



HAL
open science

Thyroïde et vieillissement

Karim Aboughalem

► **To cite this version:**

| Karim Aboughalem. Thyroïde et vieillissement. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04238746

HAL Id: dumas-04238746

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04238746v1>

Submitted on 12 Oct 2023

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 - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

« Thyroïde et vieillissement »

Thèse

présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier en vue d'obtenir
le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Mr Aboughalem Karim

soutenue le 31 août 2023

Président : Pr. Eric RAYNAUD de MAUVERGER

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Université et CHU de Montpellier

Assesseurs : Dr. Olivia Amielh
Docteur en Pharmacie

Dr. Sami Razzak
Docteur en Pharmacie

Président : Pr. Eric RAYNAUD de MAUVERGER
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Université et CHU de Montpellier

Asseseurs : Dr. Olivia Amielh
Docteur en Pharmacie

Dr. sami Razzak
Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

A ma famille :

Je tiens à remercier tout d'abord mes parents et mon frère, qui m'ont soutenu durant ces longues années. Merci pour votre patience et vos encouragements, j'espère que je vous ai rendu fières.

Merci à toute ma famille pour le soutien apporté.

A mes amis :

Je souhaitais également remercier tous mes amis pour ces moments passés à vos côtés qui ont rendu ces années belles et mémorables; j'aimerais donc tout particulièrement remercier la team laazziz et les autres tout en particulier Pierre-louis, Omar, Yamann, Fred etc... pour toutes ces années passées ensemble. Je ne pourrais pas tous vous citer mais chacun d'entre vous a été un soutien pour moi.

A Mr Eric Raynaud de Mauverger : *président du Jury et directeur de thèse*

Je souhaite vous exprimer ma gratitude pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse et président du jury.

A mes professeurs :

Qui m'ont appris ma discipline avec passion et sens du partage

A mes collègues :

Je souhaite remercier les membres de l'équipe de la pharmacie Odysseum, pour leur confiance et leur soutien au quotidien depuis quelques années déjà. Et merci au titulaire Mr Herve Jerome pour sa confiance accordée et sa fidélité.

A Mme Amielh Olivia : *jury de thèse*

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'être d'un soutien sans faille au sein de la pharmacie.

A Mr Razzak Sami : *jury de thèse*

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, que de souvenirs avec toi aussi et toute ta team.

TABLE DES MATIERES

Introduction	8
<u>I/ La glande thyroïde</u>	9
A/ Anatomie de la thyroïde	9
a. Morphologie	9
b. Histologie	13
B/ Physiologie de la thyroïde	14
a. Molécules mises en jeu dans la synthèse	14
b. Synthèse des hormones thyroïdiennes	16
c. Sécrétion des hormones thyroïdiennes	18
d. Transport des hormones thyroïdiennes	19
e. Métabolisme	19
f. Catabolisme	20
g. Régulation hormonale	20
h. Régulation par l'iode	23
C/ hypophyse	24
<u>II/ Pathologies thyroïdiennes</u>	25
A/ Epidemiologie	25
B/ Hyperthyroïdie	26
a. Goitres simples et nodulaires	27
1. Définition	27
2. Pathogenèse	27
3. Physiopathologie	27
4. Traitements	28
4.1 Surveillance	29
4.2 Hormonothérapie	29
4.3 Chirurgie	29
4.4 Traitement radio isotopique	29
b. Le nodule thyroïdien	29
1. Evaluation du nodule	30
2. Diagnostic	31
3. Traitement	32
c. Maladie de Basedow	32
1. Définition	32
2. Pathogenèse	32
3. Clinique	33
4. Traitement	33
d. Thyroïdite subaiguë de Quervain	35
e. Thyroïdite d'Hashimoto	35
f. Hyperthyroïdie iatrogène	36
g. Conclusion	37
C/ Hypothyroïdie	37

a. Clinique	38
b. Etiologie	41
1. Hypothyroïdie d'origine thyroïdienne	41
2. Hypothyroïdie d'origine auto-immune	41
3. Hypothyroïdie post partum	41
4. Hypothyroïdie par anticorps bloquants	42
5. Hypothyroïdie iatrogène	42
6. Hypothyroïdie d'origine centrale	42
c. Traitements	43
d. Adaptation et surveillance	44
e. Conseils au patient	44
D/ Grossesse et thyroïde	45
1. La thyroïde pendant la grossesse	44
2. L'hypothyroïdie et la grossesse	46
3. L'hyperthyroïdie et la grossesse	47
<u>III/ La thyroïde et le vieillissement</u>	49
A/ Modifications anatomiques et physiologiques	51
1. Anatomique macroscopique	51
2. Anatomique microscopique	51
3. Physiologiques	52
4. Positivité des anticorps	54
B/ la fonction thyroïdienne « normale » chez la personne âgée	55
C/ Effets de l'hypothyroïdie sur la personne âgée	57
D/ Effets de l'hyperthyroïdie sur la personne âgée	58
E/ iatrogène	60
1. Amiodarone	60
2. Iode et lithium	62
3. Produits de contrastes iodés	62
4. Anticancéreux	63
F/Transport et métabolisme	63
G/ Cancers de la thyroïde	64
1. Différents types et pronostics	64
a. Carcinomes papillaires	65
b. Cancers anaplasiques	66
c. Cancers médullaires	66
2. Traitements	67
a. Prise en charge des cancers papillaires	67
b. Prise en charge des cancers anaplasiques	68
c. Prise en charge des cancers médullaires	69
H/ Outils diagnostic	70
I/ Gestion nutritionnelle	71
J/ Statut thyroïdien et risque cardiovasculaire	72
K/ Statut thyroïdien et fonction cognitive	73
L/ Statut thyroïdien et dépression	74

M/ Statut thyroïdien et longévité	74
N/ Statut thyroïdien et santé osseuse	76
O/ Conclusion	77

Liste des abbreviations

- **Tg** : Thyroglobuline
- **T4** : Thyroxine
- **FT4** : Thyroxine libre
- **T3** : Triiodothyroxine
- **FT3** : Triiodothyroxine libre
- **TBG** : Thyroxin biding protein
- **TBPA** : Thyroxin biding prealbumin
- **SCH** : Subclinical thyroidism
- **HCG** : Gonadotrophine chronique humaine
- **TSH** : Thyreostimuline ou Thyreotropine
- **TRH** : Hormone thyroïdienne
- **FA** : fibrillation auriculaire
- **ATS** : Anti thyroïdien de synthèse
- **DMO** : Densité minérale osseuse
- **HAS** : Haute autorité de santé
- **AINS** : Anti inflammatoires non stéroïdiens

INTRODUCTION

La glande thyroïde est une glande unique parmi les organes endocriniens du corps humain et est la première à se développer dans la vie fœtale.

