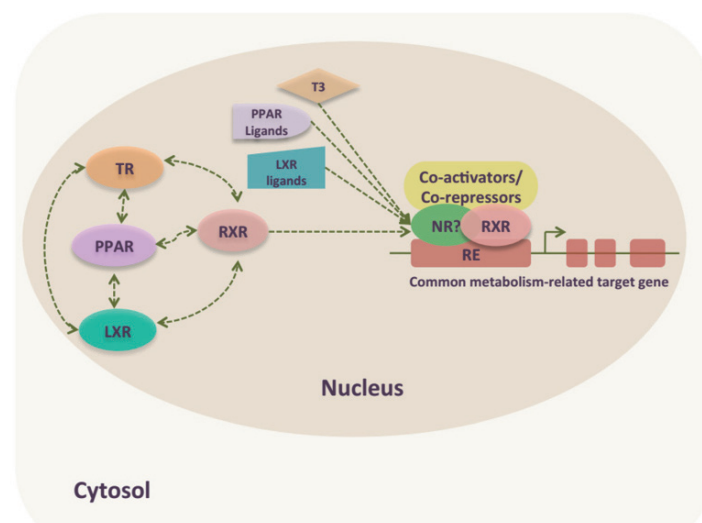


Figure 29 : Cross-talk de l'hétérodimère TR β 1-RXR avec PPAR γ -RXR (24)

Les complexes protidiques recrutés par les récepteurs thyroïdiens permettent des modifications de la chromatine : acétylation ou déacétylation des histones. Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle dans la régulation épigénétique de l'expression des gènes.

Il a été mis en évidence récemment que les hormones thyroïdiennes sont capables de réguler l'expression de micro-ARN dans certains organes. Ces derniers contrôlent l'expression de gènes cibles, jouant un rôle important dans différentes fonctions : différenciation cellulaire ou métabolisme par exemple (2).

EN RESUME :

La régulation de l'expression des gènes cibles par les hormones thyroïdiennes comprend plusieurs étapes :

- **La première étape correspond au transport plasmatique des hormones thyroïdiennes vers les organes cibles.** Ce transport est permis grâce à des protéines plasmatiques dont les principales sont la *thyroxine - binding globulin*, la transthyréine et l'albumine.
- **La deuxième étape correspond au transport transmembranaire des hormones thyroïdiennes à l'intérieur de la cellule grâce à des transporteurs spécifiques** dont les principaux sont : les transporteurs des monocarboxylates, les transporteurs polypeptidiques des anions organiques et les transporteurs des acides aminés neutres lévogyres ;
- **La troisième étape correspond à la désiodation de la T4 en la forme active de l'hormone, la T3,** via les enzymes désiodase de type I et désiodase de type II ;
- La quatrième étape correspond à l'interaction de la T3 aux récepteurs nucléaires aux hormones thyroïdiennes (TR) : TR β 1, TR β 2 et TR α ;
- **La cinquième étape correspond à la dimérisation des récepteurs thyroïdiens avec d'autres récepteurs nucléaires, notamment RXR,** et la fixation de l'hétérodimère à des *thyroid response element* (TRE) au niveau des sites promoteurs de ces gènes cibles ;
- **La sixième étape correspond au recrutement d'un complexe protéique, composé de corépresseurs ou coactivateurs,** en fonction de la fixation de la T3, sur le récepteur thyroïdien conduisant à la répression ou l'activation transcriptionnelle des gènes cibles (2).

C. Action non génomique des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes n'ont pas pour seule action de contrôler l'expression des gènes cibles au sein du noyau.

Des effets initiés en dehors du noyau, dits non génomiques, ont été découverts. Les mécanismes généraux de ces effets non génomiques sont pour l'instant mal connus. En revanche, des effets initiés à la membrane plasmique, dans le cytoplasme ou dans la mitochondrie ont été étudiés de manière individuelle.

Dans la mitochondrie, une isoforme de 43kDa appelée protéine p43 codée par le **gène THRA servirait à réguler des gènes mitochondriaux impliqués dans le métabolisme énergétique.**

Au niveau cytoplasmique, les hormones thyroïdiennes sont capables de se lier à un grand nombre de protéines y compris des enzymes participant à la modification de leur activité (M2-pyruvate kinase).

Les récepteurs thyroïdiens sont également capables d'utiliser d'autres voies de signalisation intracellulaire. Une faible partie de TR β cytoplasmiques peut en présence de T3, interagir avec la sous unité p85 de la phospho-inositide 3-kinase (PI3K) et activer la cascade de signalisation de la protéine kinase B. Cette activation conduit à la modulation de la transcription de gènes jouant un rôle dans le métabolisme du glucose.

A la membrane plasmique, l'intégrine α V β 3 peut lier la T4, ce qui conduit à l'activation de la voie MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) et stimule entre autres l'angiogenèse (2).

VI/ Effets des hormones thyroïdiennes

A. Fonctions générales des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle ubiquitaire. Le fonctionnement de multiples organes et systèmes, chez l'enfant et l'adulte, sont perturbés en cas d'altération de la fonction thyroïdienne.

Les amphibiens qui ont servi de modèles expérimentaux pour étudier la fonction des hormones thyroïdiennes ont montré que ces hormones étaient indispensables à leur métamorphose de l'état larvaire à l'état adulte.

Le rôle des hormones thyroïdiennes dans la régulation du métabolisme et leurs mécanismes d'action sont à ce jour beaucoup étudiés. **Les hormones thyroïdiennes possèdent des effets spécifiques d'organes, essentiellement sur l'os, le cœur et le muscle.**

D'autres actions peuvent également être décrites : **elles participent au métabolisme protidique, favorisent l'absorption intestinale du calcium et stimulent la motilité intestinale permettant d'accélérer le transit digestif.**

Au niveau hypophysaire, les hormones thyroïdiennes contrôlent la synthèse et l'expression d'hormones de l'hypophyse autres que la TSH. La T3 stimule la synthèse de la GH et inhibe la synthèse de la prolactine (2).

B. Rôle dans le développement embryonnaire

Au cours de la vie intra-utérine, les besoins en hormones thyroïdiennes sont très précoces.

Le passage à travers le placenta des hormones thyroïdiennes, depuis la circulation maternelle vers la circulation fœtale, est indispensable au premier trimestre de la grossesse pour assurer le développement normal du fœtus et essentiellement du système nerveux central.

L'expression des transporteurs membranaires, le métabolisme des hormones thyroïdiennes et leur liaison aux protéines de transport régulent le passage des hormones thyroïdiennes dans le placenta et dans d'autres organes périphériques. **Une fois le premier trimestre de la grossesse passé, la thyroïde du fœtus devient la source principale d'hormones thyroïdiennes.**

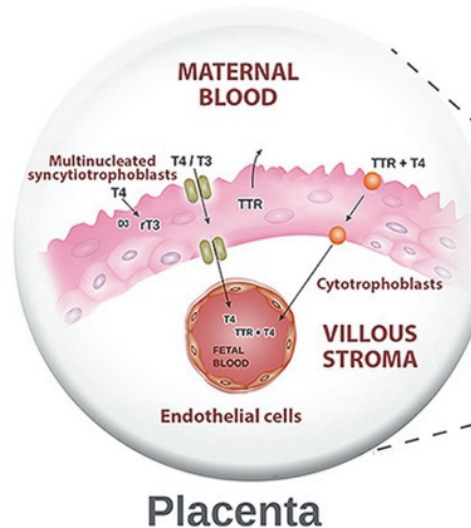


Figure 30 : Transfert des hormones thyroïdiennes maternelles permettant le développement du fœtus (25)

Un déficit embryonnaire ou fœtal en hormones thyroïdiennes chez l'homme se manifeste majoritairement par une altération du développement du squelette et du système nerveux. Dans les modèles murins, il a été mis en évidence le rôle fondamental des hormones thyroïdiennes dans la différenciation d'autres systèmes notamment le système digestif.

Une hypothyroïdie congénitale est responsable d'un retard du développement cérébral ainsi qu'un déficit cognitif et des anomalies de la structure cérébrale (neuro-imagerie).

Le développement cérébral fait partie des rôles des hormones thyroïdiennes les plus étudiés. **Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle dans la prolifération et la différenciation des précurseurs neuronaux, leur migration dans le cortex, l'hippocampe et le cervelet. Ce processus est indispensable à la formation normale des couches neuronales cérébrales, la myélinisation et la synaptogenèse.**

Au cours du développement du fœtus, TR α 1 est l'isoforme la plus présente dans la majorité des organes dont le cerveau, à l'exception de la cochlée et du cervelet où TR β est présent.

TR β voit son expression augmentée de 40 fois après la naissance, participant à l'augmentation drastique des besoins en hormones thyroïdiennes.

Une avance de maturation osseuse a été observée après injection in utero d'hormones thyroïdiennes suggérant l'effet de ces dernières sur le développement osseux.

En revanche, l'hypothyroïdie est responsable d'une désorganisation des plateaux de croissance osseux et d'anomalies structurales de l'os spongieux entraînant une taille à la naissance réduite avec réduction de la taille des os longs. Une anomalie de la concentration en hormones thyroïdiennes aura un effet plus important en fin de grossesse.

Dans le cas d'une hypothyroïdie fœtale, si le retard d'ossification peut être rattrapé secondairement par un traitement substitutif adéquat, le retard de maturation nerveuse est plus compliqué à corriger, ce qui justifie la recherche systématique d'une hypothyroïdie maternelle en début de grossesse (2).

C. Effets métaboliques des hormones thyroïdiennes

La clinique de l'hypothyroïdie ou de l'hyperthyroïdie nous montre que **le statut thyroïdien est lié au poids et à la dépense énergétique de l'individu. La fonction métabolique des hormones thyroïdiennes passe par une action dans plusieurs organes comme le cerveau, la graisse blanche et la graisse brune, le muscle squelettique, le foie et le pancréas (2).**

1) Métabolisme de base, thermogénèse et régulation pondérale

Les hormones thyroïdiennes participent au maintien du métabolisme de base, favorisent la thermogénèse adaptative et modulent l'appétit et la prise alimentaire.

La stimulation du métabolisme de base se fait grâce à la production d'adénosine triphosphorique (ATP) et au maintien des gradients ioniques (Na^+/K^+ ...) indispensables aux processus métaboliques en particulier mitochondriaux.

Au niveau mitochondrial, les hormones thyroïdiennes stimulent de façon directe les protéines découplantes (UCP) permettant ainsi la diffusion des protons à travers la membrane interne de la mitochondrie, ce qui conduit à la production de chaleur.

La thermogénèse est permise par l'induction de la protéine *uncoupling protein 3* (UCP3) dans le muscle squelettique et d'*uncoupling protein 1* (UCP1) dans le tissu adipeux. Des modifications de poids chez des patients dysthyroïdiens sont susceptibles d'être dues à une modification du métabolisme de base même si d'autres facteurs interviennent.

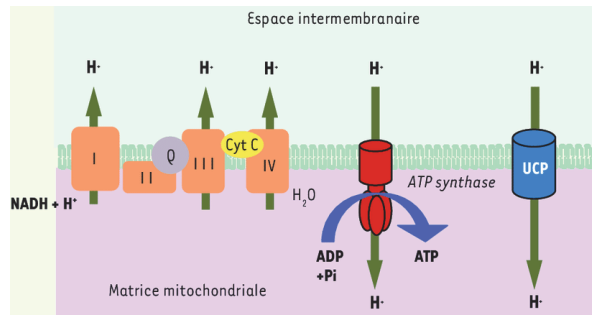


Figure 31 : Transport de protons par les UCP dans la mitochondrie (26)

Une rétention hydrique chez des patients hypothyroïdiens peut expliquer en grande partie une prise de poids. Les hormones thyroïdiennes participent à la régulation centrale des neuropeptides orexigènes et des niveaux de leptines ce qui peut influencer le poids des patients. La leptine favorise la production de chaleur et l'oxydation des acides gras induites par les hormones thyroïdiennes (2).

2) Métabolisme lipidique

Le métabolisme lipidique est régulé par les hormones thyroïdiennes selon plusieurs mécanismes, qui dépendent essentiellement de l'effet de la T3 sur le foie via son récepteur nucléaire et son cross-talk avec d'autres récepteurs nucléaires. TR β est le principal récepteur qui contribue à l'action métabolique des hormones thyroïdiennes. Des modèles sur des rongeurs supposent un rôle de TR α mais qui serait opposé à celui de TR β .

Les hormones thyroïdiennes favorisent la lipolyse et la libération des acides gras provenant des vésicules de stockage du tissu adipeux blanc et de l'alimentation. Elles favorisent l'influx de cholestérol vers le foie directement par la stimulation de l'expression du récepteur des LDL et indirectement par la stimulation de la *sterol regulatory element-binding protein 2* (SREBP2), un facteur de transcription impliqué également dans le métabolisme des glucides.

Les hormones thyroïdiennes stimulent la lipogenèse hépatique de novo à partir de la transcription de plusieurs gènes cibles. La compétition de TR β liée à la T3 avec d'autres récepteurs nucléaires comme le *peroxisome proliferator activated receptor* (PPAR α) et le *liver X receptor* (LXR) qui limitent la synthèse de cholestérol, favorise indirectement la synthèse de cholestérol.

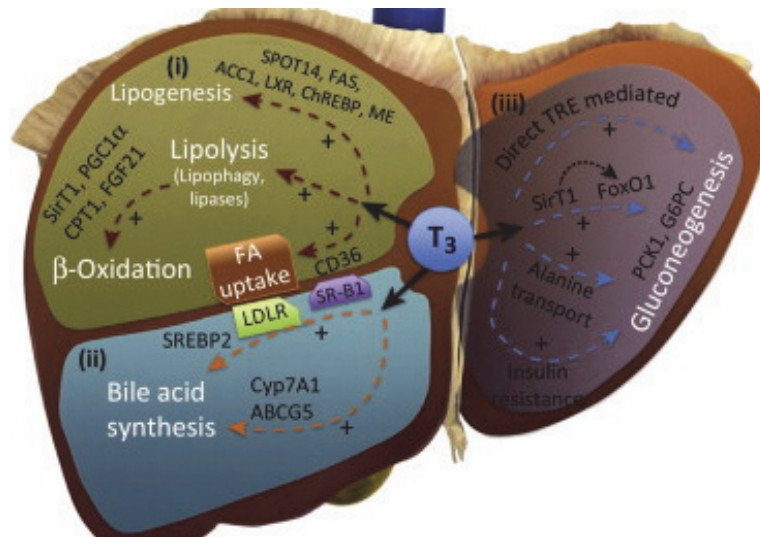


Figure 32 : Action de la T3 sur le métabolisme lipidique (27)

Les hormones thyroïdiennes stimulent aussi la lipophagie c'est-à-dire la dégradation lysosomiale des gouttelettes lipidiques et l'oxydation mitochondriale des acides gras. La lipophagie, l'oxydation des acides gras et la lipolyse favorisent la thermogénèse dans les adipocytes par l'apport de substrat. La lipolyse est spécifique du tissu.

Des concentrations en excès d'hormones thyroïdiennes, observées notamment dans l'hyperthyroïdie entraînent une lipolyse dans le foie et le muscle. A l'inverse, dans l'hypothyroïdie, la lipolyse est adipocytaire avec une diminution de la lipolyse hépatique.

Dans l'hyperthyroïdie, le métabolisme des acides gras augmente, lié au rôle inducteur des hormones thyroïdiennes sur leur mobilisation, leur dégradation et leur bêta-oxydation. Dans cette situation, le catabolisme lipidique est plus important que la synthèse des lipides ce qui explique la diminution du cholestérol total et des LDL.

Les hormones thyroïdiennes régulent la synthèse des acides biliaires à partir de la modulation de l'activité de CYP7A.

La place des cross-talks et des récepteurs nucléaires PPAR α et LXR est à ce jour mal connue. Les acides biliaires jouent un rôle également dans la stimulation de la consommation énergétique dans le tissu adipeux brun de manière dépendante de la désiodase de type II (2).

3) Métabolisme glucidique

Les hormones thyroïdiennes participent au métabolisme des glucides. L'observation des effets de l'hyperthyroïdie sur l'homéostasie glucidique et les modèles animaux ont apporté des preuves. L'augmentation de l'absorption intestinale du glucose chez un patient hyperthyroïdien utilisée pour expliquer l'augmentation de la glycémie en post prandial est anecdotique. La sécrétion d'insuline lors d'une augmentation du taux de glucose est réduite par les hormones thyroïdiennes.

Les hormones thyroïdiennes favorisent la néoglucogenèse hépatique et provoquent une insulino-résistance hépatique essentiellement dans les situations d'hyperthyroïdie.

L'augmentation de l'expression des protéines de transport glucose transporteur (GLUT) augmente la captation de glucose et favorise l'utilisation du glucose dans les tissus périphériques. Ce phénomène assure le maintien de l'euglycémie.

Récemment il a été mis en évidence que la TSH était capable d'induire l'expression pancréatique de GLUT2 chez le rat, entraînant une augmentation de la captation du glucose et une stimulation de l'insulinosécrétion. Cela pourrait expliquer partiellement l'hyperinsulinisme observé chez des patients atteints de la maladie de Basedow et d'hypothyroïdie profonde (2).

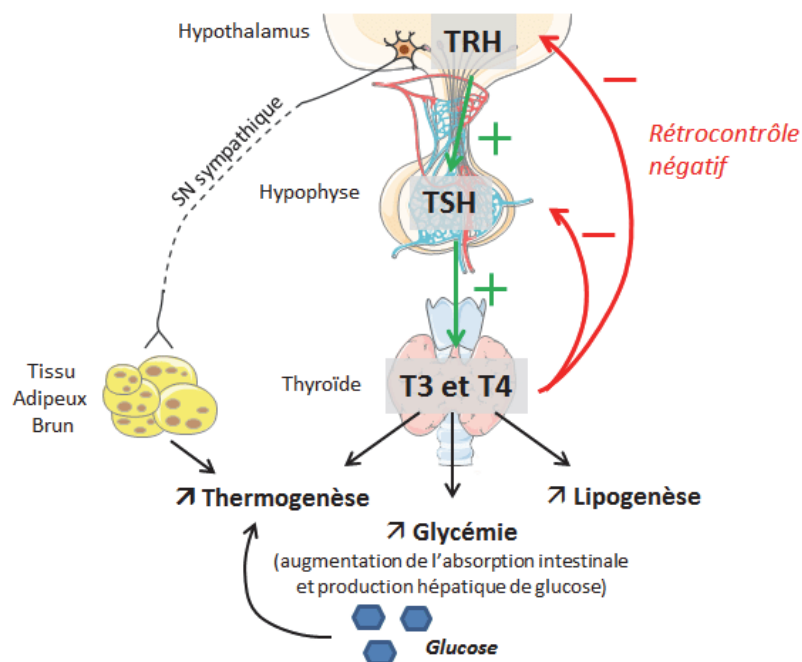


Figure 33 : Effets métaboliques des hormones thyroïdiennes (28)

D. Effets osseux

La T3 a action anabolique sur l'os lors de la croissance et une action catabolique chez l'adulte. Les hormones thyroïdiennes assurent une progression coordonnée de l'ossification endochondrale grâce à la stimulation de gènes qui contrôlent la maturation du chondrocyte et la synthèse de la matrice cartilagineuse.

L'action des hormones thyroïdiennes sur l'ostéoblaste est complexe. La T3 engendre la production d'ostéoblastes, leur différenciation, la synthèse de la matrice osseuse et la minéralisation. Le processus est encore mal connu à ce jour.

La prolifération des ostéoclastes chez l'adulte augmente en cas d'excès d'hormones thyroïdiennes, ce qui explique la perte osseuse observée chez des patients présentant une hyperthyroïdie. On observe également une augmentation des marqueurs plasmatiques de remodelage osseux. Dans les cas d'hypothyroïdie, une diminution de l'activité ostéoclastique entraîne un faible turn-over osseux. Chacun des acteurs de l'action des hormones thyroïdiennes au niveau osseux ont été étudiés sur des modèles animaux.