Les troubles thyroïdiens chez la population âgée sont d'une importance primordiale car ils mettent l'accent sur diverses activités métaboliques et états pathologiques. Il existe des données limitées concernant la prévalence des troubles thyroïdiens chez les personnes âgées.

L'augmentation de l'espérance de vie, l'évolution du mode de vie et le stress de la vie moderne ont contribué de manière significative à l'augmentation de la prévalence des personnes âgées vivant avec une maladie de la thyroïde.

La maladie thyroïdienne est donc fréquente chez ces derniers, et les symptômes de ces dysthyroïdies peuvent être très similaires aux pathologies associées au vieillissement. En effet, le vieillissement entraîne plusieurs changements physiques, physiologiques, psychosociaux, cognitifs, comportementaux.

La faiblesse musculaire, les troubles de la mémoire, la dépression, l'insomnie, la fatigue et la sensibilité à la température peuvent être perçus comme faisant naturellement partie du processus de vieillissement.

Ces manifestations cliniques non spécifiques entraînent une confusion lors du diagnostic et du traitement des personnes âgées.

Il existe une controverse de longue date sur les résultats des tests de la fonction thyroïdienne chez les personnes âgées. Les taux de TSH, de T4 libre et de concentration d'hormones T3 libres changent avec l'âge. De plus, les troubles thyroïdiens augmentent la morbidité et la mortalité chez les personnes âgées.

Par conséquent, les professionnels de la santé doivent être conscients des modifications du profil thyroïdien qui distinguent les patients plus âgés des patients plus jeunes.

La dysfonction thyroïdienne est très fréquente chez les personnes âgées et présente chez plus de 10 % des personnes de plus de 80 ans sous la forme d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie cliniques, infracliniques, de nodules et de cancer de la thyroïde.

Par conséquent, la population gériatrique nécessite des soins médicaux, une prise en charge avec une approche d'équipe interdisciplinaire complète impliquant des membres de l'équipe médicale, du pharmacien clinicien et en dernier maillon de la chaîne, du pharmacien d'officine.

I/ La glande thyroïde :

A/ Anatomie de la thyroïde :

a/ Morphologie :

La thyroïde est une glande endocrine située à la base du cou rentrant en jeu dans le métabolisme de la plupart des cellules de l'organisme.

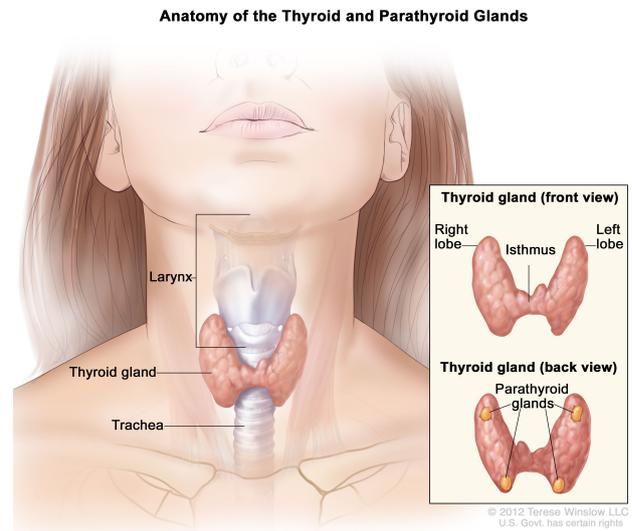


Figure n°1 : position de la thyroïde et morphologie

- Corps de la thyroïde

La thyroïde est une glande endocrine impaire et médiane, située en regard des deuxième et troisième anneaux trachéaux, elle y est rattachée par le ligament de Grüber. Elle comporte deux lobes latéraux réunis par un isthme d'où naît le lobe pyramidal (ou pyramide de Lalouette, il est inconstant) sous forme d'un prolongement supérieur un peu latéralisé à gauche sur le trajet du tractus thyroglosse. La forme habituelle de la glande thyroïde est celle d'un H ou d'un papillon. Son poids est d'environ 20 à 30 g. Son volume est sujet à de grandes variations individuelles liées au morphotype, à l'âge, au sexe et à la charge en iode. La consistance de la glande est souple et élastique, sa couleur rougeâtre.

- Rapports

Le corps thyroïde présente une face antérieure convexe vers l'avant recouverte par l'aponévrose cervicale moyenne et les muscles sous-hyoïdiens. La face postérieure concave est en rapport avec les faces antérieures et latérales de la trachée et du larynx. Les extrémités supérieures sont situées en regard du bord

postérieur du cartilage thyroïde, les extrémités inférieures se trouvent à quelques centimètres du sternum. Ces rapports sont sujets à variation selon l'implantation haute ou basse de la glande.

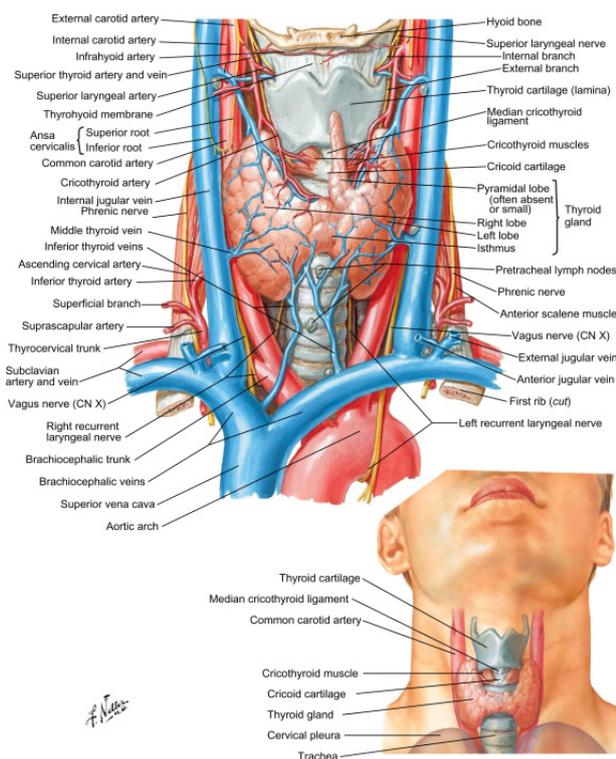


Figure n°2 : vascularisation de la thyroïde

- Vascularisation :

- Vascularisation artérielle

Elle est assurée par les artères thyroïdiennes supérieures, moyennes et inférieures. L'artère thyroïdienne supérieure est la plus grande en terme de volume, il s'agit de la première collatérale de la carotide externe. Elle chemine vers le bas pour rejoindre le pôle supérieur du lobe thyroïdien au contact duquel elle se trifurque en branches interne, postérieure et supérieure. La branche interne s'anastomose avec sa controlatérale tandis que la branche postérieure s'anastomose avec une branche de l'artère thyroïdienne inférieure ipsilatérale. L'artère thyroïdienne inférieure est une collatérale du tronc bicervicoscapulaire né de l'artère sous-clavière. Elle croise la face postérieure de la carotide primitive puis se divise elle aussi en trois branches au contact du pôle inférieur du lobe latéral :

1. la branche sous-isthmique réalise une anastomose avec son homologue controlatérale;
 2. la branche postérieure rejoint la branche postérieure de l'artère thyroïdienne supérieure;
 3. la dernière branche pénètre le lobe latéral.
- L'artère thyroïdienne moyenne est inconstante.

- Vascolarisation veineuse

Le drainage veineux thyroïdien est majoritairement assuré par la veine jugulaire interne qui reçoit le tronc thyro-linguo-facial dans lequel se déverse la veine thyroïdienne supérieure. Elle suit le même trajet que l'artère thyroïdienne supérieure. Latéralement au lobe naît la veine thyroïdienne moyenne se jetant elle aussi dans la veine jugulaire interne. Les veines thyroïdiennes inférieures drainent la partie inférieure des lobes et de l'isthme et gagnent le tronc veineux brachio-céphalique.

- Vascolarisation Lymphatiques

Le drainage lymphatique est primordial dans certaines pathologies thyroïdiennes notamment pour la prise en charge chirurgicale des cancers thyroïdiens. En effet, 70 % des cancers papillaires, très lymphophiles, s'accompagnent d'une atteinte ganglionnaire.

Les vaisseaux lymphatiques sont satellites des veines thyroïdiennes. Deux groupes ganglionnaires principaux sont individualisés :

1. le compartiment central comprenant les ganglions sus et sous-isthmiques, récurrentiels et médiastinaux supérieurs;
2. le compartiment latéral avec les chaînes jugulaires internes et spinales. Un drainage lymphatique croisé est possible. L'atteinte des ganglions sus-claviculaires est rare et tardive. L'extension vers les chaînes ganglionnaires médiastinales et le poumon est possible.

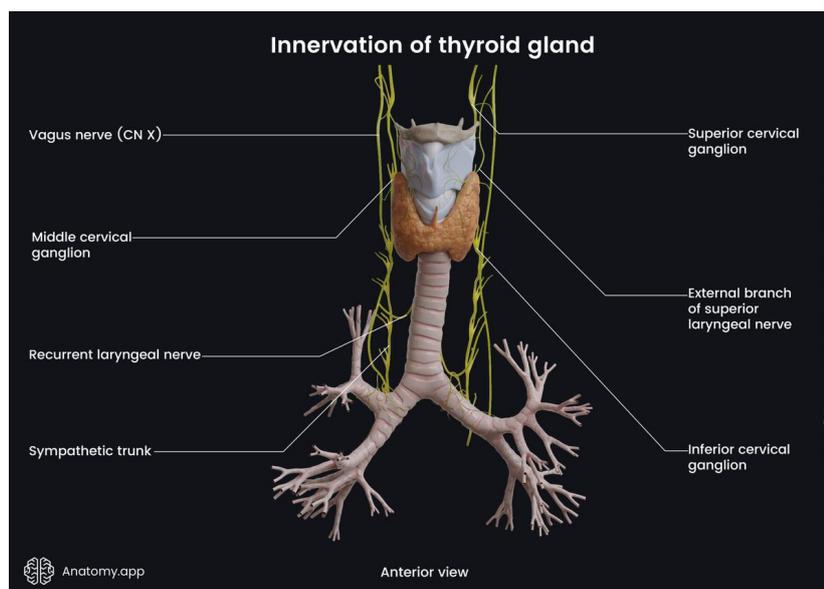


Figure n°3 : innervation de la thyroïde

- Nerfs :

Le corps thyroïde est en contact étroit avec les nerfs laryngés récurrents (ou nerfs laryngés inférieurs) qui sont issus des nerfs vagues, et moteurs pour la mobilité des cordes vocales et le contrôle de la bouche. À gauche, le récurrent a un trajet cervical et thoracique puisqu'il passe sous la crosse aortique et remonte vers le

larynx en s'appliquant sur la face antérolatérale gauche de l'œsophage. À droite, son trajet reste uniquement cervical, il contourne par le dessous l'artère sous-clavière avant de remonter dans l'angle trachéo-œsophagien. Ces nerfs comportent de nombreuses variantes anatomiques dont à droite le nerf laryngé

inférieur non récurrent qui naît directement du vague, s'accompagne souvent d'un trajet rétro-œsophagien de l'artère sous-clavière, responsable de troubles de la déglutition (dysphagia lusoria), et échographiquement repérable. Le repérage et la dissection minutieuse des nerfs laryngés inférieurs sont impératifs lors de la chirurgie thyroïdienne, leur lésion pouvant être responsable de dysphonie par paralysie des cordes vocales et de fausses routes lors de la déglutition surtout des liquides.

Le nerf laryngé supérieur naît lui aussi du nerf vague et se divise en deux branches : l'une, interne assurant la sensibilité du larynx, l'autre, externe, motrice pour le muscle cricothyroïdien et sensitive pour la portion sous-glottique du larynx. Leur lésion est responsable d'altérations de la voix dans les sonorités aiguës.

- Glandes parathyroïdes

Ces glandes assurent la production de la parathormone, elle a un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme phosphocalcique. Elles sont généralement en contact étroit avec la face postérieure des lobes thyroïdiens et recouvertes d'une enveloppe graisseuse. De forme ovoïde et d'environ 8 mm de grand axe, on en dénombre habituellement quatre mais des glandes surnuméraires sont présentes dans 10 % des cas. Les parathyroïdes supérieures dérivent de la quatrième poche branchiale et se situent au contact et en arrière du pôle supérieur de la thyroïde. Les parathyroïdes inférieures sont plus souvent concernées par les ectopies, elles dérivent de la troisième poche branchiale et sont retrouvées aussi bien en arrière.