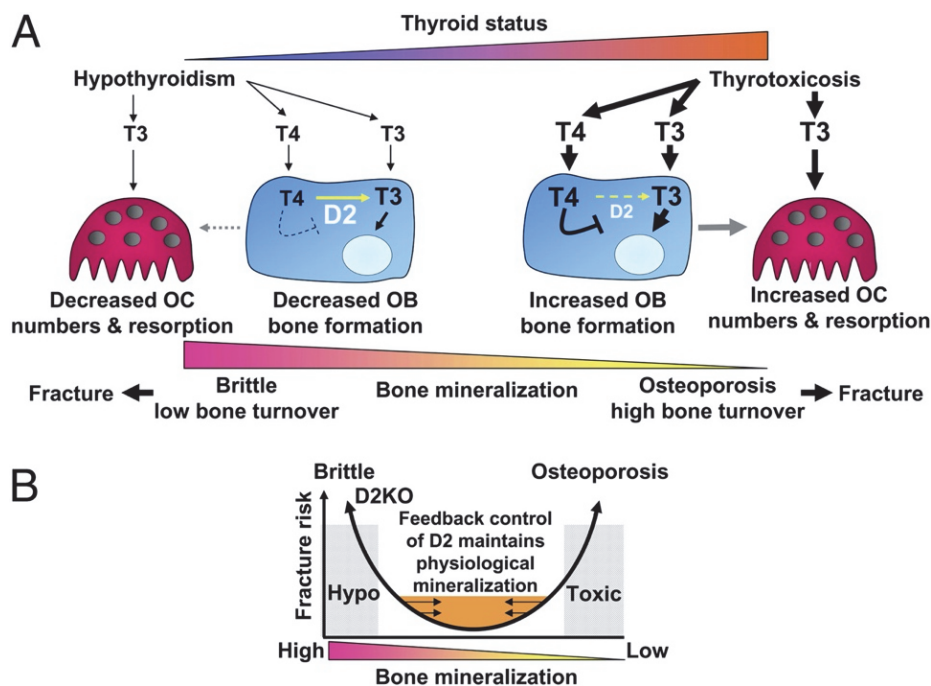


Figure 34 : Effet de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie sur le tissu osseux (29)

Le principal déterminant des effets osseux des hormones thyroïdiennes est le récepteur TR α 1. TR β 1 joue également un rôle. Les transporteurs MCT8, MCT10 et LAT sont exprimés dans les divers types cellulaires osseux. Au niveau des chondrocytes, MCT10 est le transporteur principal. La désiodase de type II assure le maintien de la structure et de la force de l'os adulte. **L'expression du récepteur à la TSH a lieu dans les chondrocytes, les ostéoblastes et les ostéoclastes, ce qui suppose un rôle direct de la TSH sur le cartilage et l'os (2).**

E. Effets cardiaques

La T3 a beaucoup d'effets au niveau cardiaque. **Elle augmente la force (effet inotrope positif) et la vitesse (effet chronotrope positif) de contraction systolique, la vitesse de relaxation diastolique et diminue les résistances vasculaires.**

Au niveau cardiaque, l'action de la T3 est majoritairement permise par le récepteur TR α 1. Elle augmente l'expression de la pompe calcique ATPase SERCa²⁺ et du canal ryanodine en régulant leur gène, ce qui accélère la vitesse de contraction et de relaxation cardiaque.

Le canal ryanodine régule l'entrée et la sortie de calcium du réticulum endoplasmique.

La T3 diminue l'expression du récepteur de l'angiotensine II et favorise la production d'oxyde nitrique (NO) permettant la relaxation vasculaire.

La T3 joue aussi un rôle dans la croissance et la maturation du cardiomyocyte ce qui favorise l'hypertrophie cardiaque. Ceci est permis par la voie PI3K/PKB. Le peptide atrial natriurétique module cet effet.

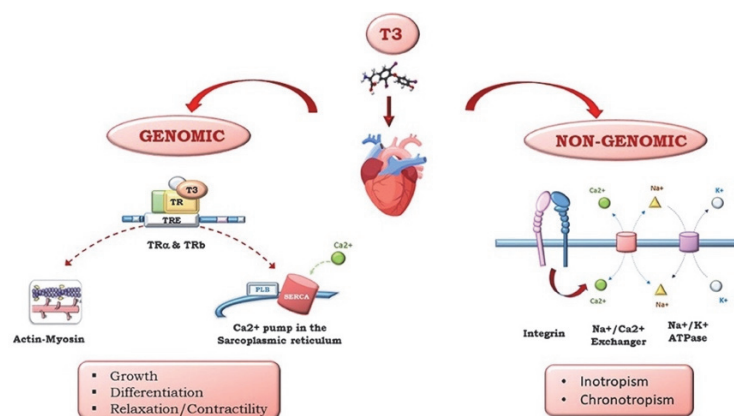


Figure 35 : Action de la T3 sur le système cardiovasculaire (30)

La T3 contrôle par le biais des micro-ARN, l'expression des gènes qui codent les chaînes lourdes de la myosine qui composent majoritairement le filament épais du cardiomyocyte (2).

F. Effets musculaires

Les actions des hormones thyroïdiennes sur le muscle squelettique ont été étudiées ces dernières années. La majorité des effets musculaires des hormones thyroïdiennes est permise par le récepteur TR α 1. Le transporteur MCT assure l'entrée de la T3.

Les patients atteints de mutations de MCT8 présentent une hypotonie congénitale qui évolue ensuite vers une hypoplasie et une spasticité. **Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle dans la fonction contractile grâce à la régulation de l'expression de gènes** (pompe calcique ATPase SERCa²⁺).

Elles permettent de déterminer un **profil normal de distribution des fibres musculaires** via la répression ou la stimulation de l'expression des différentes chaînes lourdes de la myosine du muscle squelettique. Cette action est également indirecte via la régulation de micro-ARN.

La **réponse musculaire à l'insuline et la captation du glucose** via l'expression de la GLUT4 sont favorisées par la T3. LA T3 induit l'activité de la mitochondrie, la phosphorylation oxydative et la consommation d'oxygène via la stimulation des enzymes mitochondriales et de l'UCP3.

Pour finir, **les hormones thyroïdiennes assurent la maintenance du muscle en supportant la myogenèse**, via un contrôle régulé de la disponibilité de la T3, par une balance d'expression de la désiodase de type II et de la désiodase de type III au cours des phases de prolifération et de différenciation des futures cellules musculaires (2).

VII/ Dysthyroïdies : l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie

A. L'hypothyroïdie

1) Définition de l'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie se définit comme une insuffisance du fonctionnement de la thyroïde. Elle est caractérisée par une production trop faible d'hormones responsable d'un hypométabolisme (13).

L'hypothyroïdie est l'affection thyroïdienne la plus fréquente. Elle touche majoritairement les femmes (*sex ratio* 1 homme /10 femmes) avec une incidence qui augmente avec l'âge et survient en moyenne vers 60 ans. L'incidence annuelle de l'hypothyroïdie chez les femmes de la cohorte SU.VI.MAX a été estimée à 3,1 /1 000 et inférieure à 0,2 /1 000 chez les hommes. La prévalence de l'hypothyroïdie est de 1 à 2% (1).

Elle peut être due à :

- Une **atteinte de la glande thyroïde** : On parle d'insuffisance thyroïdienne primitive, d'hypothyroïdie primaire ou d'hypothyroïdie périphérique. L'hypothyroïdie primaire est la **plus fréquente**. La prévalence est plus importante chez les femmes, chez les sujets âgés, en cas de syndrome de Turner ou de trisomie 21 et de diabète auto-immun.
- Une **atteinte hypothalamo-hypophysaire** : On parle d'insuffisance thyrotrope, d'hypothyroïdie secondaire (ou tertiaire) ou d'hypothyroïdie centrale. L'hypothyroïdie secondaire est **beaucoup moins fréquente que l'hypothyroïdie primaire** : elle est de l'ordre de 0,005% de la population (5% des hypothyroïdies) (31).

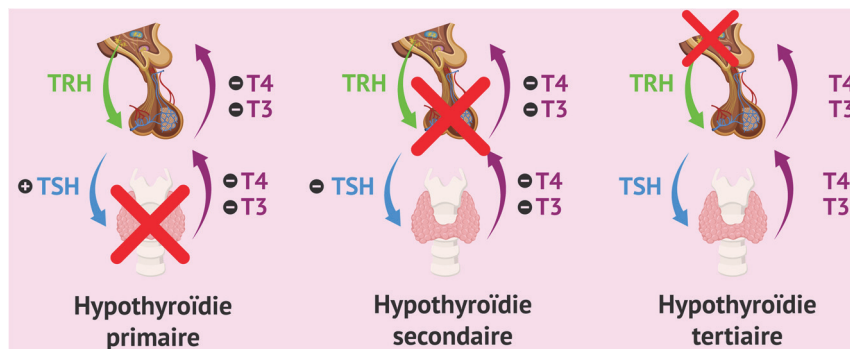


Figure 36 : Illustration des différents types d'hypothyroïdies (35)

2) Manifestations cliniques et biologiques de l'hypothyroïdie

Au départ, l'hypothyroïdie s'installe lentement et progressivement, avec quelques symptômes non spécifiques, ce qui risque de retarder le diagnostic (13).

L'hypothyroïdie fruste, en général asymptomatique, évolue vers une hypothyroïdie avérée chez environ 3% à 4% des patients chaque année et ce d'autant plus que la TSH initiale est élevée.

Environ 1/3 des hypothyroïdies frustres deviendront des hypothyroïdies avérées.

L'hypothyroïdie fruste constitue un facteur de risque cardiovasculaire (33,34).

Les **signes cliniques** de l'hypothyroïdie dépendent de son **degré**, de son **ancienneté** et de son **origine** (périphérique ou centrale).

On retrouve :

- Un **syndrome d'hypométabolisme** : asthénie physique et psycho-intellectuelle, somnolence, hypothermie, frilosité, constipation, bradycardie, prise de poids modérée associée ou non à une perte d'appétit, constipation, diminution de la sensation de soif ; amnésie, dépression ;
- Une **atteinte cutanée et des phanères** : pâleur de la peau ou peau jaunâtre, sèche et squameuse, dépilée, transpiration diminuée, cheveux secs et cassants, lèvres cyanosées ;
- Un **myxœdème cutanéomuqueux** : la peau et le tissu sous cutané sont infiltrés par une substance mucoïde qui contient une quantité importante de polysaccharides entraînant : un épaissement de la peau sur la face dorsale des mains, des pieds, des paupières et du visage (visage arrondi) ; il touche également la langue (macroglossie), le larynx (modification de la voix) et la trompe d'eustache (hypoacousie) ;
- Une **atteinte neuromusculaire** : raideur musculaire, crampes, myalgies, tendinites arthralgies, neuropathies périphériques...
- Un **retentissement endocrinien** : troubles des règles, de la libido, infertilité.
- **Hypertrophie thyroïdienne (goitre) (13).**

Des signes biologiques non spécifiques :

- Hypercholestérolémie voire hypertriglycéridémie ;
- Augmentation des enzymes musculaires (CPK), créatinine, transaminases ;
- Hyponatrémie ;
- Augmentation du volume des érythrocytes parfois associée à une anémie (13) ;

3) Diagnostic biologique de l'hypothyroïdie

Dans le cas d'une **hypothyroïdie primaire**, en première intention, le diagnostic repose sur un **dosage de la TSH**. Les hormones thyroïdiennes n'exercent plus le rétrocontrôle négatif sur les cellules thyrotropes hypophysaires, ce qui entraîne une élévation de la TSH. **Il n'est pas nécessaire de faire un dosage de la TSH en l'absence de signes cliniques évocateurs d'une hypothyroïdie (13, 31, 33).**

La **Généralisation du dosage de la TSH** permet d'avoir un diagnostic le plus souvent précoce au stade **d'hypothyroïdie frustrée : 90% des hypothyroïdies sont détectées à ce stade**. Les signes cliniques sont faibles ou non présents dans ce type d'hypothyroïdie (13).

Si la **TSH est élevée**, dans un second temps, on effectue un nouveau dosage de la TSH et un **dosage de la thyroxine libre (T4L)** afin d'affiner le diagnostic (31,33,34).

Deux cas sont possibles, illustrés dans le tableau ci-dessous :

PARAMETRES BIOLOGIQUES	NATURE DE L'HYPOTHYROÏDIE
T4 LIBRE NORMALE ET TSH PEU ÉLEVÉE (>4mUI/L) sur au moins 2 prélèvements espacés de 2-3 mois	HYPOTHYROÏDIE FRUSTRE OU INFRACLINIQUE
T4 LIBRE BASSE ET TSH ÉLEVÉE	HYPOTHYROÏDIE AVÉRÉE

Tableau 1 : Diagnostic de l'hypothyroïdie primaire (31,33)

Le **dosage de la T3 libre n'a pas d'intérêt** pour le diagnostic d'une hypothyroïdie. Une baisse de la T3 libre peut être observée dans certaines pathologies ou chez des patient dénutris sans dysthyroïdie.

Le **dosage des anticorps anti-TPO permet de mettre en évidence une origine auto-immune**. La présence d'anticorps anti-TPO est un **facteur de risque d'évolution** d'une hypothyroïdie frustrée vers une hypothyroïdie avérée (33).

Dans le cas d'une **TSH comprise entre 4 et 10mUI/L** (élévation modérée) associée à une **T4 libre normale**, le dosage doit être contrôlé à nouveau plus tard. Cette élévation peut être transitoire. En cas de persistance d'une TSH modérément élevée, la mise en place d'un traitement sera conditionnée aux signes cliniques et au ressenti de la personne (33,34).

L'hypothyroïdie avérée associe TSH élevée (>4mUI/L), T4 libre diminuée et signes cliniques.

Certaines situations à risque doivent rechercher une hypothyroïdie même en l'absence de manifestations cliniques :

- Chez la **femme de plus de 60 ans ayant des antécédents thyroïdiens** ;
- En présence **d'anticorps antithyroïdiens** ;
- En cas d'antécédents de **chirurgie ou d'irradiation thyroïdienne ou cervicale** ;
- Lors de **traitement à risque thyroïdien** (amiodarone, lithium, cytokine, interféron) ;
- Chez les personnes présentant un **syndrome de Turner** ou de **trisomie 21** ;
- Chez la **femme enceinte** :
 - o Lors de signes cliniques évocateurs (goitre) ;
 - o Présentant une maladie auto-immune ;
 - o En cas d'antécédent personnel ou familial d'anomalie thyroïdienne. (13,31,33, 34)

Dans le cas d'une **atteinte hypothalamo-hypophysaire** : La **T4 libre est diminuée**. Pour la TSH, il y a deux situations possibles permettant de déterminer l'origine :

PARAMETRES BIOLOGIQUES	ORIGINE DE L'HYPOTHYROÏDIE
TSH NORMALE OU DIMINUÉE	ORIGINE HYPOPHYSAIRE
TSH LÉGÈREMENT ÉLEVÉE	ORIGINE HYPOTHALAMIQUE

Tableau 2 : Diagnostic de l'hypothyroïdie secondaire (31)

L'association du dosage de la T4 libre et de la TSH permet de poser le diagnostic d'insuffisance thyroïdienne. Le dosage de la TSH seule n'est pas suffisant car on pourrait s'orienter vers une hypothyroïdie frustrée en cas de TSH normale ou faiblement élevée (31).

4) Les principales étiologies de l'hypothyroïdie

Parmi les causes d'hypothyroïdie primaire, on trouve :

- Les **causes iatrogènes** :

- Les **médicaments** : lithium, amiodarone, antithyroïdiens, pilules contraceptives, bêtabloquants, cytokines, antiacides, chimiothérapies ;
- La **thyroïdectomie** ;
- Le **traitement radio-isotopique à l'iode 131** ;
- Un **déficit en iode ou un excès d'iode** ;
- **Certains aliments** : les légumes de la famille des choux (choux verts, brocolis, choux fleurs ...), les patates douces, soja, arachides : ils entraînent un ralentissement du fonctionnement de la thyroïde, on parle d'aliments goitrogènes.

- Les **facteurs organiques**

- Une modification de la fonction ovarienne ;
- Une grossesse ;
- Des agents infectieux ;
- Une atteinte de la thyroïde ;
- Des facteurs génétiques ;
- Une maladie auto-immune.

- Les **pathologies thyroïdiennes** :

- Thyroïdite d'Hashimoto ;
- Thyroïdite subaiguë de Quervain ;
- Thyroïdite de Riedel ;
- Hypothyroïdie de la grossesse ;
- Hypothyroïdie du post-partum ;
- Maladie sous-jacente : sclérodermie, sarcoïdose ;
- Anomalie de l'hormonogénèse ;
- Ectopie thyroïdienne à révélation tardive (localisation anormale de la glande)
(45).

Présentation de quelques causes d'hypothyroïdies :

<p>Thyroïdite de Riedel</p>	<p>= thyroïdite sclérosante ou thyroïdite fibreuse.</p> <p>Il s'agit d'une fibrose du parenchyme de la thyroïde qui s'étend en dehors de la glande vers le cou et le médiastin.</p> <p>La cause est inconnue et la maladie est rare.</p> <p>Le goitre est dur et de taille variable.</p> <p>Syndrome inflammatoire, pas d'anticorps antithyroïdien.</p> <p>Traitement chirurgical difficile et uniquement à un stade précoce.</p>
<p>Thyroïdite subaiguë de De Quervain</p>	<p>= thyroïdite granulomateuse ou de Crile.</p> <p>Elle est liée à une inflammation à la suite d'une infection par un virus.</p> <p>Elle survient 3 à 6 semaines après une infection ORL.</p> <p>Douleurs cervicales importantes, irradiation des mâchoires, oreilles et muscles cervicaux, asthénie, hyperthermie</p> <p>Le goitre est ferme et douloureux, la palpation difficile.</p> <p>Il n'y a pas d'anticorps antithyroïdien.</p> <p>Au départ, thyrotoxicose devenant ensuite une hypothyroïdie longue et intense. Retour généralement à l'euthyroïdie.</p> <p>Hypothyroïdie définitive ou récidive sont possibles.</p> <p>Traitement des douleurs et de l'inflammation : paracétamol, AINS.</p>
<p>Thyroïdite subaiguë du post-partum</p>	<p>Thyroïdite silencieuse ou indolore d'origine auto-immune.</p> <p>Elle survient quelques semaines après un accouchement.</p> <p>Elle débute par une phase d'hyperthyroïdie rapide avant un retour à l'euthyroïdie et un passage à l'hypothyroïdie plus ou moins long.</p> <p>Retour à la normale ou hypothyroïdie définitive (5-10% des cas)</p> <p>Présence d'anticorps anti-thyroperoxydase utiles au diagnostic.</p> <p>Mesure de la TSH en cas de signe de dysthyroïdie.</p>
<p>Thyroïdite chronique de Hashimoto</p>	<p>C'est la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie</p> <p>Apparition généralement chez les femmes entre 30 et 60 ans.</p> <p>Présence d'un goitre de volume modéré, homogène, indolore.</p> <p>C'est une maladie auto-immune : augmentation des anticorps anti-thyroperoxydase (98% des cas)</p> <p>Traitement par hormonothérapie substitutive</p>

Thyroïdites iatrogènes	<p align="center">Nombreuses causes : thyroïdectomie, iode radioactif 131, radiothérapie cervicale, médicaments (lithium, amiodarone, cytokines ...).</p> <p align="center">Atteinte fonctionnelle de la glande par trouble de l'organification de l'iode (hypothyroïdie réversible)</p> <p align="center">Ou atteinte lésionnelle de la glande (hypothyroïdie définitive)</p>
---------------------------	---

Tableau 3 : Présentation des principales hypothyroïdies (13)

5) Traitement de l'hypothyroïdie

Il est impossible de prévenir l'hypothyroïdie mais une détection et une prise en charge rapide permettent d'éviter que celle-ci s'aggrave.