Thyroid Gland- Definition, Structure, Hormones, Functions, Disorders

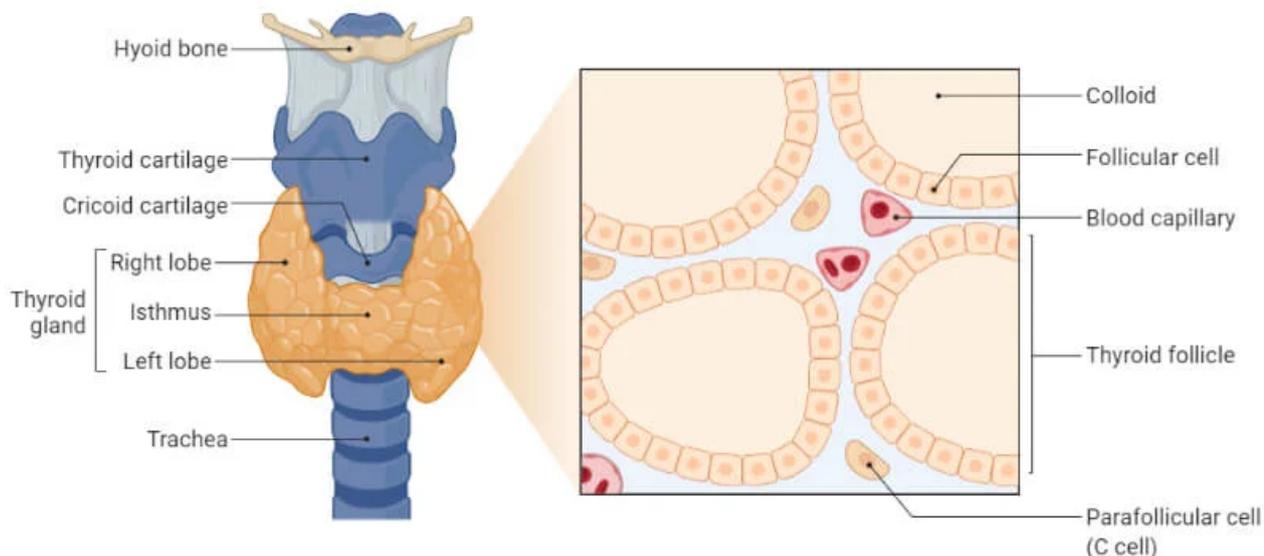


Figure n°4 : histologie de la thyroïde

de la thyroïde qu'à proximité du thymus. Ces variations en nombre et position rendent leur préservation délicate lors de l'acte chirurgical.

b/ Histologie :

Deux types cellulaires sont présents dans la glande thyroïde.

- Les cellules folliculaires (ou thyrocytes) sont des cellules polarisées reposant sur une lame basale et s'assemblant en une assise unistratifiée ayant une formation sphérique : le follicule (ou vésicule), d'environ 200 μ m de diamètre . Ces cellules représentent 99 % du volume thyroïdien, assurent la production des hormones thyroïdiennes et de la thyroglobuline. Le pôle apical des thyrocytes projette des microvillosités dans la lumière du follicule qui contient la colloïde, substance amorphe et jaunâtre, lieu de stockage et de synthèse des hormones thyroïdiennes. Celles-ci peuvent ensuite être déversées dans la circulation sanguine via le pôle basolatéral, lui-même en contact avec les capillaires. Les faces latérales des cellules folliculaires adjacentes sont réunies entre elles par des complexes de jonction. L'aspect des thyrocytes varie selon leur état d'activité. Au repos, les cellules sont aplaties avec une colloïde abondante devenant très acidophile. À l'inverse, en cas d'hyperactivité les cellules prennent une forme cylindrique, les organites de synthèse protéique sont plus nombreux tandis que la substance colloïde se raréfie et se colore moins vivement.
- Les cellules parafolliculaires (ou cellules C) produisent la calcitonine et représentent moins de 1 % du parenchyme thyroïdien. Elles sont en

contact avec la lame basale du follicule, d'où leur appellation de cellules parafolliculaires. Elles sont colorables par le Grimelius, identifiables en immunocytochimie avec les anticorps anticalcitonine et reconnaissables en microscopie électronique à leurs grains de sécrétion libérant leur contenu hormonal par exocytose.

B/ Physiologie de la glande thyroïde :

La thyroïde fabrique les hormones thyroïdiennes, qui sont des iodothyronines, à partir de deux éléments. D'une part via un apport d'iode exogène (et une récupération endogène), d'autre part en synthétisant la thyroglobuline qui est une protéine complexe. C'est l'iodation des restes tyrosyls de cette thyroglobuline qui forme les thyronines ou hormones thyroïdiennes.

Le but des hormones thyroïdiennes est de stimuler le métabolisme énergétique des cellules en augmentant la consommation d'oxygène et la production de chaleur. T3 et T4 stimulent également, en particulier, la maturation et la croissance du système nerveux et des os.

a/ Molécules mises en jeu dans la synthèse des hormones thyroïdiennes :

- Iode

L'iode est un oligo-élément essentiel dans l'organisme, constituant les hormones thyroïdiennes. Les besoins journaliers d'un adulte sont estimés à 150 µg.

Une carence chronique en iode chez l'adulte se caractérise par un goitre et une réduction de la production des hormones thyroïdiennes.

L'iode, bien que nécessaire et primordiale à la constitution des hormones thyroïdiennes, son excès peut entraîner un dysfonctionnement thyroïdien.

La glande est tout de même capable de s'adapter à un excès chronique de l'iode (nous parlons ici d'une dose allant de 30 mg à 2g par jour) sans entraîner des symptômes cliniques de dysfonctionnement thyroïdien ou de goitre.

L'excès de l'iode peut entraîner une hyperthyroïdie comme après un traitement à l'iode de la maladie de Basedow-Graves, mais de tels excès peuvent aussi entraîner le développement d'hypothyroïdie dans le cas de thyroïdite auto-immune de Hashimoto.

- Thyroglobuline : la prohormone thyroïdienne

La thyroglobuline (Tg), protéine spécifique de la thyroïde, est le support de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes et est également la forme de stockage dans la glande. Cette thyroglobuline est stockée dans la lumière folliculaire où elle constitue jusqu'à 95% des protéines du colloïde.