Le traitement ne doit être instauré qu'après dosage de la TSH. En 2013, une étude a montré que 30% des initiations de traitement par levothyroxine avaient été faites sans dosage préalable de la TSH. **Le traitement d'une hypothyroïdie frustrée avec une TSH inférieure à 10mUI/L n'apporte pas de bénéfices cliniques et biologiques.**

Dans le cas d'une hypothyroïdie frustrée, l'instauration d'un traitement dépend de la valeur de la TSH, du contexte clinique, biologique et thérapeutique et du risque de conversion en hypothyroïdie avérée. On distingue 3 situations :

- **Risque élevé de conversion** : TSH > 10mUI/L et/ ou présence d'anticorps anti-TPO. Dans ce cas, le traitement est recommandé ;
- **Risque faible de conversion** : TSH < 10mUI/L et absence d'anticorps anti-TPO. Dans ce cas, le traitement n'est pas recommandé mais il est nécessaire de contrôler la TSH au bout de 6 mois puis chaque année ;
- **Risque modéré de conversion** : TSH comprise entre 4 et 10mUI/L. Un traitement sera discuté lors de :
 - o Présence d'anticorps anti-TPO ou signes cliniques évocateurs d'une hypothyroïdie ;
 - o Une hypercholestérolémie (33,34).

Le traitement de l'hypothyroïdie se fait soit par l'administration d'**hormones thyroïdiennes** :

- **T4 sous forme de levothyroxine** (Levothyrox[®]...);
- **T4 associée à la T3** (Euthyral[®]);
- **T3 seulement (liothyronine)** (Cynomel[®]).

Le Levothyrox[®] et l'Euthyral[®] sont indiqués dans le traitement :

- Des hypothyroïdies d'origine centrale ou périphérique ;
- Dans les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où l'on désire freiner la TSH, à l'exclusion des cancers différenciés de la thyroïde.

Le Cynomel[®] est indiqué :

- Dans le traitement des hypothyroïdies où un effet rapide ou transitoire est souhaité :
 - o Hypothyroïdie menaçant le pronostic vital ;
 - o Traitement substitutif de courte durée avant administration d'iode 131 chez des patients habituellement traités par lévothyroxine ;
- Traitement d'appoint pour le freinage de la sécrétion de TSH dans certains cancers TSH dépendants, certains goitres simples et certains nodules ;
- Traitement d'appoint dans le traitement des résistances périphériques aux hormones thyroïdiennes (36–38).

Les **besoins en hormones thyroïdiennes sont en moyenne de 1 à 1,5 µg/kg par jour** mais ils sont fonction de la profondeur de l'hypothyroïdie.

En cas de carence en iode, le traitement doit combler le déficit (32).

Le dosage de la TSH doit être contrôlé, 6 à 8 semaines après l'instauration du traitement par lévothyroxine ou en cas de changement de dosage ou de spécialité. Le dosage de la T4 libre est nécessaire lors d'une difficulté d'équilibration ou en cas de non-concordance entre les signes cliniques et biologiques.

Une **surveillance annuelle du traitement** par levothyroxine est nécessaire même si le patient est bien équilibré. Un **interrogatoire, un examen clinique et un dosage de la TSH** doivent être pratiqués chaque année. Le but est de s'assurer de l'efficacité du traitement sur la TSH et les symptômes cliniques de l'hypothyroïdie et de la bonne tolérance par le patient. En cas de signes de dérèglement thyroïdien, le patient doit consulter son médecin.

La levothyroxine est un **médicament à marge thérapeutique étroite (MTE)** : la dose thérapeutique qui permet d'obtenir l'euthyroïdie est proche de la dose toxique. L'équilibre thérapeutique est difficile à obtenir : un sous-dosage ne corrigeant pas l'hypothyroïdie et un surdosage entraînant un risque d'hyperthyroïdie.

Il ne faut pas changer le médicament ou le dosage d'un patient bien équilibré. Une surveillance biologique et clinique doit être mise en place chez un patient changeant de spécialité. Ceci peut être le cas lors d'une rupture dans l'approvisionnement du médicament (33,34,56).

L'alimentation saine et variée joue un rôle majeur dans la santé thyroïdienne.

3 éléments sont nécessaires à la fabrication des hormones thyroïdiennes :

- **L'iode** retrouvé dans les produits issus de la mer et le sel de table, produits laitiers ;
- Le **sélénium** retrouvé dans les huitres, le thon ;
- Le **zinc** retrouvé dans les fruits de mer, le bœuf et le foie (32).

Mieux comprendre l'HYPOTHYROÏDIE

CAUSES



Thyroïdite



Traitements avec du iode radioactif



Opération chirurgicale au niveau de la thyroïde



Prise de médicaments (ex. lithium, amiodarone)



Carences en iode



Ménopause



Production insuffisante d'hormones thyroïdiennes (T3 et T4)
Affecte **surtout les femmes, en particulier pendant la ménopause**

SYMPTÔMES



Fatigue



Somnolence



Dépression, manque d'énergie



Prise de poids



Chute de cheveux



Peau sèche



Constipation

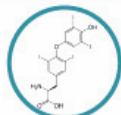


Goitre



Enrouement

TRAITEMENTS



Hormones thyroïdiennes (lévothyroxine)



Iode (Si carence en iode)

BONS CONSEILS & PRÉVENTION



Prenez régulièrement vos médicaments



Consommez suffisamment d'iode (Si carence en iode)



Mangez des aliments riches en fibres alimentaires

Figure 37 : bilan de l'hypothyroïdie (39)

B. L'hyperthyroïdie

1) Définition de l'hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie se définit par un état d'hyperfonctionnement de la thyroïde caractérisé par une production excessive d'hormones conduisant à une toxicité. On parle de thyrotoxicose (13).

L'hyperthyroïdie est aussi une affection à nette **prédominance féminine** qui peut survenir à **n'importe quel âge**, mais plus **particulièrement entre 40 et 60 ans** affectant des sujets plutôt **jeunes dans le cas de l'hyperthyroïdie basedowienne** ou, au contraire, des **sujets âgés lorsqu'elle est associée à un goitre ou à des nodules toxiques**.

L'incidence annuelle a été estimée à 0,46 /1 000 dans la population de la cohorte SU.VI.MAX.

Chez les femmes, l'incidence des hyperthyroïdies était de l'ordre de 0,4 à 1,5/1000 par an, tandis que chez les hommes, elle était le plus souvent estimée à moins de 0,1/1 000 par an.

La cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie est la maladie de Basedow, plus fréquente chez les femmes que chez les hommes.

Les **autres causes d'hyperthyroïdie** sont les suivantes : nodules thyroïdiens hypersécrétants (goitre multinodulaire toxique, adénome toxique), hyperthyroïdies iatrogènes, thyrotoxicose gestationnelle transitoire (1).

On distingue deux cas :

- **L'hyperthyroïdie clinique** (ou patente ou avérée) qui associe la présence de signes cliniques à une biologie perturbée : TSH basse et T4 et/ou T3 élevées ;
- **L'hyperthyroïdie infra-clinique** (ou frustrée ou asymptomatique) caractérisée par une absence de signes cliniques évocateurs et une biologie perturbée : la TSH est basse et la T4 et/ou T3 sont normales ou légèrement élevée (40,66).

2) Manifestations cliniques et biologiques de l'hyperthyroïdie

Le degré d'hyperthyroïdie, la durée et la cause influent sur l'intensité des symptômes cliniques. C'est l'association de plusieurs troubles qui fait évoquer le diagnostic : signes de thyrotoxicose, hypertrophie thyroïdienne et atteintes ophtalmiques.

L'hypertrophie thyroïdienne ou goitre est recherchée par palpation. Certains signes oculaires comme un gonflement des paupières ou une protusion des yeux doivent alerter le médecin ou l'ophtalmologiste d'un possible trouble thyroïdien.

Les **signes de thyrotoxicoses** sont :

- Une **perte de poids avec amaigrissement rapide** malgré un besoin excessif de manger (polyphagie) ;
- Une **fatigue musculaire** avec perte musculaire et baisse de la force musculaire ;
- Une **intolérance à la chaleur** (thermophobie) avec sudation importante, mains moites et chaudes ; légère élévation thermique ;
- Une **soif excessive** (polydipsie) ;
- Un **éréthisme cardiovasculaire** caractérisé par une tachycardie, une élévation de la pression artérielle, des palpitations et une augmentation des bruits cardiaques ;
- Une **accélération du transit intestinal** et de la fréquence des selles : diarrhées ;
- Un **tremblement des extrémités** ;
- Une **nervosité excessive**, une **agitation**, des **troubles de l'humeur** ;
- Une **fatigue générale** ;
- Des **troubles du sommeil** : insomnies.

Dans les formes légères, seuls quelques symptômes sont présents : notamment une tachycardie, des faibles tremblements, une thermophobie, une perte de poids légère...(13).

Certains signes trompeurs n'orientent pas directement vers une hyperthyroïdie :

- Des **signes paradoxaux** : une perte de poids importante chez la personne âgée ;
- Des **signes cardiaques** : crises de tachycardie, troubles du rythme cardiaque (extrasystoles, fibrillation auriculaire, flutter), insuffisance cardiaque ;

On parle de **cardiothyroïse** pour désigner les manifestations cardiaques de l'hyperthyroïdie.

- Des **signes cutanés** : prurit ;
- Des **signes digestifs** : diarrhées ;
- Des **signes musculaires ou osseux** : myopathie, fractures
- Des **signes neurologiques ou psychiatriques** : troubles du comportement, anxiété, dépression ;
- Des **signes faisant penser à une infection** : crise aiguë thyrotoxisique ;
- Des **signes biologiques** : diminution du cholestérol et des LDL, hypercalcémie, augmentation de la ferritine, élévation des enzymes hépatiques ...(13)

3) Diagnostic de l'hyperthyroïdie

Le diagnostic de l'hyperthyroïdie repose essentiellement sur la **mesure de la TSH, de la T4 libre et de la T3 libre**. La mesure de la TSH est effectuée en première intention. En cas de TSH basse, on effectue en deuxième intention un dosage de T4 libre. La T3 libre est dosée uniquement en cas de TSH basse et de T4 libre normale (13, 66).

PARAMETRES BIOLOGIQUES	ORIGINE DE L'HYPERTHYROÏDIE
TSH basse et T4 et/ou T3 élevées	Hyperthyroïdie avérée
TSH basse et T4 et/ou T3 normales ou légèrement élevées	Hyperthyroïdie frustrée

Tableau 4 : Diagnostic de l'hyperthyroïdie (40,66)

4) Les principales étiologies de l'hyperthyroïdie

Après avoir posé le diagnostic d'hyperthyroïdie, il faut en chercher la cause. Dans certains cas, le diagnostic est facile (présence de signes cliniques évocateurs : un goitre, orbitopathie), d'autres nécessitent des examens complémentaires (13).

PARAMETRES BIOLOGIQUES	ÉTILOGIES
Anticorps anti-TPO	Hyperthyroïdie auto-immune
Anticorps anti-récepteur de la TSH	Maladie de Basedow
Iodémie ou Iodurie	Hyperthyroïdie iatrogène
VS, CRP	Thyroïdite subaiguë de De Quervain
Test à la TRH	Adénome thyroïdote, résistance aux hormones thyroïdiennes

Tableau 5 : Diagnostic étiologique (40,66)

Les principales hyperthyroïdies sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Maladie de Basedow	<p align="center">Présence d'anticorps stimulant le récepteur de la TSH</p> <p align="center">Généralement augmentation diffuse et indolore du volume de la glande</p> <p align="center">Orbitopathie (30% des malades) : exophtalmie, déficit oculomoteur et visuel dû à une compression du nerf optique</p>
Adénome toxique et goitre multinodulaire toxique	<p align="center">Signes de thyrotoxicose</p> <p align="center">Sécrétion autonome des hormones thyroïdiennes</p> <p align="center">Autonomie évoluant au fil des années vers une hyperthyroïdie</p> <p align="center">Nodule ou goitre palpable</p> <p align="center">Diagnostic par échographie ou scintigraphie</p>
Thyroïdite subaiguë de De Quervain	<p align="center">Également appelée thyroïdite granulomateuse ou de Crile.</p> <p align="center">Elle est liée à une inflammation à la suite d'une infection par un virus.</p> <p align="center">Elle survient 3 à 6 semaines après une infection ORL.</p> <p align="center">Douleurs cervicales importantes, irradiation des mâchoires, oreilles et muscles cervicaux, asthénie, hyperthermie</p> <p align="center">Le goitre est ferme et douloureux, la palpation difficile.</p> <p align="center">Il n'y a pas d'anticorps antithyroïdien.</p> <p align="center">Au départ, thyrotoxicose devenant ensuite une hypothyroïdie longue et intense.</p> <p align="center">Retour généralement à l'euthyroïdie.</p> <p align="center">Hypothyroïdie définitive ou récursive sont possibles.</p> <p align="center">Traitement des douleurs et de l'inflammation : paracétamol, AINS.</p>
Thyroïdite du post-partum	<p align="center">Thyroïdite silencieuse ou indolore d'origine auto-immune.</p> <p align="center">Elle survient quelques semaines après un accouchement.</p> <p align="center">Elle débute par une phase d'hyperthyroïdie rapide avant un retour à l'euthyroïdie et un passage à l'hypothyroïdie plus ou moins long.</p> <p align="center">Retour à la normale ou hypothyroïdie définitive (5-10% des cas)</p> <p align="center">Présence d'anticorps anti-thyroperoxydase utiles au diagnostic.</p> <p align="center">Mesure de la TSH en cas de signe de dysthyroïdie.</p>
Hyperthyroïdie iatrogène	<p align="center">Causes multiples : surcharge en iode, lithium, interféron</p> <p align="center">Les surcharges iodées sont dues à la prise ou à l'utilisation de médicaments à base d'iode : médicaments iodés (amiodarone, antitussifs, anti diarrhéiques) antiseptiques, produits de contraste.</p> <p align="center">Transitoires mais pouvant être de longue durée.</p>

Tableau 6 : Présentation des principales hyperthyroïdies (13)

5) Complications de l'hyperthyroïdie

Les **trois complications majeures** de l'hyperthyroïdie sont les **complications cardiaques, la crise aiguë thyrotoxique et l'ostéoporose.**

Les complications cardiaques ou cardiomyopathies peuvent être graves et révélatrices de la maladie. Elles atteignent souvent les **personnes fragiles** : personnes âgées ou personnes avec une pathologie cardiaque associée. Elles nécessitent une prise en charge spécialisée par un **cardiologue et un suivi régulier.**

La crise aiguë thyrotoxique est exceptionnelle. Elle survient essentiellement après ablation de la thyroïde et en l'absence de préparation médicale. Elle entraîne une **amplification des symptômes de l'hyperthyroïdie** avec notamment fièvre, déshydratation, troubles cardiovasculaires et neuropsychiques **pouvant mettre en jeu le pronostic vital.**

L'ostéoporose concerne majoritairement les **femmes ménopausées.** Elle est provoquée par **l'action ostéoclastique des hormones thyroïdiennes.** L'ostéoporose touche préférentiellement le **rachis entraînant un risque de tassement vertébral (41).**

6) Traitements de l'hyperthyroïdie

Généralement les hyperthyroïdies sont traitées en ville. Il faut cependant pouvoir identifier les situations qui nécessitent une prise en charge rapide voir une hospitalisation.

Parmi les situations urgentes, on trouve : une crise aiguë thyrotoxique, une cardiomyopathie chez une personne âgée ou présentant déjà une pathologie cardiaque, une orbitopathie maligne ou encore une maladie de Basedow évolutive chez une femme enceinte.

Le traitement spécifique de l'hyperthyroïdie consiste en la prise d'**antithyroïdien de synthèse.** En cas d'échec du traitement médicamenteux, un **traitement par radio-iode 131 ou chirurgical** sera envisagé selon les patients.

De façon non spécifique, le traitement consiste en :

- Du **repos**, et si nécessaire un arrêt de travail ;
- La prise de **sédatifs** (benzodiazépines) permettant de traiter les troubles psychiatriques ou les troubles du sommeil ;
- La **prise de bêtabloquants** : en général, on utilise le propranolol car il est non cardio-sélectif et inhibe spécifiquement la conversion de T4 en T3 en agissant sur la désiodase de type 1 ;
- Une **contraception chez la femme jeune (41)**.

❖ Cardiothyréose

Le traitement est symptomatique. Les personnes âgées et/ ou possédant des pathologies cardiaques sont hospitalisées.

Le **propranolol et des anticoagulants** sont utilisés pour traiter les troubles du rythme cardiaque sans insuffisance cardiaque. Les **anticoagulants sont utilisés en prévention du risque thromboembolique. Le risque de récurrence est important tant que l'hyperthyroïdie n'est pas traitée.**

Dans le cas d'une **insuffisance cardiaque**, on utilise :

- Des tonicardiaques, des diurétiques, des vasodilatateurs ;
- Le propranolol, nécessitant une surveillance de la tolérance myocardique ;
- Les anticoagulants sont ajoutés en cas de trouble du rythme et / ou d'insuffisance cardiaque globale (41).

❖ Crise aiguë thyrotoxique

C'est une **urgence** qui nécessite :

- Une prise en charge hospitalière en soins intensifs ;
- Des mesures générales de réanimation : lutte contre l'hyperthermie, la déshydratation ;
- Un antithyroïdien de synthèse à forte dose par sonde gastrique ;
- Du propranolol en injection intraveineuse ;
- Des corticoïdes en injection intraveineuse, voire des échanges plasmatiques ;
- De l'iode à forte dose après 24h d'antithyroïdien de synthèse (41).

MIEUX COMPRENDRE L'HYPERTHYROÏDIE

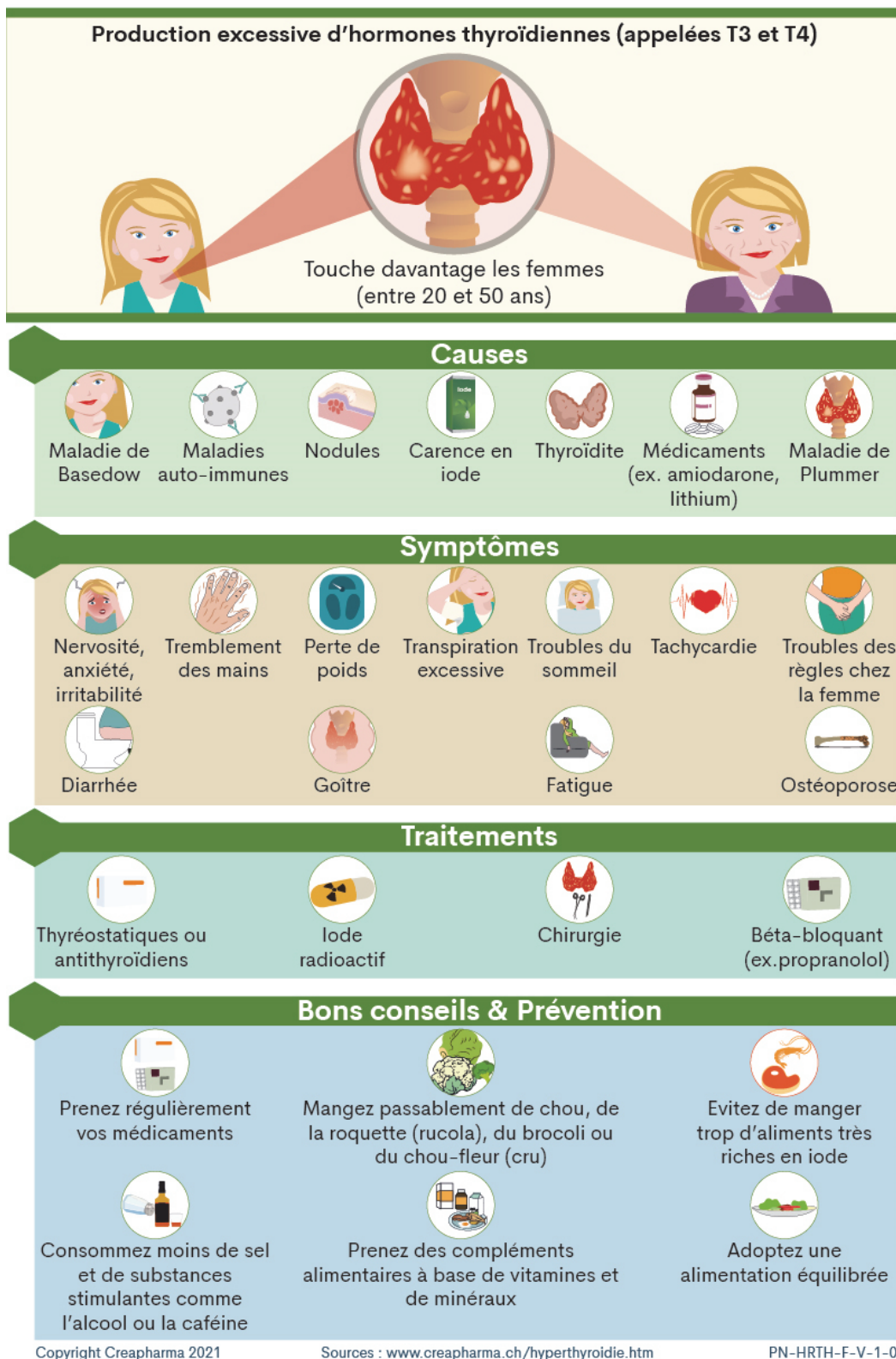


Figure 38 : Bilan de l'hyperthyroïdie (42)

Nous allons par la suite traiter spécifiquement une hyperthyroïdie auto-immune : la maladie de Basedow.

2^{EME} PARTIE : LA MALADIE DE BASEDOW

I/ Découverte de la maladie de Basedow

En 1786, Hillier Parry a publié les premières observations concernant cette affection. Son travail ne fut reconnu qu'en 1825, après sa mort.

Robert Graves, a présenté une description de la maladie en 1843. Dans les pays anglo-saxons, elle porte d'ailleurs son nom (maladie de Graves-Basedow).

Karl Von Basedow, un médecin allemand a décrit le syndrome à partir de 1840, spécifiant l'association d'un goitre, d'une exophtalmie et d'une tachycardie (43).

II/ Épidémiologie

Cette maladie auto-immune représente la **cause majeure d'hyperthyroïdie**.

La maladie de Basedow est une maladie qui touche les deux sexes et peut survenir à n'importe quel âge.

C'est une maladie à **prédominance féminine** : elle touche environ 8 femmes pour 1 homme. En Europe, **2% des femmes** sont atteintes par la maladie avec un **pic de fréquence se situant entre 20 et 40 ans**.

Pour 100 000 habitants en Europe, on diagnostiquerait 10 à 25 cas par an.

En France, les **formes atténuées sont les plus fréquentes** : il s'agit de formes présentant peu de symptômes caractéristiques de la maladie ou des symptômes légers (44,45).

III/ Étiologies de la maladie de Basedow

Identifier la cause est indispensable car cela permet de mieux prendre en charge la maladie.

Les causes de la maladie de Basedow sont nombreuses :

- Un **stress intense ou un traumatisme psycho-affectif** (90% des cas) : deuil, séparation, licenciement, déménagement ... ;
- Des **facteurs environnementaux** ;
- Une **blessure ou un coup au niveau de la thyroïde** ;
- Une **surcharge en iode** ;
- Un **surdosage d'hormones thyroïdiennes** ;
- Une **infection virale, bactérienne ou fongique** (*candida albicans*) ;
- Une **prédisposition génétique** : caractère familial ;
- **Épisode de la vie génitale** : une grossesse, un accouchement ou la ménopause (44,45).

IV/ Signes cliniques

Parmi les signes cliniques de la maladie de Basedow, on retrouve les **signes de thyrotoxicose d'intensité variable** auxquels s'ajoutent **deux signes assez spécifiques : un goitre et une orbitopathie basedowienne.**

L'association de la thyrotoxicose, du goitre et de l'orbitopathie est pathognomonique c'est-à-dire caractéristique de la maladie de Basedow. Toutefois ces signes ne sont pas toujours tous présents chez les malades.



Figure 40 : Goitre chez un patient Basedowien (46)

D'autres **signes cliniques extra-thyroïdiens** peuvent apparaître comme une **dermopathie** ou une **acropachye** (épaississement du derme des doigts). Un **myxoédème pré-tibial** peut également survenir dans de rares cas.



Figure 41 : Un myxoédème pré-tibial (47)



Figure 42 : Une acropachye (48)

On retrouve les **manifestations cliniques liées à la thyrotoxicose** :

- Un **amaigrissement, une perte de poids** bien que l'individu conserve son appétit ;
- Une **baisse de la masse musculaire et de la force musculaire** ;
- Une **thermophobie** : l'individu ne supporte plus la chaleur ;
- Une **polydipsie** : augmentation des boissons ;
- Une **nervosité, des crises d'angoisse, une sensation de mal être, des troubles du sommeil** ;
- Des **gênes respiratoires** ;
- Des **diarrhées** ;
- Des **mains moites** ;
- Des **troubles cardiaques** : troubles du rythme, angor, essoufflement.

Le goitre correspond à une augmentation de la taille de la glande qui peut être visible à l'œil nu, à la palpation ou à l'échographie. On parle de goitre, lorsque le volume de la glande est supérieur à 18mL chez la femme ou 20mL chez l'homme à l'échographie.

Il est **diffus, vasculaire, homogène et indolore**. Il est **inconstant**, on ne le retrouve pas toujours chez les patients Basedowiens.

Les atteintes oculaires sont peu visibles dans la plupart des cas où elles se manifestent uniquement par un **inconfort visuel**. Les malades atteints de troubles oculaires représentent **25 à 50% des Basedowiens**.

Parmi les signes cliniques, on trouve :

- Une **exophtalmie**, dans la plupart des cas, touchant les deux yeux ; l'imagerie permet d'en appréhender la gravité qui est proportionnelle au degré de protrusion ;
- Une **diminution de l'acuité** visuelle provoquée par une altération du nerf optique ;
- Une **vision double** ou diplopie ;
- Une **gêne au niveau des yeux** : irritations, yeux larmoyant, picotements, yeux rouges, photophobie ...
- Une **modification du regard** : regard fixe sans clignement des yeux ;
- Un **œdème de la paupière** entraînant un chémosis (œdème de la conjonctive) : nécessitant un traitement à l'aide de collyres ;
- Une **impossibilité de fermer les yeux** par rétractation des paupières ;
- Le **signe de De Graefe** : lorsque le regard baisse, il est possible de voir le blanc de l'œil.

Le tabac aggrave les manifestations oculaires de la maladie (13,45,49).



Figure 43 : Exophtalmie chez un patient Basedowien (46)

V/ Physiopathologie

La maladie de Basedow est une hyperthyroïdie d'origine auto-immune.

On recense plus de 80 maladies auto-immunes. Certaines sont bien connues, comme le diabète de type 1, la sclérose en plaques, le lupus et la polyarthrite rhumatoïde, tandis que d'autres sont rares et difficiles à diagnostiquer. Ces pathologies touchent à l'heure actuelle 10% de la population en Europe et en Amérique du Nord. On estime également qu'aux États-Unis, 24 millions d'individus sont porteurs sains d'une auto-immunité. Les pathologies auto-immunes sont classiquement regroupées selon qu'elles sont spécifiques d'organes ou systémiques.

Maladies auto-immunes spécifiques d'organes	Maladies auto-immunes non spécifiques d'organes (systémiques)
Thyroïdites : maladie de Hashimoto et maladie de Basedow	Polyarthrite rhumatoïde Lupus systémique

Tableau 7 : Quelques maladies auto-immunes spécifiques d'organes ou systémiques (50)

La physiopathologie de ces pathologies est peu connue. Cependant, il a été montré que l'auto-immunité pathologique peut être acquise ou être la conséquence d'anomalies génétiques qui mettent en jeu une **rupture de la tolérance immunologique des lymphocytes B et T**.

Ce dysfonctionnement s'appuyant sur :

- De changements qualitatifs ou quantitatifs de l'activité de ces lymphocytes ;
- Un déséquilibre de la régulation des lymphocytes B ou T ;
- La génération d'auto-antigènes.

Les **effets pathogènes des lymphocytes auto-réactifs** sont générés par plusieurs processus :

- La **cytotoxicité des lymphocytes T CD8⁺** : libération de molécules cytotoxiques, induction de l'apoptose ;
- Les **auto-anticorps** ;
- La **sécrétion de cytokines pro-inflammatoires** (interleukines, TNF α) qui favorisent l'inflammation.

La cause des maladies auto-immunes est souvent dépendante de plusieurs facteurs majoritairement génétiques et environnementaux (50).

❖ Rôle du terrain génétique :

La prédisposition génétique à une maladie auto-immune est mise en évidence par la présence de **formes familiales** et par le **taux de concordance chez les jumeaux monozygotes** en comparaison aux jumeaux dizygotes et à la population générale.

La plupart des maladies auto-immunes sont **polygéniques** c'est-à-dire qu'elles **dépendent du polymorphisme d'un grand nombre de gènes** où **chaque gène apporte un risque supplémentaire faible à modéré de révéler la maladie.**

De manière beaucoup moins fréquente, les **maladies auto-immunes sont monogéniques** c'est-à-dire que la **mutation d'un unique gène est susceptible d'augmenter fortement le risque de développer la maladie.**

La génétique joue un rôle d'autant plus important dans les formes qui se révèlent à l'enfance.

❖ Rôle hormonal :

Le nombre de maladies auto-immunes est **significativement plus important chez la femme jeune**. Le *sex-ratio* et l'âge du début sont propres à chaque maladie (50).

Pathologies	Prévalence (/100 000)	Sex-ratio (F/H)
Thyroïdite de Hashimoto	1000-1500	10 :1
Maladie de Basedow	500-1500	8 :1

Tableau 8 : Sex-ratio de maladies auto-immunes thyroïdiennes (50)

❖ Rôle de l'environnement :

Il existe un très **grand nombre de facteurs liés à l'environnement** susceptibles de déclencher des maladies auto-immunes. Les **études cas-témoins** jouent un rôle important dans l'identification de ces facteurs. L'étude de modèles animaux et des expériences *in vitro* confirment le rôle de certains facteurs.

Parmi les **facteurs environnementaux**, on trouve par exemple :

- Un **gradient géographique** : exemple de l'arthrite à cellules géantes, plus fréquente en Scandinavie (gradient Nord-Sud) ;
- Des **infections** (Epstein Barr Virus...) seraient capables de déclencher certaines maladies auto-immunes comme le lupus par mimétisme moléculaire ou par l'activation de cellules proches d'une réaction immunologique ;
- Des **médicaments** sont susceptibles d'engendrer des auto-anticorps (Doxycycline ...) ;
- **L'exposition professionnelle à des substances toxiques** : la silice accroît le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde, un lupus systémique ou une sclérodémie systémique ;
- Le **tabagisme** associé à la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus ;
- Les **rayonnements UV** associés au lupus systémique ... (50).

❖ **Concernant la maladie de Basedow :**

La maladie de Basedow est provoquée par des anticorps circulants capables d'activer le récepteur de la TSH (TSHR). Ces anticorps sont des anticorps anti-récepteur de la TSH. L'activation du TSHR est responsable d'une surproduction d'hormones thyroïdiennes provoquant une hyperplasie de la glande c'est-à-dire une augmentation du volume de la thyroïde (44). Les effets métaboliques des hormones thyroïdiennes se retrouvent amplifiés du fait de l'augmentation du taux d'hormones circulants.

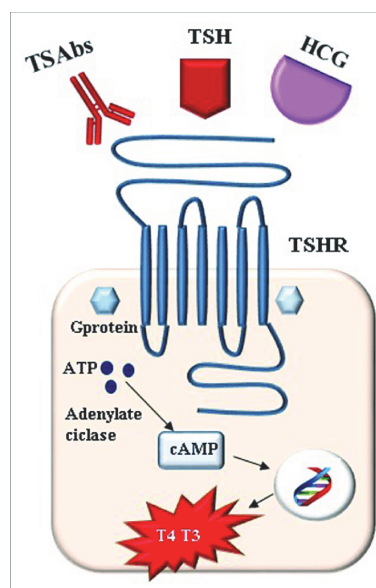


Figure 39 : TSHR avec différents ligands : la TSH et l'anticorps anti-TSH (TS Abs) (23)

VI/ Diagnostic

A. Dosages biologiques en première intention

Ils permettent de confirmer la présence d'une hyperthyroïdie.

1) Dosage de la TSH

En première intention, il est nécessaire d'effectuer un dosage de la TSH sérique.

Dans la plupart des hyperthyroïdies, la **TSH est fortement diminuée** (inférieure à 0,01mU/l). Le dosage de la TSH représente **l'examen le plus sensible et le plus spécifique** des pathologies de la thyroïde.

Cependant le **dosage de la TSH ne permet pas de dépister les hyperthyroïdies d'origine centrale** (adénome thyroïdienne par exemple...). En effet, ces pathologies présentent un taux de TSH normal ou peu augmenté.

Durant les premier et deuxième trimestres de grossesse, **l'hormone chorionique placentaire (hCG) exerce une activité thyroïdienne ce qui entraîne une diminution de TSH.**

L'utilisation de corticoïdes, de dopaminergiques, d'analogues de la somatostatine, de bromocriptine chez des patients à l'hôpital dont l'état de santé est fragile peut diminuer la TSH sans maladie thyroïdienne. Les pathologies hypothalamo-hypophysaires peuvent aussi diminuer le taux de TSH.

Une hyperthyroïdie subclinique est définie par une TSH diminuée sans élévation des formes libres des hormones thyroïdiennes (13).

2) Dosage de la T3 et de la T4 libres

Lors d'une baisse de la TSH confirmée, on effectue un dosage des formes libres de T4 et éventuellement de T3.

Une thyrotoxicose par hyperfonctionnement thyroïdien (Basedow, goitre multi-nodulaire...) plutôt qu'un mécanisme lésionnel (thyroïdites ...), est suspectée lors d'une libération privilégiée ou exclusive de T3.

Chez les sujets âgés, la corrélation entre l'augmentation des hormones thyroïdiennes et les manifestations cliniques de la thyrotoxicose est moins bonne que chez les patients jeunes, excepté dans le cas des manifestations cardiovasculaires (13).

B. Enquête étiologique : examens complémentaires

1) Dosages biologiques complémentaires

Dans certains cas, déterminer la cause de l'hyperthyroïdie est très simple. Par exemple :

- Dans la maladie de Basedow, on observe : un goitre diffus, nodulaire, apparu récemment ; des manifestations oculaires œdémateuses et une thyrotoxicose ;
- On suspecte une thyrotoxicose iatrogène chez un patient traité par amiodarone ;
- ...

Dans les cas où la cause n'est pas clairement évidente, des examens complémentaires doivent être pratiqués.

Un dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH permet d'avoir un résultat positif dans 98% des cas de maladie de Basedow. La corrélation entre le taux d'anticorps anti-TSH et les manifestations oculaires est bonne.

Les anticorps anti-TSH sont capables de franchir la barrière fœtoplacentaire. Chez la femme enceinte, leur recherche est indispensable pour prévenir un risque de dysfonction thyroïdienne fœtale et néonatale.

Le dosage du taux d'anticorps anti-TSH à l'issue du traitement par ATS permet de prévoir le risque de récurrence. Le dosage des anticorps anti-péroxydase ou anti-thyroglobuline n'est pas nécessaire car ces anticorps ne sont pas spécifiques de la maladie de Basedow.

La thyroglobuline est élevée dans toutes les formes d'hyperthyroïdie : son dosage n'a donc pas d'intérêt spécifique. La mesure de l'iode dans le sang ou les urines permet de diagnostiquer une surcharge en iode (13, 44).

2) Techniques d'imagerie

a. Échographie

Il s'agit de l'**examen classique en imagerie de la thyroïde** car il est simple, sa réalisation est facile, il dure peu de temps, il est reproductible, disponible à l'hôpital ou en ville, indolore, non invasif et peu cher. Il ne nécessite pas de préparation du patient.

L'examen est réalisé par un **médecin échographiste** utilisant des sondes spécifiques à haute fréquence. Le patient est allongé, la tête légèrement inclinée vers l'arrière. Du gel est appliqué sur le cou avant le passage de la sonde à ultrasons.

A la fin de l'examen, le médecin rédige un compte rendu qui précise :

- Les **trois dimensions de chaque lobe** (largeur, hauteur, épaisseur) ;
- L'**épaisseur de l'isthme** variant selon le poids, le morphotype, l'âge, le régime iodé et les origines géographiques de la personne ;
- La **présence éventuelle de nodule(s) ainsi que : le siège, la taille, la structure échographique, l'échogénicité, l'aspect du parenchyme thyroïdien, la présence éventuelle de ganglions lymphatiques ou d'un rétrécissement de la trachée** (49).

L'échographie révèle une **thyroïde hypo-échogène et hyper-vasculaire** (44).

Dans le cas où l'examen montre une glande homogène, il ne sera pas nécessaire d'effectuer une scintigraphie par la suite. La scintigraphie sera réalisée si l'échographie met en évidence la présence de nodules (45).

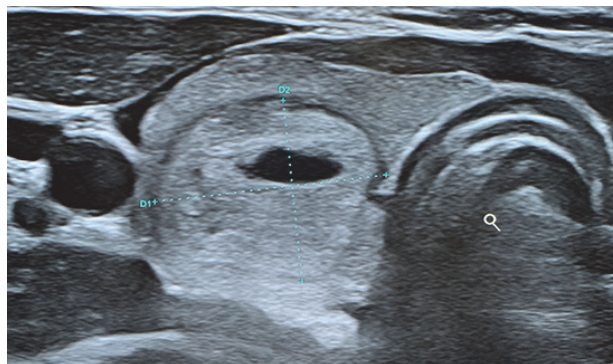


Figure 44 : Échographie thyroïdienne (51)

b. Scintigraphie thyroïdienne

Elle est réalisée avec de l'iode 123 ou du technétium dans un service de médecine nucléaire. La scintigraphie **permet de visualiser les zones actives de la glande**. L'administration du marqueur radioactif se fait par voie intraveineuse. Cet examen ne présente pas de risque pour l'entourage du patient car la substance est faiblement radioactive. Une gamma-caméra située près de la glande permet d'obtenir des photos 30 minutes à 2 heures après l'injection.

Son utilisation n'est pas utile dans les formes classiques de la maladie de Basedow (simple vue d'une fixation diffuse de la glande).

Elle est utilisée pour les hyperthyroïdies où il est compliqué d'établir un diagnostic.

Elle est également nécessaire avant un traitement radio-isotopique par iode 131. Elle est contre-indiquée chez la femme enceinte (45,49).

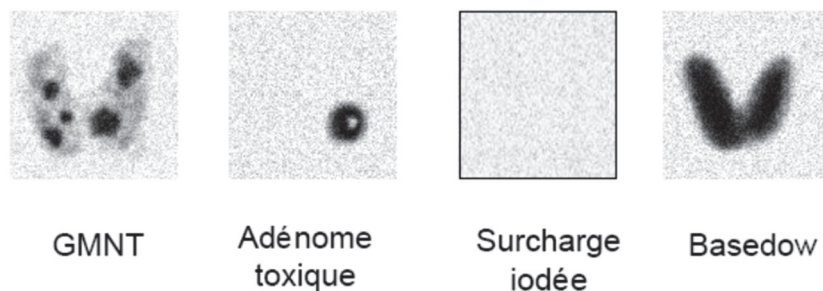


Figure 45 : Scintigraphies thyroïdiennes (52)

GMNT : goitre multinodulaire toxique

VII/ Prise en charge thérapeutique

A. Prise en charge de la maladie de Basedow : recommandations

La prise en charge de la maladie de Basedow est divisée en plusieurs étapes :

- Le traitement initial à l'aide d'ATS ;
- La phase d'acquisition de l'euthyroïdie ;
- La phase d'entretien de l'euthyroïdie ;
- La surveillance biologique pendant la phase d'entretien ;
- La surveillance après arrêt du traitement ;
- Le traitement par iode radioactif ou chirurgical en cas de récurrence ou dans certains cas.