Elle est formée de l'association de deux sous-unités 12S de 330000 kDa. Sans rupture de ponts disulfures, la molécule est dissociée en ses deux sous-unités identiques 12S. Ce protomère contient une seule chaîne polypeptidique de 300000 Da, à laquelle sont associés des motifs hétéropolysaccharidiques et quinze à 20 motifs N-glycosidiques.

La Tg joue un rôle primordial dans l'homéostasie thyroïdienne en permettant l'utilisation de l'iode avec un haut rendement pour la synthèse des hormones, et en assurant le stockage de celles-ci sous une forme non directement active, dans un espace extracellulaire, loin des influences métaboliques.

La Tg est synthétisée dans la cellule thyroïdienne puis excrétée dans la lumière folliculaire. Certains résidus tyrosine sont iodés puis subissent un couplage, cette iodo-protéine sera ultérieurement réabsorbée par la cellule thyroïdienne. Elle subira dans les lysosomes une protéolyse permettant la libération des molécules hormonales.

- Thyroperoxydase

Le métabolisme de l'iode dans la thyroïde est adapté à l'utilisation la plus efficace de l'apport iodé exogène, souvent faible et non régulier pour la population générale. La peroxydase thyroïdienne ou thyroperoxydase (thyroïde peroxydase, TPO) est l'enzyme clé de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, localisée au niveau des microvillosités de la membrane apicale du thyrocyte. Elle est responsable de l'oxydation de l'iodure, indispensable à la fixation des atomes d'iode sur les résidus tyrosyls de la Tg, ainsi que de couplage oxydatif des iodotyrosines hormonogéniques en iode thyronines.

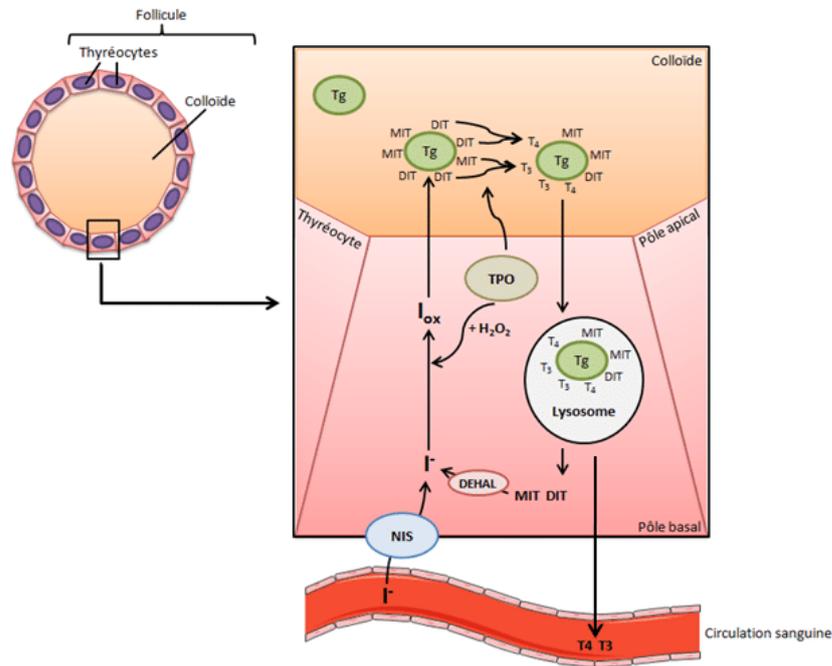


Figure N°5 : synthèses hormonales au niveau de la thyroïde

b/ Synthèse des hormones thyroïdiennes

La synthèse des hormones thyroïdiennes se déroule en six étapes imbriquées entre elles qui débutent lorsque la TSH est sécrétée par l'adénohypophyse et qu'elle se lie aux récepteurs des cellules folliculaires :

- Premièrement, on a la formation et stockage de la thyroglobuline, synthétisée dans les ribosomes, puis transportée dans le complexe golgien, où elle se lie à des résidus de sucre et s'entasse dans des vésicules de sécrétion. Cette thyroglobuline se déplace vers le sommet des cellules folliculaires et se décharge dans la lumière du follicule et s'intègre au colloïde.
- Ensuite, l'étape de captage et d'oxydation de l'iodure et sa transformation en iode : afin d'arriver à la synthèse des hormones thyroïdiennes, les cellules folliculaires doivent pré-laver les iodures des unions d'iode, car leur concentration intracellulaire est plus de 30 fois supérieure à celle du sang. Une fois à l'intérieur des cellules, les iodures sont oxydés (par retrait d'électrons) et convertis en iode.
- Troisième étape, celle de l'iodation : elle consiste en la liaison de l'iode (formé à l'étape précédente) à la tyrosine de la thyroglobuline du colloïde. Cette réaction d'iodation se produit à la jonction de la cellule folliculaire (région apicale) et du colloïde et elle repose sur l'action d'une peroxydase (enzyme faisant partie des protéines intégrées de la membrane)

- Quatrièmement, on arrive à l'union de la T2 et de la T1 : La liaison d'un iode à une tyrosine produit la monoiodotyrosine, tandis que la liaison de deux iodures produit la diiodotyrosine. Des enzymes du colloïde unissent ces molécules entre elles. Deux molécules de diiodotyrosine forment la thyroxine (T4), l'union d'une molécule de monoiodotyrosine et d'une molécule de diiodotyrosine forme la triiodothyronine (T3), ces hormones sont encore liées à la thyroglobuline.

(La sécrétion repose sur le fait que les cellules folliculaires absorbent la thyroglobuline iodée par endocytose (pinocytose) et que les vésicules obtenues s'associent à des lysosomes.)

- la Séparation des hormones se fait à l'intérieur des lysosomes. Des hydrolases présentes dans les lysosomes séparent les hormones de la thyroglobuline. Les hormones diffusent de la partie basale des cellules folliculaire jusqu'à atteindre la circulation sanguine. La principale hormone sécrétée est la thyroxine. Une partie de la thyroxine est convertie en triiodothyronine avant que survienne la sécrétion, mais la majeure partie de la triiodothyronine est produite dans les tissus périphériques.

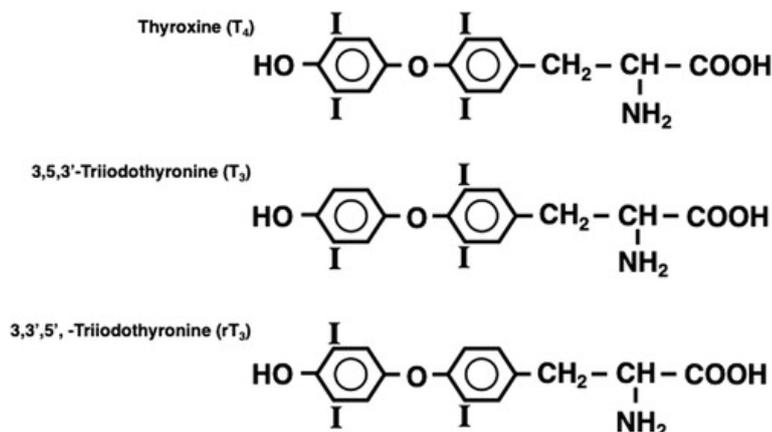


Figure N°6 : molécules synthétisées par la thyroïde.

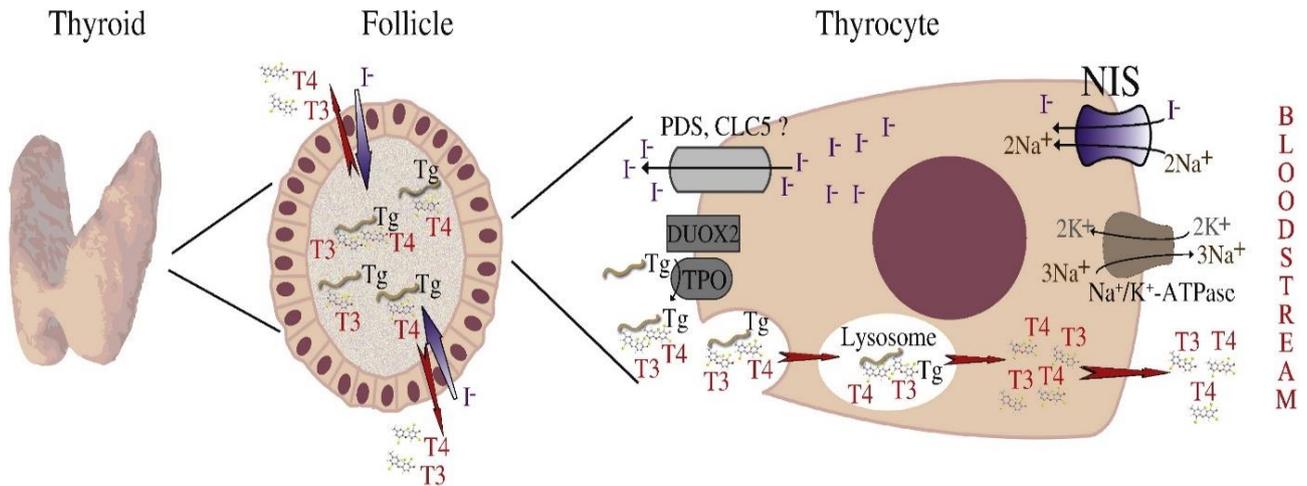


Figure N°7 : biosynthèses des hormones thyroïdiennes.

Biosynthèse des hormones thyroïdiennes : la thyroglobuline entre dans le lumen par exocytose. Le Symporteur Na^+/I^- transporte les ions iodures du sang vers le cytoplasme du thyrocyte. Les ions iodures passent vers le colloïde par un transporteur apical (PDS, CLC5 ou autres). Les ions iodures sont oxydés par la TPO et se fixent de façon covalente sur les résidus tyrosine de la thyroglobuline. Deux résidus d'iodotyrosine sont ensuite couplés grâce à la TPO pour former les précurseurs hormonaux sur la thyroglobuline. La thyroglobuline iodée est ensuite internalisée dans le thyrocyte par endocytose. Les hormones thyroïdiennes sont ensuite obtenues par protéolyse de la thyroglobuline et libérées dans le sang.

c/ Sécrétion des hormones thyroïdiennes :

Le taux de la sécrétion de la thyroxine n'est pas simple à évaluer, il correspondrait à environ $75\mu\text{g}$ d'iode par 24h. Le contrôle de la sécrétion thyroïdienne est essentiellement dépendant du système hypothalamo-hypophysaire, une régulation interne rentre aussi en jeu, elle liée aux disponibilités enzymatiques qui interviennent dans l'hormonosynthèse. Elle est ensuite fonction de la concentration thyroïdienne en iodures, lorsqu'ils sont en excès, ils freinent à la fois

l'organification l'iode et la condensation des iodotyrosines. Enfin, l'activité thyroïdienne est dépendante du pool intra thyroïdien de l'iode organique, constitué en majeure partie des hormones thyroïdiennes récemment synthétisées : une diminution de l'iode organique intra thyroïdien rend la cellule endocrine plus sensible à la TSH et inversement.

d/ Transport des hormones thyroïdiennes :

Une fois les hormones thyroïdiennes libérées, elles se lient majoritairement à des protéines plasmatiques, la plus importante étant la TBG (Thyroxin binding globulin). Elle permet le transport de 60% des hormones thyroïdiennes, suivie de la TBPA (thyroxine binding prealbumin) qui représente 30% des transports de ces hormones, puis l'albumine qui elle transporte les 10% restants. Reste une infime partie de la T4 et T3 qui circule librement dans le sang (moins de 1% du total des hormones thyroïdiennes).

La thyroxine et la triiodothyronine se dirigent ensuite vers les cellules cibles, elles se lient à leurs récepteurs membranaires.

La triiodothyronine se lie de façon plus affine et est 10 fois plus active que la thyroxine. Mais cette dernière est souvent convertie en triiodothyronine au niveau des tissus périphériques, grâce à un processus enzymatique qui permet la séparation d'un atome d'iode.

e/ Métabolisme de T4 et T3 :

La thyroïde sécrète environ 80 microgrammes / jour de T4. Elle produit également 25 microgrammes / jour environ de T3 dont seulement le tiers est directement sécrété par la thyroïde, le reste est issu de la désiodation de la T4 au niveau périphérique comme vu précédemment.

Voici quelques exemples de tissus périphériques pouvant convertir T4 en T3 : on retrouve notamment le foie, les reins, les muscles, la glande pituitaire, les tissus adipeux bruns et le système nerveux central.

f/ Catabolisme des hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes sont essentiellement métabolisées au niveau du foie et du rein, du cerveau et du muscle.