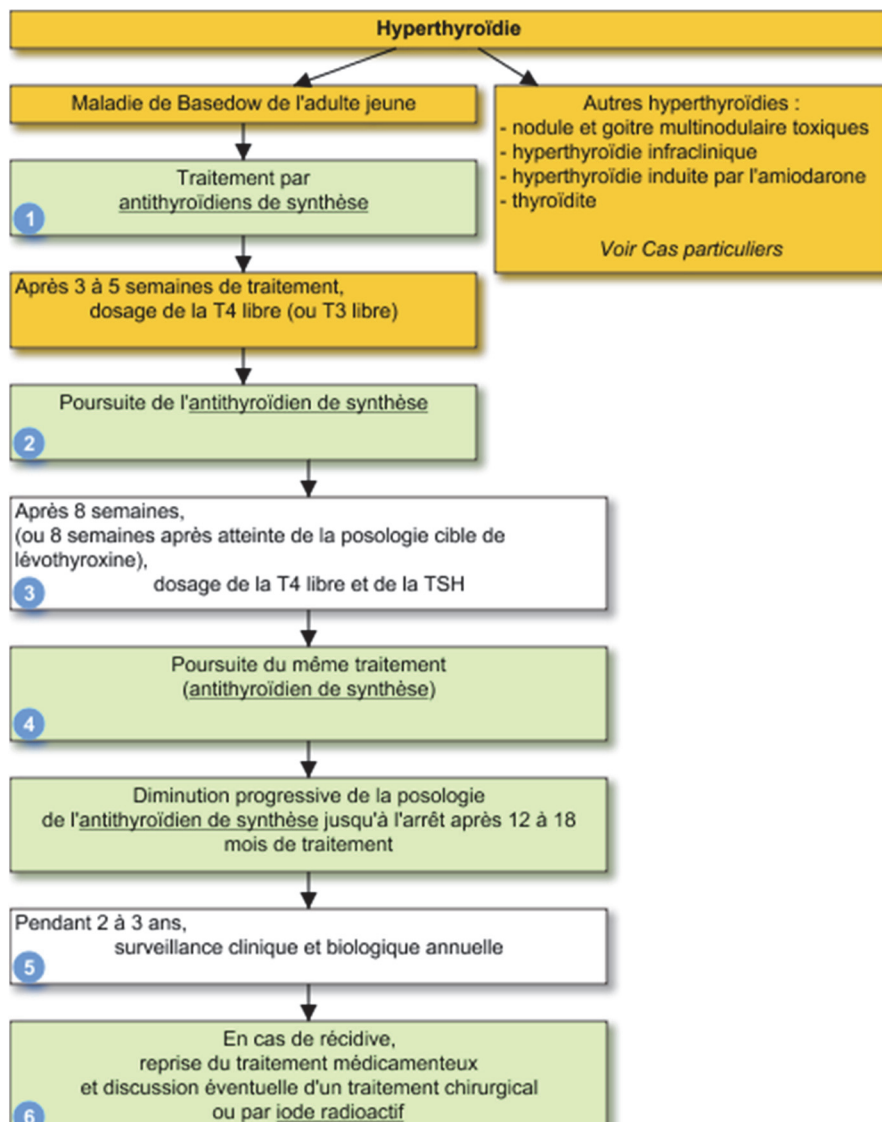


Figure 46 : Prise en charge de la maladie de Basedow (53)

1) Traitement initial de la maladie de Basedow

Le **traitement initial est un traitement par Antithyroïdien de Synthèse (ATS).**

Quatre molécules existent sur le marché : le **Carbimazole** (NEOMERCAZOLE®), le **Thiamazole** (THYROZOL®), le **propylthiouracile** (PROPYLEX®) et le **benzylthiouracile** (BASDENE®). Le traitement se fait par voie orale.

Le risque de réactions d'hypersensibilité est d'autant plus important que la posologie est élevée.

Le **diagnostic de l'agranulocytose** (Polynucléaires Neutrophiles < 500/mm³) repose sur le dépistage et sur le **contrôle de la Numération Formule Sanguine (NFS) et des plaquettes tous les 10 jours pendant les 2 premiers mois et en cas d'infection fébrile, notamment ORL. Le patient doit être informé sur la conduite à tenir en cas de fièvre.**

En cas de **symptômes sévères cardiaques** et s'il n'y a pas de contre-indication, il est possible d'ajouter un **bêtabloquant non cardio-sélectif**. Par exemple : propranolol 20 à 40 mg, 3 à 4 fois par jour (53).

2) Phase d'acquisition de l'euthyroïdie

Cette phase est atteinte lorsque les hormones thyroïdiennes, T4 libre et/ou T3 libre, sont présentes à des taux normaux, précédant souvent celui de la TSH.

La symptomatologie clinique et les dosages répétés de la TSH et des hormones thyroïdiennes permettent d'adapter les doses de l'antithyroïdien de synthèse.

Une hypothyroïdie peut être compensée avec l'introduction d'un traitement par levothyroxine. C'est essentiellement le cas si les antithyroïdiens de synthèse sont utilisés à dose fixe et/ou élevée dans le traitement d'une hyperthyroïdie sévère.

Initialement, la posologie moyenne de levothyroxine est de 50 à 100 µg par jour (53).

3) Phase d'entretien de l'euthyroïdie

Une fois les hormones thyroïdiennes normalisées, la TSH retourne à la normale. Cette phase de retour peut mettre quelques semaines (53).

4) Surveillance biologique durant la phase d'entretien

Tous les 3 à 4 mois, la TSH et la T4 libre (ou la T3 libre) doivent être dosées (53).

5) Surveillance après arrêt du traitement

Une fois le traitement arrêté, un dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH est effectué. Ce dosage a une valeur pronostic. Le risque de récurrence est élevé en cas de forte positivité. Une surveillance clinique et biologique annuelle est nécessaire durant 2 à 3 ans (risque de récurrence) (53).

6) Traitement chirurgical ou par iode radioactif

Le traitement chirurgical ou par iode radioactif est recommandé en cas de goitre important, de récurrence, ou chez une femme souhaitant avoir un enfant. Dans ce dernier cas, le traitement doit être effectué avant le début d'une grossesse (53).

L'évolution de la maladie est variable. La poussée peut guérir avec un traitement par antithyroïdien de synthèse (durée recommandée de 12 à 18 mois). Le risque de récurrence est important : environ 50% des cas. Il est important de demander l'avis d'un médecin spécialiste. En cas d'absence de guérison (15% des cas), un traitement chirurgical ou par iode radioactif pourra être envisagé. L'atteinte oculaire et sa sévérité ne dépendent pas du degré et de l'évolution de l'hyperthyroïdie. L'atteinte oculaire nécessite une prise en charge ophtalmologique spécialisée (53).

B. Traitements Médicamenteux

1) Antithyroïdiens de Synthèse (ATS)

Quatre ATS sont disponibles, répartis en deux classes :

- Les dérivés du Mercapto – imidazole :
 - o Le **carbimazole** (NEOMERCAZOLE® 5mg ou 20mg) ;
 - o Le **thiamazol** ou méthimazole (THYROZOL® 5mg, 10mg ou 20 mg),
métabolite actif du carbimazole ;

- Les dérivés du thiouraciles ou thiouraciles :
 - o Le **propylthiouracile** ou PTU (PROPYLEX® 50mg) ;
 - o Le **benzylthiouracile** (BASDENE® 25mg).

a) Propriétés pharmacologiques :

Les antithyroïdiens freinent la synthèse des hormones thyroïdiennes, majoritairement en empêchant l'incorporation de l'iode oxydé sur la thyroglobuline.

Le PROPYLEX® bloque spécifiquement la désiodation périphérique de la T4 en T3. Cette propriété est intéressante dans le traitement des thyrotoxicoses sévères (55).

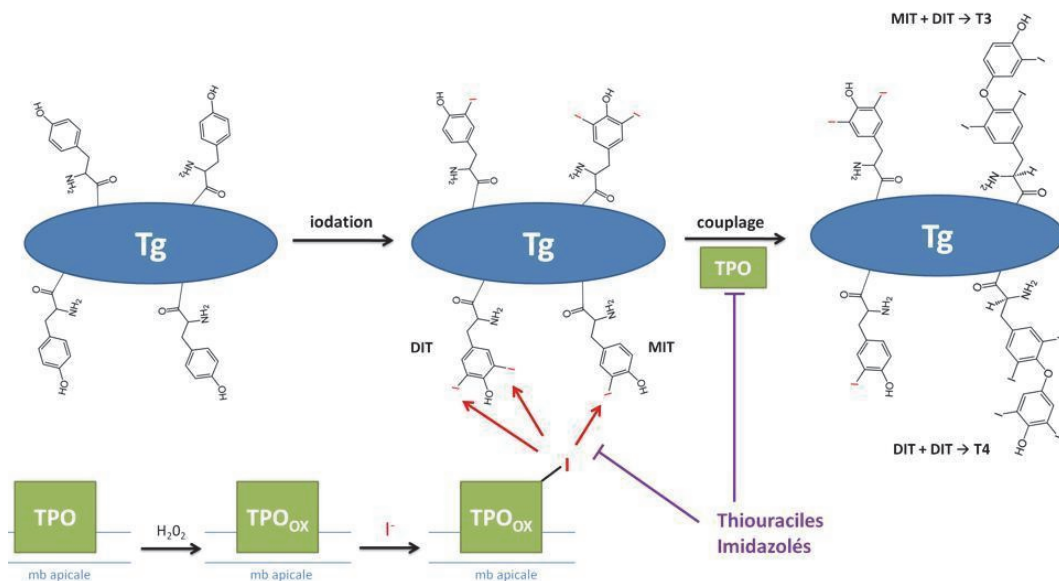


Figure 47 : Mécanisme d'action des antithyroïdiens de synthèse (ATS) (54)

b) Indications :

Les antithyroïdiens de synthèse peuvent être utilisés :

- Dans le traitement de la maladie de Basedow ;
- Dans le cas d'une préparation à la thyroïdectomie en association à l'iode radioactif ;
- Dans le cas de récurrences d'hyperthyroïdie après thyroïdectomie subtotale ;
- Dans le traitement d'hyperthyroïdies où l'iode radioactif et la chirurgie sont contre-indiqués (55).

c) Posologies :

Les posologies sont présentées dans les tableaux ci-dessous :

	NEOMERCAZOLE®
Traitement d'attaque	20 à 60 mg par jour En 1 à 2 prises pendant le repas Pendant 1 à 2 mois
Traitement d'entretien	2,5 à 60 mg par jour En 1 prise Pendant 12 à 24 mois Associé si nécessaire à la lévothyroxine

Tableau 9 : Posologie du NEOMERCAZOLE® (55)

	THYROZOL®
Posologie adulte	10 à 40 mg par jour (en moyenne 20 mg par jour)
Posologie enfant (3 à 17 ans)	0,5 mg / kg / jour

Tableau 10 : Posologie du THYROZOL® (55)

	BASDENE®	PROPYLEX®
Traitement d'attaque	200 à 600 mg par jour En 2 à 3 prises pendant le repas Pendant 1 à 2 mois	200 à 600 mg par jour En 3 prises pendant le repas Pendant 1 à 2 mois
Traitement d'entretien	100 mg par jour En 1 à 2 prises pendant le repas Pendant 12 à 18 mois	50 à 200 mg par jour En 1 à 2 prises aux repas Pendant 12 à 18 mois

Tableau 11 : Posologie du BASDENE® et du PROPYLEX® (55)

Les durées d'action du carbimazole et du thiamazol sont plus importantes que celles du propylthiouracile et du benzylthiouracile, ce qui réduit le nombre de prises quotidiennes (55).

d) Effets indésirables :

Les ATS, comme tous les autres médicaments, peuvent être responsables d'effets indésirables qui peuvent être bénins ou sévères. Ils surviennent dans **1 à 10% des cas**.

Parmi les effets indésirables communs à tous les ATS, on trouve :

- Des **réactions allergiques** : réactions cutanées (urticaire ...) souvent associées à de la fièvre, des arthralgies, une épigastralgie, des myalgies transitoires ou nécessitant la prise d'un antihistaminique ou nécessitant un changement d'ATS ;
- Des **troubles hématologiques** : Le risque majeur concerne les leucocytes, avec un risque de **leuco-neutropénie et d'agranulocytose**. Ce risque hématologique survient précocement, quasiment toujours lors des 3 premiers mois du traitement ou à l'occasion de sa reprise. Il apparaît comparable sous imidazolines (carbimazole et thiamazol) et dérivés du thiouracile, et semble dose-dépendant ;
- **Rares** : hépatites cholestatiques, vascularites, disgueusie, agueusie ;
- **En cas de surdosage** : hypothyroïdie avec élévation de la TSH et augmentation du volume du goitre (55).

En plus de ces effets indésirables, certains ont des effets qui leurs sont spécifiques :

Le carbimazole et le thiamazol sont susceptibles d'induire : des agueusies, des pancréatites aiguës probablement **d'origine immunologique** qui nécessitent **d'arrêter immédiatement la prise du médicament et contre-indique sa prise définitivement** ; des malformations fœtales entraînant une **contre-indication pendant la grossesse au premier trimestre et une contraception chez les femmes** en âge de procréer.

Le propylthiouracile est responsable de **réactions hépatiques sévères** qui surviennent la plupart du temps **dans les 6 mois après l'instauration du traitement**. Une **surveillance des enzymes hépatiques** (transaminases, gamma GT et phosphatases alcalines) est nécessaire, en même temps que la **surveillance de la NFS** (avant le début du traitement puis tous les 10 jours pendant les 2 premiers mois) **et lors de chaque contrôle hormonal (55)**.

e) Précautions d'emploi :

Il est nécessaire de réaliser un **bilan complet avant la mise en place du traitement**. **L'hyperthyroïdie doit être confirmée** : on recherche une élévation de la T4 libre et / ou de la T3 libre avec diminution de la TSH.

Dans le bilan figure également :

- NFS,
- **Mesure du volume sanguin (VS),**
- **Bilan hépatique,**
- **Mesure de la créatinémie,**
- **Temps de Prothrombine (TP),**
- **Temps de Céphaline Activée (TCA).**

Une **surveillance de l'hémogramme** est nécessaire **tous les 7 jours pendant les deux premiers mois de traitement ou lors de sa reprise**. Après les deux premiers mois, la surveillance continue régulièrement. Malgré ces surveillances régulières, il est impossible de prévenir la survenue d'une agranulocytose. **Le risque d'agranulocytose aiguë toxo-allergique est rare (incidence <1%), mais extrêmement sévère**. Si le patient présente une **fièvre, angine, pharyngite, infection ou neutropénie, l'arrêt du traitement est immédiat et une NFS est réalisée en urgence**.

Après 4 semaines de traitement, on effectue une surveillance des transaminases.

Après 5 semaines de traitement, un bilan thyroïdien est effectué : mesure de la TSH, de la T3 libre et de la T4 libre. Ce bilan doit ensuite être réalisé tous les 3 mois (55).

f) Interactions médicamenteuses :

Il existe une interaction avec les **médicaments susceptibles de provoquer un déficit ou un excès d'iode**. Dans le cas d'un déficit en iode, la réponse au traitement ATS augmente.

Dans le cas d'un excès en iode, la réponse au traitement ATS diminue.

Il existe un **risque de potentialisation** de l'action si l'ATS est associé avec les **sulfamides hypoglycémiantes, la phénytoïne (antiépileptique), l'iode et les iodures (55)**.

g) Contre-indications :

L'utilisation d'ATS est contre-indiquée :

- Lors d'antécédents d'allergie ou d'agranulocytose aux ATS ;
- Dans le cas d'affections hématologiques graves préexistantes (neutropénie ...) ;
- En cas de cancer thyroïdien dépendant de la TSH ;
- En cas de goitre simple hyperplasique sans hyperthyroïdie ;
- En cas de cholestase pour le THYROZOL® (55).

Des difficultés d'approvisionnement de certains ATS peuvent conduire à modifier le choix initial du traitement.

En 2013, en l'absence d'équivalence démontrée entre les différents antithyroïdiens de synthèse, la Société Française d'Endocrinologie et le Groupe de Recherche sur la Thyroïde, ont admis, en fonction de la pratique des cliniciens que 20 mg de carbimazole équivaut à 15 mg de thiamazol, 200 mg de propylthiouracile ou 200 mg de benzylthiouracile (53).

h) Cas particulier de la femme enceinte :

PROPYLEX® n'a pas d'effet tératogène chez la femme enceinte mais peut être responsable d'une hypothyroïdie néo-natale en cas d'utilisation après le 3^e mois de grossesse. Le traitement doit donc être utilisé à faible dose et sous surveillance médicale. L'allaitement est possible avec le PROPYLEX® et le THYROZOL® (55).

2) Hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sont commercialisées sous **3 formes** :

- Sous forme de **lévothyroxine ou L-T4** (LEVOTHYROX[®], L-THYROXINE SERB[®], THYROFIX[®], L-THYROXIN HENNING[®], TCAPS[®], TSOLUDOSE[®]) ;
- Sous forme de **liothyronine ou L-T3** (CYNOMEL[®] 25mg) ;
- Sous forme **d'association de L-T4 et de L-T3** (EUTHYRAL[®] 100µg de L-T4 et 20µg de L-T3).

Les médicaments sous forme de lévothyroxine sont disponibles à de **nombreux dosages** (selon les spécialités) : 25µg, 50µg, 75µg, 88µg, 100µg, 112µg, 125µg, 150µg, 175µg ou 200µg.

La L-Thyroxine SERB[®] est sous forme de soluté buvable ou de solution injectable. La forme buvable peut être utilisée chez les nourrissons et nouveau-nés contrairement au LEVOTHYROX[®] qui n'existe que sous forme de comprimés.

Le TSOLUDOSE[®] est commercialisé sous forme de solution buvable en récipient unidose : il est très peu utilisé en pratique (55).

a) Propriétés pharmacologiques

Les hormones thyroïdiennes assurent un métabolisme cellulaire normal, la croissance staturo-pondérale et le développement du système nerveux central (55).

b) Indications

Elles sont indiquées dans le traitement des hypothyroïdies.

Elles sont aussi indiquées pour freiner une TSH trop élevée associée ou non à une hypothyroïdie (55).

c) Posologie

La demi-vie de la lévothyroxine est longue (6-7 jours), ce qui permet d'avoir une seule prise par jour.

	LEVOTHYROX®	L-THYROXINE®
Posologie	A dose progressive 1 prise le matin à jeun	
Adultes	25 à 200 µg par jour. Commencer par 25 µg et augmenter le dosage par palier de 25µg tous les 7 à 15 jours jusqu'à obtention de l'euthyroïdie	
Enfants	3 à 4 µg par kg par jour	
Nourrissons	La forme « comprimé » n'est pas adaptée. Concerne aussi les jeunes enfants.	3 à 6 µg par kg par jour
Nouveau-nés		10 à 15 µg par kg par jour Durant 3 mois

Tableau 12 : Posologie du LEVOTHYROX® et de la L-Thyroxine SERB® (55)

Chez l'adulte, les posologies moyennes sont de 1,7µg/kg/jour pour les traitements substitutifs, 2 à 2,5µg/kg/jour pour les traitements freinateurs et 25 à 150µg/jour en association aux ATS dans la maladie de Basedow (55).

	CYNOMEL®	EUTHYRAL®
Posologie Adultes et enfants (> 6 ans)	A dose progressive En 2 à 3 prises par jour 75 µg par jour. Commencer chez l'adulte par 6,5 à 12,5 µg/jour en augmentant chaque semaine par palier de 6,5 à 12,5 µg jusqu'à l'euthyroïdie.	A dose progressive En 1 prise le matin à jeun Commencer par ¼ ou ½ comprimé et augmenter par palier de ¼ ou ½ jusqu'à obtention de l'euthyroïdie.

Tableau 13 : Posologie du CYNOMEL® ET DE L'EUTHYRAL® (55)

d) Effets indésirables

Les hormones thyroïdiennes sont susceptibles **d'aggraver des cardiopathies ischémiques et des troubles du rythme cardiaque.**

Elles sont susceptibles d'entraîner une insuffisance rénale aiguë dans les insuffisances thyroïdiennes sévères ou d'origine centrale.

Elles peuvent entraîner une hyper-calciurie chez l'enfant.

En cas de **surdosage : elles entraînent un syndrome de thyrotoxicose** : insomnie, irritabilité, céphalées, tachycardie, sueur amaigrissement, diarrhées ... Dans ce cas, un arrêt temporaire du traitement est nécessaire (55).

e) Précautions d'emploi

Chez un patient âgé ou patient présentant une hypothyroïdie ancienne ou patient coronarien, l'instauration du traitement doit se faire à faible dose en augmentant de palier tous les 7 à 15 jours jusqu'à l'obtention de l'euthyroïdie.

Un bêta bloquant doit être associé en cas d'insuffisance coronarienne ou de troubles du rythme cardiaque.

Un traitement substitutif préalable par hydrocortisone doit être effectué en cas d'insuffisance surrénale ou d'hypothyroïdie sévère d'origine centrale.

L'utilisation des hormones thyroïdiennes est recommandée au cours de la grossesse.

Les cardiopathies décompensées, troubles du rythme ou coronaropathies doivent être exclues ou traitées avant de débiter un traitement hormonal thyroïdien (55).

f) Interactions médicamenteuses

Parmi les médicaments pouvant interagir avec les hormones thyroïdiennes, on trouve :

- Les **anti-vitamines K** : risque de potentialisation de l'effet des AVK ;
- Les **inducteurs enzymatiques** : diminuant l'efficacité des hormones thyroïdiennes par augmentation du catabolisme ;
- Les **œstrogènes de substitution** : susceptibles d'augmenter la TSH ;
- Les **résines échangeuses d'ions, fer et colestyramine** : diminuent l'absorption des hormones thyroïdiennes ;
- **Iode 131** : diminution de la fixation par compétition ;
- Antipaludéen de synthèse (chloroquine, proguanil) imatinib et sumatinib : risque d'hypothyroïdie (55).

g) Contre-indications

L'utilisation d'hormones thyroïdiennes est contre indiquée en cas de :

- Cardiopathies décompensées ;
- Angor rebelle aux traitements anti-angoreux ;
- Troubles du rythme cardiaque ou insuffisance coronarienne ;
- Régime hypocalorique ;
- En association avec un ATS pendant la grossesse (55).
- **Euthyral**[®] : insuffisance surrénalienne ou hypophysaire non traitée
- **Cynomel**[®] : femme enceinte, allergie au blé, insuffisance surrénalienne ou hypophysaire non traitée (37,38).

h) L'affaire du LEVOTHYROX[®]

Le LEVOTHYROX[®], commercialisé par le laboratoire allemand MERCK, est prescrit chaque année, à 3 millions de patients français hypothyroïdiens ou ayant subi une thyroïdectomie. Parmi ces 3 millions, 80% sont des femmes. Sa molécule active, la lévothyroxine est classée au 8^e rang des molécules les plus vendues en pharmacie (Source ANSM 2013).

Le LEVOTHYROX[®] est un médicament classé à « marge thérapeutique étroite » : le dosage est difficile à trouver et propre à chaque patient.

En 2012, l'ANSM vit que la dose de lévothyroxine était différente entre deux boîtes et au cours du temps dans une même boîte. Par ailleurs, le lactose présent dans la formule initiale entraînait des intolérances chez certains patients intolérants au lactose.

Fin mars 2017, à la demande des autorités de santé, le laboratoire MERCK, changea les excipients du médicament. Le lactose fut remplacé par du mannitol, un édulcorant bien toléré, et de l'acide citrique jouant un rôle dans la stabilisation.

Un courrier du laboratoire fut envoyé aux professionnels de santé afin de les informer du changement de formule. Un suivi spécifique du médecin prescripteur devait confirmer l'équilibre thérapeutique chez les personnes à risque (femmes enceintes, personnes âgées...).

Un grand nombre de personnes traitées par le nouveau LEVOTHYROX[®] se plaignirent d'effets indésirables importants, variant d'un patient à l'autre : crampes, vertiges, pertes de mémoire, insomnies, fatigue importante ...

Une pétition lancée en juin 2017 recueillie plus de 200 000 signatures pour revenir à l'ancienne formule. Environ 32 000 déclarations en ligne d'effets indésirables ont été enregistrées par les autorités sanitaires en 9 mois contre 10 déclarations par an avant changement de la formule. Une substitution importante du LEVOTHYROX[®] par de la L-THYROXINE SERB[®] en gouttes a obligé les autorités de santé à réserver cette forme aux enfants ou personnes souffrant de troubles de la déglutition pour éviter un risque de rupture.

Le 2 octobre 2017, après une décision du ministre de la Santé le 15 septembre, l'ancienne formule du LEVOTHYROX[®] est remise sur le marché temporairement avec le nom d'EUTHYROX[®]. Aucune initiation de traitement ne doit être faite avec l'EUTHYROX[®].

Une enquête pharmaco-épidémiologique a été menée par les autorités de santé sur les conséquences du passage à la nouvelle formule (rapport final ANSM juin 2019)(57).

Il y a eu 2 075 106 personnes, âgées de 18 à 85 ans, incluses dans l'étude. Cette population a été séparée aléatoirement en 2 groupes distincts d'environ 1 millions de personnes chacun. L'étude compare l'exposition entre l'ancienne et la nouvelle formule du LEVOTHYROX[®]. Les sujets ont été suivis pendant 7,5 mois environ.

18% des patients ayant pris la nouvelle formule entre avril et juin 2017 ont changé de spécialité à la fin de l'année 2017. On a observé une augmentation de 31% des dosages de TSH pendant la même période due au changement de formule. Une recommandation destinée aux professionnels de santé avait été faite pour vérifier l'équilibre thyroïdien après le changement de formule.

Les résultats de l'étude n'ont pas montré d'augmentation des hospitalisations, de décès, d'arrêt de travail d'au moins 7 jours ou de prise de médicaments destinés au traitement des symptômes d'un déséquilibre thyroïdien.

Toutefois, on observe une augmentation des soins ambulatoires et de la consommation de certains médicaments. Les consultations médicales ont augmenté de 2% et la consommation de benzodiazépines chez cette population a également augmenté (58).

3) Béta-bloquants non cardio-sélectifs

Les béta-bloquants utilisés chez les patients hyperthyroïdiens sont des béta-bloquants non cardio-sélectifs. Ils sont utilisés pour prévenir ou traiter les troubles du rythme cardiaque induits par l'hyperthyroïdie.

Trois béta-bloquants possèdent l'indication pour traiter les manifestations cardiovasculaires du patient hyperthyroïdien :

- **Nadolol** : CORGARD® 80mg ;
- **Pindolol** : VISKEN® 5mg ;
- **Propranolol** : AVLOCARDYL® (arrêt de commercialisation du princeps).

Le nadolol et le propranolol n'ont pas d'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) contrairement au pindolol. L'ASI ou activité béta agoniste partielle limite la bradycardie induite et le risque d'aggravation de la maladie de Raynaud. Ils n'ont pas de propriétés propres (propriétés ancillaires) (55).

Le propranolol est utilisé préférentiellement car il inhibe la conversion périphérique de la T4 en T3.

a) Propriétés pharmacologiques

Les béta-bloquants non cardio-sélectifs sont des antagonistes des récepteurs β_1 cardiaques et β_2 situés dans d'autres organes (bronches, vaisseaux, œil ...).

Ils ont :

- Des **effets cardiovasculaires** : baisse de la fréquence cardiaque, effet antihypertenseur, effet bradycardisant, effet anti-arythmique ;
- Des **effets extracardiaques induits par le blocage des récepteurs béta 2 adrénergiques** : vasoconstriction, bronchoconstriction, hypoglycémie, diminution de la sécrétion de rénine et de la production d'humeur aqueuse. Les effets extra-cardiaques sont réduits avec les béta-bloquants cardio-sélectifs (55).

b) Indications

Les bêtabloquants possèdent de nombreuses indications (hypertension artérielle, crise d'angor...). Dans le cas qui nous intéresse, ils sont indiqués dans le traitement des manifestations cardio-vasculaires des hyperthyroïdies (55).

Posologie

	CORGARD®	Propranolol	VISKEN®
Posologie de l'adulte	40 à 60 mg par jour (Jusqu'à 320mg par jour) En 1 prise le matin	80 à 160 mg par jour En 1 prise le matin	5 à 15 mg par jour En 1 à 2 prises (Jusqu'à 30 mg par prise et 60 mg par jour)

Tableau 14 : Posologie des bêtabloquants utilisés dans l'hyperthyroïdie (55)

c) Effets indésirables

Parmi les effets indésirables :

- Une **asthénie transitoire, une bradycardie modérée asymptomatique** ;
- **Nécessitant un arrêt du traitement** : bradycardie sévère, chute de la tension, bloc auriculo-ventriculaire, insuffisance cardiaque, crise d'asthme, hypoglycémie, éruption cutanée, syndrome de Raynaud, paresthésie des extrémités ;
- **Divers** : insomnie et / ou cauchemar, impuissance, troubles digestifs, sècheresse lacrymale, chute de cheveux, dysgueusie, aggravation du pronostic des chocs anaphylactiques ;
- **Surdosage** : bradycardie qui peut être sévère, chute tensionnelle, insuffisance cardiaque, bronchospasme. Le traitement du surdosage se fait par atropine, glucagon et adrénaline (55).

d) Précautions d'emploi

Le traitement ne doit jamais être arrêté brutalement : risque de troubles du rythme cardiaque pouvant être fatales.

Prudence lors de l'utilisation chez le sujet âgé ou chez certains patients porteurs de pathologies chroniques : cardiomégalie, diabète traité par hypoglycémifiants.

Patient insuffisant hépatique ou rénal : le traitement sera adapté en fonction de l'élimination du produit.

Chez la femme enceinte : le nouveau-né doit être surveillé 3 à 5 jours après sa naissance (risque d'hypoglycémie, bradycardie, bronchospasme).

Chez la femme allaitante, utiliser le propranolol (55).

e) Interactions médicamenteuses

Les bêtabloquants sont susceptibles d'interagir avec les médicaments suivants :

- L'amiodarone et les autres anti-arythmiques, les médicaments bradycardisants favorisant les torsades de pointes, digitaliques, inhibiteurs calciques bradycardisants ou anti-arythmiques, ivrabradine, méfloquine, anesthésiques volatils halogénés, AINS, antidépresseurs, corticoïdes, neuroleptiques ;
- Les médicaments inducteurs ou inhibiteurs hépatiques ;
- Topiques gastro-intestinaux : intervalle de 2h à respecter (55).

f) Contre-indications

Les contre-indications des bêtabloquants sont :

- Une hypersensibilité à la molécule ou aux excipients ;
- Une bradycardie inférieure à 50 battements par minute ;
- Une hypotension artérielle sévère ;
- Angor de Prinzmetal ;
- Phéochromocytome ;
- Maladie du sinus ;
- Bloc Auriculo Ventriculaire 2^e et 2^e degré ;
- Asthme et Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) ;
- Insuffisance cardiaque non contrôlée ;
- Choc cardiogénique ;
- Maladie de Raynaud ;
- Prédisposition à l'hypoglycémie (55).

	ATS	HORMONES THYROÏDIENNES	BETABLOQUANTS
MOLECULES	Carbimazole Thiamazol Propylthiouracile Benzylthiouracile	Lévothyroxine (T4) Liothyronine (T3) Association De L-T4 Et De L-T3	Nadolol Pindolol Propranolol
INTERÊT THERAPEUTIQUE	Freine la synthèse des hormones thyroïdiennes	En association d'un traitement par ATS ou après thyroïdectomie	Traitement des manifestations cardio- vasculaires de l'hyperthyroïdie
PRECAUTIONS D'EMPLOI	Bilan complet avant instauration du traitement et surveillance régulière après instauration	Instauration à faible dose et augmentation par palier.	Pas d'arrêt brutal du traitement
EFFETS INDESIRABLES PRINCIPAUX	Troubles hématologiques graves : neutropénie, agranulocytose	Aggravation de pathologies cardiovasculaires, Insuffisance rénale	Asthénie, hypotension, bradycardie, troubles du sommeil
INTERACTIONS	Médicaments agissant sur l'iode	AVK, inducteurs enzymatiques, médicaments diminuant l'absorption, antipaludéens, Iode 131	Anti-arythmiques, bradycardisants, digitaliques, AINS, Inhibiteurs calciques Inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques
CONTRE INDICATIONS	Antécédents d'allergies aux ATS ou d'agranulocytose	Cardiopathies, Troubles du rythme cardiaque, angor	Hyper-sensibilité, Asthme, BPCO, Hypotension sévère, bradycardie

Tableau 15 : Bilan des classes médicamenteuses utilisées dans l'hyperthyroïdie (55)

4) Traitement radio-isotopique : Iode 131

C'est un traitement radical mais non agressif. **Avant le début du traitement, il est nécessaire d'effectuer une échographie et une scintigraphie de la glande.** Ces examens peuvent être associés à une étude dosimétrique. La prescription de l'iode 131 est uniquement hospitalière et réservée aux spécialistes en radioéléments. **L'administration de l'iode radioactif se fait par voie orale à l'hôpital en service de médecine nucléaire. Elle se fait selon un protocole strict de radioprotection qui doit être expliqué au patient.** Il peut être utilisé seul, ou en complément d'un traitement par antithyroïdien de synthèse ou d'une chirurgie.

L'iode 131 est instable et son activité décroît au fil du temps. Il est nécessaire d'effectuer une calibration de l'iode avant l'administration au patient.

Dans la maladie de Basedow, on utilise fréquemment des doses ablatives permettant d'atteindre une hypothyroïdie définitive. Elle sera par la suite traitée par hormones thyroïdiennes. Il est important de vérifier si l'équilibre hormonal est obtenu dans les mois suivants le traitement. Certaines hyperthyroïdies résistantes requièrent une seconde dose d'iode radioactif. Elle doit se faire 6 mois après le premier traitement radio-isotopique (13, 49).

Il existe 3 spécialités à base d'iode 131 mises sur le marché :

- **THERACAP 131[®]** : gélule de 50 à 5500 MBq ;
- **CAPSION[®]** : gélule de 50 à 3700MBq ;
- **IODURE 131[®]** de sodium : gélule de 37 à 7400 MBq (55).

a) Propriétés pharmacologiques

L'Iode 131 est incorporé à la place de l'iode naturel. **Il détruit la thyroïde ou les zones hyperactives par irradiation interne.** Le volume de la glande diminue ce qui diminue la production d'hormones thyroïdiennes.

b) Indications

L'iode 131 est indiqué dans le traitement :

- Des hyperthyroïdies : maladie de Basedow, goitres multi-nodulaires toxiques ou nodules auto-normes ;
- Du carcinome thyroïdien vésiculaire et/ ou papillaire et en cas de métastases et de tissus thyroïdiens résiduels (55).

c) Posologie

Le clinicien évalue la quantité d'iode ¹³¹ (activité) nécessaire à administrer au patient.

Elle dépend de plusieurs paramètres :

- Le poids du patient ;
- L'étiologie de l'hyperthyroïdie ;
- La taille de la thyroïde ;
- La clairance de l'iode ;
- La fixation thyroïdienne.

L'effet thérapeutique n'est obtenu qu'après plusieurs mois.

Pour traiter une hyperthyroïdie, l'activité est majoritairement comprise entre 200 et 800 MBq. Dans le cas d'une thyroïdectomie (totale ou partielle), l'activité se situe entre 1850 et 3700MBq afin d'éliminer le reliquat de tissu thyroïdien (55).

d) Précautions d'emploi

C'est un médicament comportant des risques radioactifs, soumis à réglementation. Il y a notamment un **risque de contamination de l'entourage** du patient, dû à l'irradiation externe ou à la contamination par les urines, les vomissements et les expectorations.

Pour prévenir **l'inflammation des glandes salivaires**, le patient doit **prendre des sucreries ou boissons à base d'acide citrique pour favoriser la sécrétion de salive.**

Le sodium contenu dans chaque gélule (environ 140mg) doit être pris en compte chez les patients hypertendus ou suivant un régime hyposodé.

Son utilisation est contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitante. Un test de grossesse préalable et une contraception efficace sont requis avant la mise en place du traitement et la contraception doit se poursuivre jusqu'à 4 mois après l'administration de l'iode ¹³¹.

Il convient de vérifier l'absence d'interaction médicamenteuse avant l'administration de l'iode radioactif.

Un régime pauvre en iode doit être respecté avant le début du traitement.

Pour le patient hyperthyroïdien, le traitement substitutif à l'iode doit être arrêté une semaine avant (55).

e) Effets indésirables

Parmi les effets indésirables de l'iode 131, on trouve :

- Des nausées ou vomissements, une hypersensibilité, une inflammation des glandes salivaires (sialadénite), une agueusie, une hypothyroïdie définitive, une cytopénie, syndrome pseudo-grippal, une insuffisance ovarienne, insuffisance gonadique chez l'homme, syndrome sec, trouble de l'odorat ;
- Dans le cas de traitements à fortes doses : un risque majoré de cancer de la vessie et de leucémie (55).

f) Interactions médicamenteuses

L'iode 131 est susceptible d'interagir avec de nombreuses classes de médicaments. Il est donc indispensable d'interroger le patient sur ses traitements en cours ou récent (55).

Catégories principales	Temps d'arrêt nécessaire avant la prise d'iode 131
Antithyroïdiens de synthèse	Arrêt 2 à 7 jours avant et reprise plusieurs jours après
Salicylés, corticoïdes, antihistaminiques, antiparasitaires, pénicillines, sulfamides	7 jours
Préparations vitaminées et fluidifiants bronchiques contenant de l'iode	2 semaines
Produits de substitution hormonale à visée thyroïdienne	T3 : 7 à 14 jours T4 : 4 à 6 semaines
Benzodiazépines et lithium	4 semaines
Amiodarone	3 à 6 mois
Produits de contraste iodés hydrosolubles	6 à 8 semaines
Produits de contraste iodés liposolubles	Jusqu'à 6 mois
Produits iodés pour application locale	1 à 9 mois

Tableau 16 : Interaction de certaines classes de médicaments avec l'iode 131 (53,55)

g) Contre-indications

Les contre-indications à l'utilisation de l'iode 131 sont :

- Une hypersensibilité à l'un des composants ;
- Une grossesse ou un allaitement en cours ;
- Une ophtalmopathie basedowienne évolutive ou grave ;
- Un nodule suspect ;
- Une dysphagie, une sténose de l'œsophage, une gastrite ou une lésion gastrique érosive ;
- Un ulcère gastroduodéal évolutif, une constipation chronique, une hypersensibilité aux gélatines (55).

C. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical de la maladie de Basedow consiste en une thyroïdectomie.

C'est une thérapeutique radicale qui permet d'obtenir la guérison. La thyroïdectomie peut être totale ou partielle.

D'autres étiologies thyroïdiennes sont traitées par lobectomie (adénome toxique) ou énucléation après une courte préparation médicale.

Une préparation médicale par antithyroïdien de synthèse pendant 2 ou 3 mois est nécessaire afin d'atteindre l'euthyroïdie avant le traitement chirurgical. Cette préparation permet d'éviter une crise toxique post-opératoire.

Un traitement substitutif par levothyroxine doit être mis en place pour palier l'hypothyroïdie définitive obtenue après l'ablation totale de la glande.

L'opération chirurgicale est réalisée par un chirurgien spécialisé. Le patient doit être informé avant l'intervention, du **faible risque de lésion des glandes parathyroïdes et du nerf récurrent** (nerf moteur des cordes vocales). Les complications les plus fréquentes sont **l'hypoparathyroïdie et la paralysie récurrentielle, transitoires ou définitives.** Elles dépendent du type d'ablation et de l'expérience du chirurgien.

La mortalité au cours de l'opération est comprise entre 1 cas pour 10 000 et 5 pour un million (1,13,49).

D. Cas de la femme enceinte

L'équilibre thyroïdien de la femme enceinte est modifié par les changements métaboliques et hormonaux qui accompagnent la grossesse. **L'hormone chorionique gonadotrope (hCG) sécrétée au cours de la grossesse à un effet stimulant sur la thyroïde en raison d'une analogie structurelle avec la TSH. Cette activité thyrotrope de l'hCG est également responsable d'une diminution de la concentration sérique de TSH souvent constatée au premier trimestre de la grossesse.**

Certaines dysfonctions thyroïdiennes peuvent augmenter le risque de fausses couches spontanées. Une étude a montré l'association entre auto-immunité thyroïdienne (anticorps anti-TPO) et la survenue de fausses couches spontanées à répétition.