La T4 subit une monodésiodation, et selon l'emplacement de la désiodation, on obtiendra soit de la T3 (3-5 3' triiodothyronine), dont l'activité biologique est 3 à 5 fois plus grande que celle de T4, soit de la T3 inverse (3-3'-5'triiodothyronine) ou r T3 d'activité biologique nulle.

T3 et rT3 subissent ensuite une autre métabolisation qui les transforme en composés diiodés (T2) puis monoïdes (T1). La T4 et la T3 peuvent également être conjuguées, désaminées, décarboxylées puis excrétées dans les selles et les urines.

g/ Régulation de l'hormonogène thyroïdienne :

Le fonctionnement de la thyroïde est régi par l'hypophyse via une hormone, la thyroïdostimuline ou hormone thyroïdienne ou TSH (thyroïde stimulating hormone). Il s'agit d'un glycoprotéine de 30 kDa synthétisée par les cellules basophiles de l'adénohypophyse et qui est considérée comme le régulateur hormonal majeur de la fonction thyroïdienne. Elle est constituée de 2 sous-unités : la sous-unité α qui est identique à celle des hormones sécrétées par la glande pituitaire antérieure (l'hormone lutéinisante et l'hormone folliculo-stimulante (LH et FSH)) et la sous-unité β qui lui confère sa spécificité fonctionnelle.

La TSH est sécrétée par l'hypophyse sous l'action d'une neurohormone hypothalamique, la thyrolibérine ou TRH (thyrotropine releasing hormone). La TRH est une hormone tripeptidique de 362 Da présentant une séquence pyro-Glu-His-Pro-NH₂. Le niveau de sécrétion de TSH et de TRH est réglé par rétrocontrôle par le taux des hormones thyroïdiennes circulantes

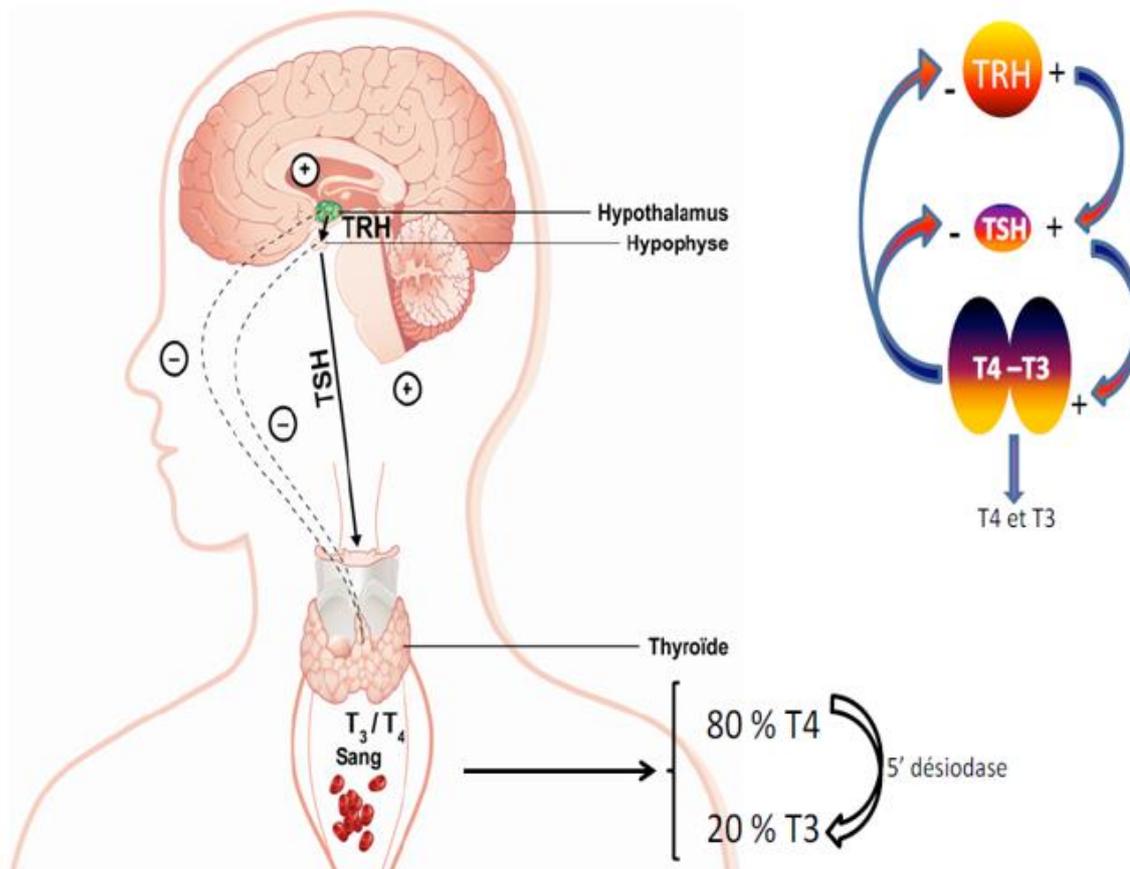


Figure N°8 : Regulations au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Un rétrocontrôle sur les hormones thyroïdiennes existe également et permet de réguler négativement l'expression des hormones stimulatrices. L'augmentation de la concentration des hormones thyroïdiennes circulantes, T₄ et T₃, inhibe la fonction thyroïdienne par diminution de la TSH. Il a été récemment démontré que la T₃ peut également directement inhiber la fonction thyroïdienne indépendamment de la TSH.

Comment cela se déroule-t-il? La TSH se fixe à son récepteur, Thyroid Stimulating Hormone receptor (TSHr), appartenant à la famille des récepteurs transmembranaires G, exprimé au niveau basolatéral de la membrane du thyrocyte. Ce couplage hormone/récepteur conduit à un couplage de G_s et par conséquent à une activation de l'adénylate cyclase.

L'augmentation de l'AMP cyclique entraîne la phosphorylation de la protéine kinase A et l'activation d'autres cibles, dans le cytosol et le noyau, telles que la forskoline et la toxine cholérique. L'activation de la voie d'adénylate cyclase stimule la transcription du NIS.

La liaison de la TSH au TSHr déclenche l'activation de l'Adényl cyclase dépendant de Gs conduisant ainsi à une stimulation de la production d'AMPc. En conséquence, la PKA est activée et phosphoryle plusieurs protéines impliquées dans l'entrée de l'iode dans les thyrocytes comme le NIS et dans la libération des hormones thyroïdiennes.