Une hypothyroïdie mal contrôlée chez la femme enceinte peut avoir des conséquences délétères pour le fœtus, en particulier pour son développement neurologique, entraîner une augmentation du **risque de prématurité, de détresse respiratoire** ainsi qu'une **diminution du poids de naissance.** Cela expose aussi la mère à des risques de **fausses couches spontanées** du premier trimestre, **d'hypertension artérielle gravidique** et **d'hémorragies du post-partum.**

A noter que la HAS et la SFE recommandaient en 2007 le dépistage de l'hypothyroïdie fruste chez la femme enceinte à risque en se référant au dosage de la TSH. 1 à 3% des grossesses s'accompagnent d'un syndrome d'hyperthyroïdie gestationnelle transitoire.

De même, chez une **femme enceinte atteinte de maladie de Basedow,** une hyperthyroïdie mal contrôlée expose la mère à un **risque accru de prééclampsie et d'insuffisance cardiaque.** Cela expose aussi l'enfant à naître à un risque accru de **retard de croissance intra-utérin, de mort fœtale et de prématurité.**

L'évaluation de la fonction thyroïdienne pourrait présenter un intérêt pendant la période pré-conceptionnelle et durant le déroulé de la grossesse notamment en définissant les valeurs seuils de la concentration sanguine de la TSH pour une surveillance adéquate de l'homéostasie thyroïdienne, et ce en absence de toute pathologie thyroïdienne (anticorps anti-TPO négatifs) et selon des apports iodés optimaux. Cette évaluation semblerait pertinente en particulier en cas d'antécédents thyroïdiens, de contexte familial de maladies auto-immunes ou de maladies thyroïdiennes (1).

Une grossesse rend difficile le traitement de la maladie de Basedow :

- **L'iode 131 est contre-indiqué** chez la femme enceinte ;
- Les **auto-anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH peuvent traverser la barrière foeto-placentaire et entraîner une hyperthyroïdie fœtale ou néonatale** ;
- Le **THYROZOL®** et le **NEO-MERCAZOLE®** sont suspectés de provoquer des **malformations néonatales** notamment au niveau du cuir chevelu et de l'œsophage ;
- Le **PROPYLEX®** peut engendrer des **atteintes hépatiques sévères**.
- La thyrotoxicose augmente le **risque de fausse couche et d'accouchement prématuré** ;

La meilleure option envisageable chez une femme souhaitant avoir un enfant est d'avoir recours à une thyroïdectomie.

Si la patiente ne souhaite pas faire de chirurgie, le propylthiouracile sera utilisé durant le premier trimestre de grossesse. Le carbimazole ou le thiamazol sera utilisé lors du deuxième et troisième trimestre de grossesse. Le dosage sera ajusté pour traiter l'hyperthyroïdie sans passer par une hypothyroïdie.

Un endocrinologue et un obstétricien spécialisé doivent suivre la femme enceinte tout au long de la grossesse. On recherchera notamment à l'échographie, la présence ou non d'un goitre chez le fœtus signe d'une hyperthyroïdie (49).

E. Autres thérapeutiques alternatives de la maladie de Basedow

Quelques plantes utilisées en phytothérapie :

Dans le traitement des hyperthyroïdies, on peut utiliser :

- **La lycope** : elle bloquerait la production de T4 ;

Dans le traitement des hypothyroïdies, on peut utiliser :

- **Le fucus** : c'est une algue source d'iode et de minéraux ;
- **L'avoine** : riche en oligoéléments et minéraux (fer, manganèse, zinc ...) (59)
- **Le romarin** : stimule la production d'hormones thyroïdiennes et augmente l'activité de la T3 ;
- **Le bacopa** : stimule la synthèse et la libération de T4 (60).

Quelques souches homéopathiques :

A prendre à distance des repas :

- **Thyroïdea ou thyroïdinum** : Il est d'origine animale. Il peut être utilisé dans le cas d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie. Dans le cas d'une hyperthyroïdie, prendre 3 granules 3 fois par jour de thyroïdea 15CH. Dans le cas d'une hypothyroïdie, prendre 3 granules 3 fois par jour de thyroïdea 4CH ou 5CH ;
- **Hypothalamus 7CH** et **TSH 7CH**. Ils sont d'origine animale. Ils sont utilisés dans le cas de la maladie de Basedow. Prendre 5 granules 2 fois par jour (67) ;
- **Iodum 9CH**. Il est d'origine minérale. Il est utilisé pour traiter l'hyperthyroïdie et les palpitations : 3 granules 3 fois par jour ;
- **Hedera Helix 5CH** : Il est issu du lierre grimpant. Il est utilisé en traitement des angoisses chez le patient hyperthyroïdien : 3 granules 3 fois par jour ;
- **Fucus vesiculosus** : Il est issu d'une algue. Il est utilisé pour traiter l'hypothyroïdie et le surpoids : il limite l'appétit, améliore le métabolisme et facilite l'élimination des graisses : 1 dose 15CH par semaine ;
- **Iodargyrite 4CH** : Il est d'origine minérale. Il est utilisé pour traiter une hypothyroïdie avec prise de poids : 3 granules 3 fois par jour (61).

Quelques huiles essentielles utilisées en aromathérapie :

Dans le **traitement de l'hyperthyroïdie**, on peut utiliser un mélange de :

- **L'huile essentielle de myrrhe** : 60 gouttes
- **L'huile essentielle de marjolaine à coquille** : 60 gouttes
- **L'huile essentielle de cumin des prés** : 60 gouttes

Par voie orale : Avant le repas, 2 gouttes de la préparation, 3 fois par jour sur un comprimé neutre 5 jours par semaine.

Dans le **traitement de l'hypothyroïdie**, on peut utiliser un mélange de :

- **L'huile essentielle de myrte verte** : 60 gouttes
- **L'huile essentielle de clou de girofle** : 30 gouttes

Par voie orale : 2 gouttes de la préparation, 3 fois par jour sur un comprimé neutre 5 jours par mois maximum. Cette préparation doit être prise en complément du traitement médicamenteux et uniquement lors de symptômes de l'hypothyroïdie (62).

VIII/ Conseils aux patients à l'officine

1. Pour un patient au comptoir qui n'est pas malade ou dont la maladie n'est pas connue, on peut :

- Lui expliquer comment **reconnaitre les symptômes d'un dysfonctionnement thyroïdien** (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie) : une perte de poids associée à une augmentation de l'appétit ou une prise de poids importante sans augmentation de la ration alimentaire, des diarrhées, une nervosité, un goitre, une thermophobie ... Ces signes ne sont pas forcément spécifiques mais peuvent être liés à une dysthyroïdie ;
- Lui expliquer quels sont **les facteurs à risque** : caractère héréditaire, choc psychoaffectif, une atteinte de l'organe, la présence d'une ou plusieurs maladies auto-immunes ...
- Lui recommander de **faire doser sa TSH** lors d'une prochaine prise de sang afin de vérifier qu'elle se situe dans les valeurs normales ;
- Lui **proposer un autotest de dépistage** en présence de symptômes évocateurs d'une hypothyroïdie.

AUTO-TEST EN PHARMACIE : exemple du MyTest[®] Thyroïde



Figure 48 : MyTest[®] Thyroïde Mylan (63)

Des kits, faciles d'utilisation permettant de réaliser des autotests sont vendus librement en pharmacie. De nombreux autotests existent (VIH, thyroïde, prostate, cannabis...). **Le test peut être effectué seul à la maison et ne nécessite pas de connaissances ou compétences médicales spécifiques.**

Le MyTest[®] Thyroïde, conçu par le laboratoire Mylan est utilisé pour le dépistage d'une hypothyroïdie chez l'adulte à partir d'une simple goutte de sang. La sensibilité de ce test est de 5 mUI. Ce test ne permet pas de dépister une hyperthyroïdie.

Contenu de la boîte :

- 1 sachet protecteur en aluminium qui contient la cassette, une pipette en plastique et un sachet dessicant ;
- 1 flacon diluant compte-gouttes ;
- 2 autopiqueurs stériles ;
- Un tampon d'alcool 70° ;
- Une notice d'utilisation.

Protocole :

- Le patient doit se laver les mains en utilisant une solution savonneuse et se rincer à l'eau claire ; ne pas utiliser de solution alcoolique ;
- Ouvrir le sachet contenant la cassette et la pipette puis prendre un autopiqueur et retirer le capuchon ;
- Piquer le bout du doigt avec l'autopiqueur et masser le doigt afin de libérer une goutte de sang ;
- Prélever la goutte de sang par contact avec la pipette jusqu'au trait ;
- Mettre la goutte de sang sur la partie ronde de la cassette en appuyant sur la pipette ;
- Ajouter 5 gouttes de solution par-dessus ;

Résultat :

Il est obtenu au bout de 10 minutes. Il y a 3 possibilités :

- 1 bande rouge au niveau du contrôle « C » : le test est négatif ;
- 1 bande rouge au niveau du contrôle « C » et une bande rouge au niveau du « T » : le test est positif ;
- Aucune bande rouge : le test n'a pas fonctionné (63)

Certaines populations à risque peuvent être concernées par cet autotest, notamment les personnes ayant :

- Un **antécédent personnel ou familial de pathologie auto-immune** ;
- Un **antécédent ou une pathologie thyroïdienne : thyroïdites ...** ;
- Un **antécédent de chirurgie ou d'irradiation thyroïdienne ou cervicale** ;
- Un **traitement à effet thyroïdien potentiel** (amiodarone, lithium, ...) ;
- Un **goitre ou des signes cliniques évocateurs** : asthénie, prise de poids, douleurs musculaires, anxiété ...

Le pharmacien doit rester disponible pour apporter son aide et ses conseils, avant et après l'achat du test. Il orientera si nécessaire, le patient vers son médecin généraliste.

La **fiabilité du test dépend de nombreux paramètres** (degré d'hypothyroïdie, taux de TSH, bonne utilisation par le patient ...) **et ne permet donc pas de poser un diagnostic mais d'orienter le patient. En cas de résultat positif, il est important de faire confirmer le diagnostic en laboratoire de biologie médicale (64).**

2. Pour un patient atteint d'hyperthyroïdie :

Le patient doit connaître le mécanisme de l'hyperthyroïdie pour prendre conscience de l'importance de son traitement et la surveillance qu'il doit faire. Il doit connaître les risques et les signes d'alerte, notamment lors de la prise d'ATS (fièvre, infection ORL...). En cas de signes d'agranulocytose ou de neutropénie, le traitement doit être arrêté immédiatement, le patient doit consulter son médecin en urgence et réaliser une NFS.

L'hyperthyroïdie provoque des symptômes physiques (amaigrissement, thermophobie...) et psychiques qui disparaîtront avec le traitement. Il doit également savoir qu'une récurrence est possible après le traitement par ATS.

La femme en âge de procréer devra suivre une contraception efficace afin d'éviter une grossesse à risque. En cas de projet de grossesse, la femme enceinte doit se rapprocher de son médecin pour évaluer les différentes options possibles.

Dans le cas du patient hyperthyroïdien, il est important d'**essayer de trouver la cause de la maladie** et d'essayer de la traiter. Dans le cas d'un stress psycho-affectif, une consultation chez un psychologue pourrait aider à traiter cette cause. Chercher la **présence de facteurs environnementaux pouvant influencer sur la maladie** : le tabac par exemple (45).

L'arrêt du tabac est indispensable chez le malade Basedowien fumeur car c'est un facteur d'aggravation de la maladie. Le **pharmacien joue un rôle de conseil et d'accompagnement.** Il peut proposer au patient des substituts nicotiques (patch, gommes...) et des flyers d'aide à l'arrêt du tabac. Il peut également l'orienter vers son médecin pour obtenir une ordonnance.

Des benzodiazépines pour traiter l'anxiété ou les troubles du sommeil et des antalgiques pour pallier les douleurs musculaires peuvent être prescrits en complément par un médecin.

3. Pour un patient atteint d'hypothyroïdie

Chez le patient hypothyroïdien, traité par hormones substitutives : rappeler l'importance de **prendre le traitement tous les jours, le matin à jeun, à la même heure, une demi-heure à une heure avant le petit déjeuner.**

Le traitement doit être suivi à la lettre même en cas d'amélioration ou de disparition des symptômes : **le patient ne doit pas interrompre le traitement** sans avis médical.

Le pharmacien doit expliquer à son patient, les signes d'hyperthyroïdie qui peuvent survenir en cas de surdosage. En cas de surdosage, le traitement sera temporairement arrêté et le patient doit consulter son médecin rapidement.

Chaque année, le malade doit effectuer un bilan sanguin pour vérifier que le dosage d'hormones thyroïdiennes soit bien adapté. Le patient doit informer son médecin en cas de survenue de signes d'hypothyroïdie même si les bilans sanguins sont normaux.

Les **aliments ou boissons qui contiennent du café ou du soja diminuent l'absorption des hormones substitutives.** Le patient doit veiller à avoir une alimentation saine et équilibrée afin d'avoir un apport suffisant d'iode, sélénium et zinc. **Éviter la consommation d'aliments riches en iode** (algues par exemple).

Le pharmacien peut proposer à son patient dysthyroïdien, un entretien pharmaceutique.

Il a lieu dans l'officine, dans un espace de confidentialité. Le patient est seul avec le pharmacien.

Il peut se faire avec ou sans rendez-vous pendant une durée déterminée.

L'entretien pharmaceutique permet :

- **D'améliorer l'adhésion du patient au traitement ;**
- **De répondre aux interrogations du patient sur sa maladie ou ses traitements ;**
- **De prévenir ou repérer d'éventuels effets indésirables du traitement ;**
- **De repérer des signes témoignant d'un mauvais contrôle de la maladie ;**
- **De prodiguer des conseils pour améliorer sa vie quotidienne ;**
- ...

Le patient hypothyroïdien ou hyperthyroïdien peut également chercher des informations sur sa maladie sur internet. Il existe notamment :

- Des sites internet spécialisés :

Exemple du **site de la Société Française d'Endocrinologie**. Ce site comporte beaucoup d'informations sur la thyroïde et les dysfonctions thyroïdiennes. Un onglet « patient » est présent. Toutefois, les informations contenues sur le site sont susceptibles de ne pas être comprises par tous (langage scientifique).

- Des forums :

Sur internet, on trouve également des **forums spécialisés sur les maladies thyroïdiennes**, notamment « **vivre sans thyroïde** ». Ce site créé par une **association de patients** regroupe des informations, un forum et un *chat* destinés aux patients atteints de dysthyroïdies. Les patients peuvent **poser des questions et interagir avec d'autres membres**. Attention toutefois car les informations fournies par les autres utilisateurs ne sont pas toujours exactes et le conseil d'un professionnel de santé reste indispensable.

The screenshot shows the homepage of the 'Vivre sans thyroïde' forum. The header is dark blue with the site name 'Vivre sans thyroïde' in white and pink. Below the header, there is a navigation bar with links for Home, FAQ, Calendrier, Forums, Chat, Utilisateurs, Liens, Profil, and Connexion. A central banner in red and white reads 'Bien sûr, nos conseils ne pourront en aucun cas remplacer l'avis d'un médecin !'. Below this, there is a 'BIENVENUE sur notre site !' section with a list of bullet points: 'une association de patients (loi 1901), reconnue d'intérêt général.', 'Nous œuvrons pour défendre au mieux les intérêts des patients atteints de dysfonctionnements thyroïdiens, et pour une meilleure connaissance et prise en charge des maladies thyroïdiennes - voir les objectifs de l'association', and 'L'association gère notamment un forum de discussion et d'entraide, pour permettre aux patients de trouver des informations, du soutien et des échanges d'expérience : Forum de discussion'. There is a 's'inscrire' button and a 'Première visite ?' section. The sidebar on the left contains a menu with categories like 'Charte', 'FAQ / Glossaire', and 'Index du Forum'. On the right, there are logos for HON/CODE and Alliance maladies rares.

Figure 49 : Illustration du forum « vivre sans thyroïde » (65)

- Des applications mobiles

Exemple de l'application mobile : E-Thyroïde

Conçue par une **association de patients « vivre sans thyroïde »** et développée avec le soutien des laboratoires Bayer. Il s'agit d'une application gratuite disponible chez Apple et Android. Cette application regroupe plusieurs fonctions :

- Une **fonction « informations »** sur la thyroïde, les traitements, les examens ;
- Une **fonction « conseils »** pour avoir des conseils sur sa qualité de vie : alimentation, sommeil, libido ;
- Une **fonction « note des résultats »** pour saisir ses derniers bilans ;
- Une **fonction « journal »** pour évaluer son état de santé ;
- Une **fonction « contacts »** pour répertorier les numéros utiles en lien avec la maladie.

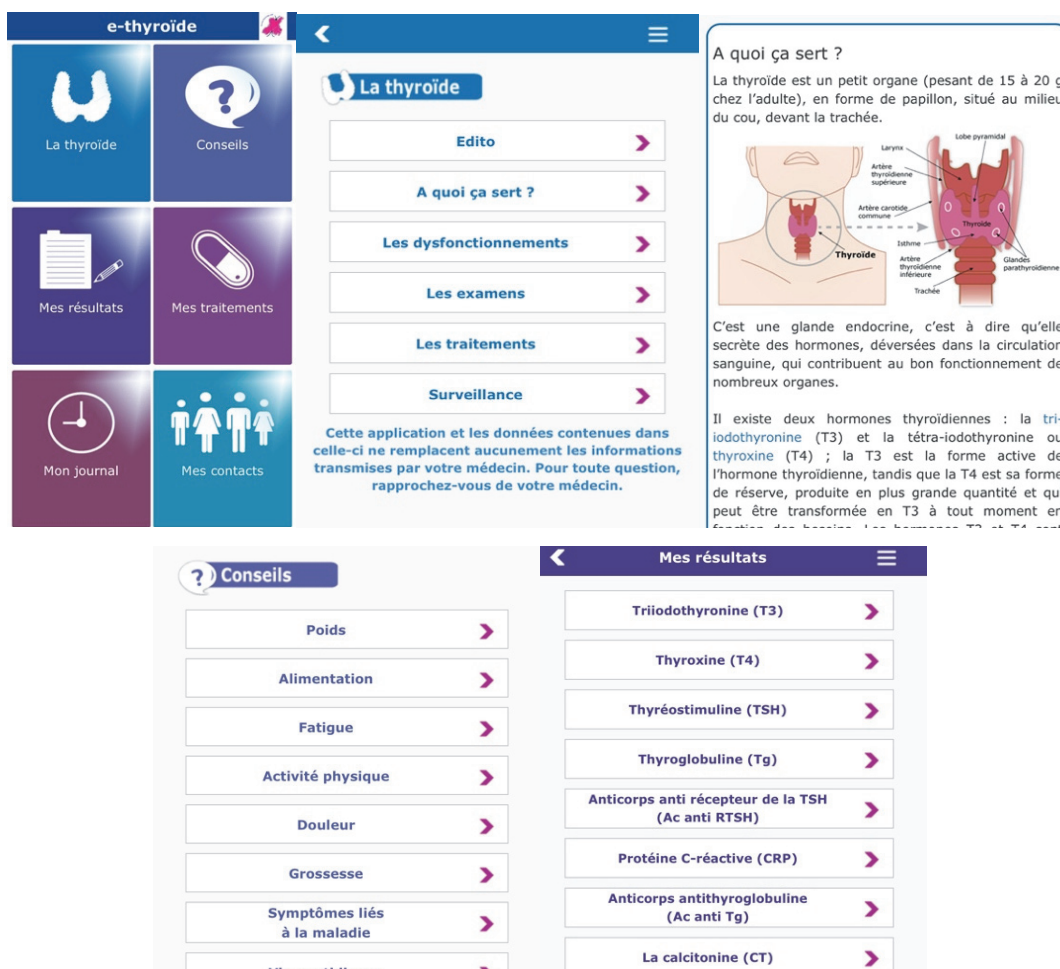


Figure 50 : Application E-Thyroïde

Quelques questions-réponses à l'officine :

QUESTIONS	REponses
<p>Qu'est-ce qu'une hypothyroïdie / hyperthyroïdie ?</p>	<p>Hypothyroïdie = production insuffisante d'hormones par la thyroïde. Hyperthyroïdie = production excessive d'hormones par la thyroïde.</p>
<p>Quels sont les signes d'une hyperthyroïdie ?</p>	<p>Perte de poids avec amaigrissement rapide malgré un besoin excessif de manger Fatigue musculaire avec perte musculaire et baisse de la force musculaire Thermophobie, soif excessive Tachycardie, élévation de la pression artérielle, accélération du transit intestinal Tremblement des extrémités, nervosité excessive, fatigue générale, troubles du sommeil.</p>
<p>Quels sont les signes d'une hypothyroïdie ?</p>	<p>Asthénie, somnolence, hypothermie, constipation, bradycardie, prise de poids modérée associée ou non à une perte d'appétit, constipation, diminution de la sensation de soif, amnésie, dépression, pâleur de la peau, myxœdème cutanéomuqueux, raideur musculaire, crampes, myalgie.</p>
<p>Quand faire un dépistage ?</p>	<p>Présence de signes cliniques évocateurs d'une dysthyroïdie, de projet de grossesse ou de situations à risque (personnes âgées, trisomie, Turner ...)</p>
<p>Comment dépiste-t-on une dysthyroïdie ?</p>	<p>Prise de sang = Dosage biologique de la TSH et des hormones thyroïdiennes T3 et T4</p>

Quels sont les risques d'aggravation d'une hyperthyroïdie ?	Les 3 risques principaux : complications cardiaques, la crise aiguë thyrotoxique et l'ostéoporose.
Vers quel(s) professionnel(s) de santé se diriger après un diagnostic de dysthyroïdie ?	Son médecin généraliste pour un adressage vers un endocrinologue.
Quelles sont les sources principales d'iode ?	Le sel, les produits issus de la mer et les produits laitiers. Mais aussi certains médicaments (amiodarone, lithium, bétadine...).
Qu'est-ce qu'une maladie auto-immune ?	Dérèglement du système immunitaire qui s'attaque aux cellules du corps, reconnues comme étrangères.
Comment se fait l'instauration d'un traitement par hormones substitutives ?	Instauration progressivement par palier. Commencer par 25 µg et augmenter le dosage par palier de 25µg tous les 7 à 15 jours jusqu'à obtention de l'euthyroïdie.
Comment bien prendre son LEVOTHYROX® ?	Prise le matin à jeun environ 30 à 60 minutes avant le petit déjeuner. Le comprimé doit être pris à la même heure chaque jour. Avaler tel quel.
Qu'est-ce qu'un médicament à marge thérapeutique étroite (MTE) ?	La dose permettant d'obtenir l'effet thérapeutique (ici l'euthyroïdie) est très proche de la dose toxique. Un sous dosage étant responsable d'une hypothyroïdie et un surdosage provoquant une hyperthyroïdie. Dans les cas des médicaments MTE, le patient peut refuser la substitution.
Quels sont les trois principaux signes cliniques d'une maladie de Basedow ?	3 signes cliniques pathognomoniques : les signes de thyrotoxicose, le goitre et l'orbitopathie Basedowienne. Ces signes ne sont pas toujours présents chez les malades.

<p>Quels médicaments sont utilisés pour traiter cette maladie ?</p>	<p>Les antithyroïdiens de synthèse sont utilisés pour traiter les hyperthyroïdies. Un bêtabloquant non cardio-sélectif peut être associé en cas de manifestations cardiaques de l'hyperthyroïdie. Un traitement par hormones thyroïdiennes peut être associé.</p>
<p>J'ai une maladie de Basedow et j'ai un projet de grossesse, que faire ?</p>	<p>Le propylthiouracile peut être utilisé au 1^{er} trimestre de la grossesse. Au 2^e et 3^e trimestre, on utilise le carbimazole ou le thiamazol. Le dosage doit être parfaitement ajusté pour ne pas créer d'hypothyroïdie. Le traitement radio-isotopique est contre-indiqué. La chirurgie peut être envisagée. Le suivi par un endocrinologue et un obstétricien spécialisé est indispensable.</p>
<p>Que faire en cas de récurrence ?</p>	<p>En cas de récurrence et en l'absence de contre-indication, le patient pourra suivre un traitement radio-isotopique à l'iode 131 ou subir une thyroïdectomie.</p>
<p>Qu'est-ce que le traitement radio-isotopique ?</p>	<p>Administration d'une gélule d'iode 131 (radioactif) à l'hôpital dans un service de médecine nucléaire. L'iode radioactif prend la place de l'iode naturel et détruit progressivement les cellules thyroïdiennes. Un isolement du patient est nécessaire.</p>
<p>Dans quels cas réaliser une thyroïdectomie ?</p>	<p>Basedow : Goitre important, récurrence ou chez une femme ayant un projet de grossesse. Cancers thyroïdiens.</p>
<p>Quels sont les risques et conséquences d'une thyroïdectomie ?</p>	<p>Atteinte des glandes parathyroïdes (hypoparathyroïdie) et du nerf récurrent. La conséquence de la thyroïdectomie est une hypothyroïdie définitive.</p>

Quels sont les risques d'un traitement par ATS ? Quels sont les signes d'alerte ?	Risque d'agranulocytose ou de neutropénie. Ils surviennent en début ou à la reprise du traitement. Les signes qui doivent alerter sont : fièvre, fatigue, infection ORL
J'ai une maladie de Basedow, mon enfant pourrait-il hériter de la maladie ?	Oui c'est possible car parmi les facteurs de risque de développer la maladie, on trouve les antécédents familiaux.
Quels sont les aliments à éviter en cas de goitre ?	Les légumes de la famille des choux (choux verts, choux fleurs, brocolis ...), les patates douces, les cacahouètes. Ce sont des aliments dits goitrogènes.
Quelles souches homéopathiques peut-on utiliser en cas de maladie de Basedow ?	Thyroidea 15CH Iodum 9CH Hedera Helix 5CH
Quelles huiles essentielles peut-on utiliser en cas de maladie de Basedow ?	Mélange d'huiles essentielles à part égales : huile essentielle de myrrhe + huile essentielle de marjolaine à coquille + huile essentielle de cumin des prés. 2 gouttes, 3 fois par jour, 5 jours par semaine sur un comprimé neutre.
Quelle plante peut-on utiliser en cas de maladie de Basedow ?	La lycoper, elle permettrait de bloquer la production de T4.

Tableau 17 : Questions et réponses à l'officine

CONCLUSION

Nous avons traité dans cette thèse la physiologie du plus grand organe endocrine du corps humain : la thyroïde. Cet organe assure la production d'hormones thyroïdiennes essentielles au développement du fœtus et au fonctionnement de l'organisme tout à au long de la vie de l'individu. Elles agissent sur différents systèmes et organes, notamment le système cardiovasculaire, le système musculaire et le système osseux.

L'excès ou le déficit d'hormones thyroïdiennes entraîne des dysfonctions thyroïdiennes. D'ailleurs, il existe un grand nombre de pathologies thyroïdiennes. Les causes de ces pathologies sont diverses et variées. Parmi les pathologies, on retrouve notamment les dysthyroïdies prenant la forme d'hypothyroïdies ou d'hyperthyroïdies, abordées dans cette thèse.

La maladie de Basedow est la cause principale d'hyperthyroïdie. Elle concerne majoritairement la femme jeune entre 20 et 40 ans. Son diagnostic repose sur la mesure de deux paramètres biologiques : la TSH et les hormones thyroïdiennes (T3 et T4). Le traitement consiste en la prise d'antithyroïdiens de synthèse (ATS) pendant plusieurs mois. Le risque majeur durant ce traitement est la survenue d'une agranulocytose mettant en jeu le pronostic vital. Un bêtabloquant pourra être associé en cas de manifestations cardiaques de l'hyperthyroïdie. Le risque de récurrence existe après le traitement. Un traitement radio isotopique par iode radioactif à l'hôpital est envisageable en cas de récurrence après vérification de l'absence de contre-indication. Une thyroïdectomie pourra être proposée selon les cas : femmes souhaitant une grossesse, goitre important... La chirurgie nécessite une préparation du patient et il doit être informé des risques liés à l'opération. La thyroïdectomie entraîne une hypothyroïdie définitive qui nécessite un traitement par levothyroxine à vie.

Dans tous les cas (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie), le suivi des patients par un professionnel de santé est indispensable. Le dosage des hormones thyroïdiennes doit être régulier afin d'ajuster si besoin le traitement. Le patient doit connaître sa maladie, son traitement, les signaux d'alerte pour assurer sa prise en charge globale. Il peut également se rapprocher d'associations de patients si besoin.

D'autres pathologies non traitées dans cette étude notamment les cancers thyroïdiens représentent également une part importante des maladies thyroïdiennes. Une prise en charge spécialisée avec un oncologue et un endocrinologue est nécessaire dans ce cas.

Le pharmacien joue un rôle majeur en santé publique. Il reste l'acteur de premier recours du fait de sa proximité et de sa disponibilité pour aider, orienter et conseiller le patient. Il est capable de reconnaître les signes évocateurs d'une dysfonction thyroïdienne. Pour assurer sa mission, le pharmacien doit sans cesse mettre à jour ses connaissances sur les pathologies et les médicaments. Le pharmacien doit être capable de coopérer avec les autres professionnels de santé (médecin généraliste, médecin spécialiste) pour assurer une prise en charge globale et multidisciplinaire du patient.

Bibliographie

1. Jessica L. Prise en charge des dysthyroïdies chez l'adulte. 2020 ;18.
2. Espiard S, Vlaeminck-Guillem V. Structure et physiologie de la thyroïde. :17.
3. Thompson M, Ting B. Thyroxine - Molecule of the Month April 2020 [Archived version]. 2020;506384 Bytes.
4. Image illustrant les différentes parties de la thyroïde et sa localisation [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio13/site/html/1_2.html
5. Palpation de la thyroïde [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio13/site/html/1_6.html
6. histo2an23-thyroïde.pdf [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/histo2an23-thyroïde.pdf>
7. Glandes Endocrines page 7 [Internet]. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: http://audilab.bmed.mcgill.ca/HA/html/endoc_7_F.html
8. Elsevier. Siège de la glande thyroïde et structures voisines [Internet]. Elsevier Connect. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/ifsinfirmier/siege-de-la-glande-thyroïde-et-structures-voisines>
9. Wémeau J-L. Les maladies de la thyroïde. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2010.
10. Physiologie de la thyroïde [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_th_ph.html
11. Thyrotropin receptor - Alchetron, The Free Social Encyclopedia [Internet]. Alchetron.com. 2017 [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://alchetron.com/Thyrotropin-receptor>
12. Amiodarone et thyroïde [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-362/amiodarone-et-thyroïde>
13. Wémeau J-L, Vialettes B, Schlienger J-L, Rolling A-C. Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2014. (Pour le praticien).
14. Production des hormones thyroïdiennes par les follicules... [Internet]. ResearchGate. [cité 8 oct 2021]. Disponible sur : https://www.researchgate.net/figure/Production-des-hormones-thyroïdiennes-par-les-follicules-thyroïdiens-NIS-Sodium-Iodide_fig3_341985979

15. Structures of T4, T3, albumin, TTR, and TBG. (Left)... [Internet]. ResearchGate. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Structures-of-T4-T3-albumin-TTR-and-TBG-Left-Structures-of-T3-and-T4-Right-3D_fig1_335039901
16. Bank RPD. RCSB PDB - 2ROX: TRANSTHYRETIN (ALSO CALLED PREALBUMIN) COMPLEX WITH THYROXINE (T4) [Internet]. [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.rcsb.org/structure/2rox>
17. Cardiomyopathie amyloïde à transthyréline | Lecteur amélioré Elsevier [Internet]. [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0735109719347291?token=DA7728251E6F098090D7459B5F27FEB52815D8712309779EAD68BD7E3F22C0E7F85F36F9D68AB2A0F7BDCD74D1C50C9D&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211009093929>
18. Bank RPD. RCSB PDB - 1AO6: CRYSTAL STRUCTURE OF HUMAN SERUM ALBUMIN [Internet]. [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.rcsb.org/structure/1ao6>
19. Abb. 1 Jodothyronintransporter und intrazelluläre Effekte. T3 =... [Internet]. ResearchGate. [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Abb-1-Jodothyronintransporter-und-intrazellulaere-Effekte-T3-Trijodthyronin-T4_fig1_200054014
20. Peeters RP, Visser TJ. Metabolism of Thyroid Hormone. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., éditeurs. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285545/>
21. Deiodination - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/deiodination>
22. Organisation modulaire conservée dans la superfamille des... [Internet]. ResearchGate. [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Organisation-modulaire-conservee-dans-la-superfamille-des-recepteurs-nucleaires-Les_fig2_44257285
23. Thyroid hormone receptor-mediated transcription. T3 enters... [Internet]. ResearchGate. [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Thyroid-hormone-receptor-mediated-transcription-T3-enters-the-target-cell-through_fig1_324431008
24. Kouidhi S, Clerget-Froidevaux M-S. Integrating Thyroid Hormone Signaling in Hypothalamic Control of Metabolism: Crosstalk Between Nuclear Receptors. *Int J Mol Sci.* juill 2018;19(7):2017.
25. Landers K, Richard K. Traversing barriers – How thyroid hormones pass placental, blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers. *Mol Cell Endocrinol.* 15 déc 2017;458:22-8.

26. Chaîne respiratoire mitochondriale et protéine découplante.... [Internet]. ResearchGate. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Chaine-respiratoire-mitochondriale-et-proteine-decouplante-Loxydation-des-coenzymes_fig3_7183280
27. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Thyroid hormone regulation of hepatic lipid and carbohydrate metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 1 oct 2014;25(10):538-45.
28. La thermogenèse induite par le SNA et les hormones... [Internet]. ResearchGate. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/La-thermogenese-induite-par-le-SNA-et-les-hormones-thyroidiennes_fig8_279263822
29. aMolecular Endocrinology Group D of M and MRCCSC, bOral Growth and Development I of D, cDivision of Restorative Dental Sciences EDI, dDepartment of Civil and Environmental Engineering UCL, eThe Mellanby Centre for Bone Research D of HM, fDepartments of Physiology and Medicine DMS. Fig. 7. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 11 oct 2021 [cité 11 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.pnas.org/content/107/16/7604/F7>, <https://www.pnas.org/content/107/16/7604/F7>
30. Mastorci F, Sabatino L, Vassalle C, Pingitore A. Cardioprotection and Thyroid Hormones in the Clinical Setting of Heart Failure. *Front Endocrinol.* 2020;10:927.
31. SFEndocrino [Internet]. [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article.php?id=1021#1>
32. Les causes de l'hypothyroïdie [Internet]. VIDAL. [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/hypothyroidie/causes.html>
33. fiche_pertinence_hypothyroidie_vf.pdf [Internet]. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/fiche_pertinence_hypothyroidie_vf.pdf
34. hypothyroidies_frustes_-_recommandations_vf.pdf [Internet]. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/hypothyroidies_frustes_-_recommandations_vf.pdf
35. Différences entre les types d'hypothyroïdie [Internet]. inviTRA. [cité 5 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.invitra.fr/wp-content/uploads/2020/12/les-types-dhypothyroidie.png>
36. LEVOTHYROX 100 µg cp séc [Internet]. VIDAL. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/levothyrox-100-g-cp-sec-10078.html>
37. CYNOMEL 0,025 mg cp séc [Internet]. VIDAL. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/cynomel-0-025-mg-cp-sec-4697.html>
38. EUTHYRAL 100 µg/20 µg cp séc [Internet]. VIDAL. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/euthyral-100-g-20-g-cp-sec-202039.html>

39. Hypothyroïdie : causes, symptômes & traitements | Creapharma [Internet]. [cité 14 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/hypothyroidie.htm>
40. Bernard M-H, Wemeau J-L, Schlienger J-L. COMITE D'ORGANISATION. 2000;8.
41. SFEndocrino [Internet]. [cité 21 oct 2021]. Disponible sur : <http://sfendocrino.org/article/398/item-246-ndash-hyperthyroidie>
42. Hyperthyroïdie : symptômes & traitements | Creapharma [Internet]. [cité 14 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/hyperthyroidie.htm>
43. Hennen G, Bouchard P. Endocrinologie. Bruxelles : De Boeck Université; 2001. (Sciences médicales).
44. F. Borson-Chazot, H. Lasolle, S. Castellnou, J. Abeillon - du Payrat ; Hyperthyroidie. [Internet]. [cité 20 oct 2021]. Disponible sur : <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S115519412142891X>
45. Willem J-P. Les pathologies de la thyroïde : les comprendre, les traiter. 4e édition revue et augmentée. Paris : Éditions du Dauphin ; 2014.
46. leconimprim.pdf [Internet]. [cité 1 nov 2021]. Disponible sur : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/endoc/endoc/246/leconimprim.pdf>
47. Metrat S, Raingeard I, Bessis D, Renard E, Bringer J. Traitement efficace par rituximab d'un myxoédème pré-tibial sévère et résistant. Ann Endocrinol. oct 2014 ; 75(5-6):343.
48. Main et maladies endocriniennes - ScienceDirect [Internet]. [cité 1 nov 2021]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0755498213007082>
49. Gerson M, Bartès B, Smagala A. La thyroïde : 100 questions-réponses. Paris : Ellipses; 2017. (100 questions/réponses).
50. Item 192 Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement - Rhumatologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 23 oct 2021]. Disponible sur : <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/book/3-s2.0-B978229476975700013X#hl0001796>
51. Échographie de la thyroïde [Internet]. Riviera Imagerie Médicale. [cité 1 nov 2021]. Disponible sur : <https://www.riviera-imagerie.fr/page/echographie-de-la-thyroide/>
52. Proust-Lemoine DE, Ladsous DM. Dysthyroïdies du sujet âgé. :60.
53. Recommandations Hyperthyroïdie [Internet]. VIDAL. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/hyperthyroidie-1484.html>
54. Antithyroïdiens de synthèse [Internet]. [cité 21 oct 2021]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antithyroïdiens-de-synthese>

55. Vital Durand D, Le Jeune C, Dorosz P. Guide pratique des médicaments. Paris : Maloine; 2017. (Guides pratiques médicaux).
56. rapport_pertinence_hypothyroidie_vf.pdf [Internet]. [cité 28 nov 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/rapport_pertinence_hypothyroidie_vf.pdf
57. La polémique sur le Levothyrox expliquée en six points [Internet]. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur : https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2017/09/07/pourquoi-le-medicament-levothyrox-fait-il-polemique_5182477_4355770.html
58. Actualité - Levothyrox et médicaments à base de lévothyroxine : Rapport final de l'étude de pharmaco-épidémiologie à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) - ANSM [Internet]. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/levothyrox-et-medicaments-a-base-de-levothyroxine-rapport-final-de-letude-de-pharmaco-epidemiologie-a-partir-des-donnees-du-systeme-national-des-donnees-de-sante-snds>
59. Trois plantes pour réguler la thyroïde [Internet]. Santé Magazine. 2016 [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.santemagazine.fr/medecines-alternatives/approches-naturelles/phytotherapie/trois-plantes-pour-reguler-la-thyroide-171522>
60. Veroli P. Thyroïde: les solutions naturelles. Vergèze: Thierry Souccar éditions; 2016. (Nature et vitamines).
61. Thyroïde est conseillé pour les problèmes thyroïdiens ou une hyperthyroïdie. [Internet]. PHG. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacie-homeopathie-generale.fr/tubes-doses-homeopathie/3829-thyroïde-hypothyroïdie-hyperthyroïdie.html>
62. Couic Marinier F. TA. Le guide terre vivante des huiles essentielles. 2017. 409 p.
63. MyTest Thyroïde 1 kit [Internet]. Pharma GDD. [cité 30 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.pharma-gdd.com/fr/myt-est-thyroïde-kit>
64. Rapport_autotests_TROD_VF9_2018.03.22.pdf [Internet]. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_autotests_TROD_VF9_2018.03.22.pdf
65. « Vivre sans thyroïde » - Forum de discussion [Internet]. [cité 30 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.forum-thyroïde.net/>
66. Diagnostic et surveillance de l'hyperthyroïdie de l'adulte. Février 2000. Agence Nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/hyperthyrap.pdf>
67. TSH granules Boiron – Tube 4 g [cité 25 nov 2021]. Disponible sur : https://www.pharmashopi.com/tsh-granules-boiron-tube-xml-560_27432_27450-188040.html

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ 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 respecter le secret professionnel.**
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

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

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.