La régulation du NIS par la TSH est à la fois transcriptionnelle et post traductionnelle.

Des travaux sur la lignée FRTL5 (lignée thyroïdienne de cellules de rat) ont montré que la TSH stimule l'expression du NIS au niveau protéique et ARN messager. Mais la stimulation de la captation d'iodure n'était observée que dans les thyrocytes déjà organisés en follicule, et non pas dans les monocouches de cultures primaires de thyrocytes traitées par la TSH. Cette observation met en évidence l'importance de la polarisation cellulaire et de l'organisation spatiale pour l'activité fonctionnelle du NIS. De plus, il a été prouvé que la TSH ne stimule pas uniquement, l'expression du NIS mais aussi son adressage à la membrane dans la thyroïde.

Lorsque le taux de TSH est plus élevé, d'autres voies peuvent être stimulées : Gq/11 et la phospholipase C-dépendante inositol phosphate (la cascade PIP2) qui active la synthèse de H₂O₂ et l'organification de l'iode.

La régulation du TSHr a aussi un effet sur la régulation de la TSH. Plus particulièrement, dans des lignées dérivées de tumeurs thyroïdiennes (FTC-133 et BCPAP), d'autres mécanismes ont été mis en évidence au niveau de l'ARNm, après inhibition des voies de signalisation ras- BRAF-MAPK et PI3K-AKT-mTOR. Les inhibiteurs d'ERK et d'AKT induisent des niveaux d'expression différents de l'ARNm du NIS et du TSHr :

- L'inhibition d'AKT entraîne une augmentation du NIS et une diminution du TSHr. Cet effet est observé seulement dans la lignée FTC-133.
- L'inhibition d'ERK entraîne une augmentation de l'ARNm du NIS et du TSHr. Cet effet est observé seulement dans la lignée du BCPAP. Une étude menée en 2016 sur des cultures primaires issues de cellules de thyroïde humaine a exploré le rôle du récepteur IGF-1R dans la régulation du TSHr. Cette étude a permis de mettre en évidence un « crosstalk » entre TSHr et IGF-1R, sans activation agoniste de l'IGF-1R, qui intervient dans la régulation du NIS par un mécanisme impliquant ERK1/2 et/ou AKT. Cette activation serait dépendante du couplage des protéines G.

L'activité de la glande thyroïde est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. La TSH stimule toutes les étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes, depuis la captation de l'iode jusqu'à la libération de T3 et T4. Une stimulation continue par la TSH conduit à une hypertrophie et une hyperplasie des cellules folliculaires avec formation d'un goitre très vascularisé).

h/ Régulation de la fonction thyroïdienne par l'iode

Des expériences ont montré que l'administration d'iode en dose assez représentative, chez les rats, souris ou humains, entraîne immédiatement un effet sur la fonction thyroïdienne indépendamment du statut hormonal basal. Cette régulation permet à la thyroïde de s'ajuster à l'apport de l'iode. Cette régulation se découpe en une réponse aiguë suivie d'une phase d'échappement si l'apport d'iode reste élevé. Elle est appelée : effet Wolff-Chaikoff.

La surcharge iodée est donc modulée par la thyroïde en réduisant notamment le processus de captation et d'organification de l'iode. Cet effet est très net entre 6 et 24h après l'exposition à une dose de charge d'iode. Néanmoins, des régulations plus rapides interviennent en amont, dans l'heure suivant l'exposition.

Cette réponse rapide consiste en une inhibition de la génération de H_2O_2 et de l'oxydation de l'iode et de sa liaison aux protéines. Cette inhibition globale entraîne une baisse transitoire de la synthèse des hormones thyroïdiennes et est levée au bout de 24 heures même si un apport important d'iode est maintenu. Cela permet un retour à une synthèse normale des hormones thyroïdiennes. La capacité de captation d'iode est aussi réduite pendant la réponse aiguë mais elle reste basse durant la phase d'échappement.

L'effet d'inhibition par l'iode a été décrit en premier en 1948 in vivo par Wolff et Chaikoff lors d'une étude faite chez les rats.

Decrivons en quelques mots cette expérience. Les modèles ont été injectés avec des doses croissantes d'iode en intrapéritonéale et deux paramètres ont été suivis : le niveau d'organification ainsi que la distribution de l'iode dans le plasma. Les mesures effectuées ont montré un effet d'inhibition aiguë de l'organification de l'iode (moins de 24 heures) et à la suite d'une administration d'une dose seuil ($>10\mu M$) . Cette diminution de l'organification et de la captation n'entraîne pas d'hypothyroïdie. Donc 48 heures après l'injection de l'iode, la sécrétion des hormones thyroïdiennes a repris normalement chez les rats.

L'effet Wolff-Chaikoff au niveau de la captation est expliqué par l'inhibition de l'expression du NIS au niveau transcriptionnel et protéique . Un excès d'iode induit

une diminution de l'expression de l'ARN messager du NIS, sa stabilité et sa traduction. Cet effet a été observé in vitro dans la lignée PCCL3, une lignée issue de thyroïde de rat, et in vivo chez des rats (Serrano-Nascimento, Calil-Silveira and Nunes, 2010). D'autres travaux réalisés 1999, suggèrent que l'importante décroissance de l'expression du NIS après 24 heures d'exposition aiguë à l'iode serait à l'origine du phénomène d'échappement observé. En effet, la diminution dans le transport actif de l'iode serait responsable de la reprise d'une synthèse normale des hormones thyroïdiennes chez les rats.(Eng et al., 1999).

Les mécanismes régissant l'effet Wolff-Chaikoff n'est pas totalement élucidé. Certains chercheurs l'expliquent par une augmentation de production de dérivés réactifs d'oxygène, (Reactive Oxygen Species : ROS), dans les thyrocytes et qu'il entraîne une augmentation de la production de H₂O₂, jusqu'à 5 heures après exposition. Il a aussi été démontré que la superoxyde dismutase (SOD) a un effet protecteur à la suite du stress oxydatif engendré par les concentrations élevées en iode.

- Hypophyse :

L'hypophyse agit comme le chef d'orchestre du système endocrinien. Cette glande exerce un contrôle permanent sur une grande partie des sécrétions hormonales (surrénales, thyroïde, gonades).

L'hypophyse est formée de deux glandes accolées : l'antéhypophyse qui sécrète six hormones différentes (hormone de croissance (GH), prolactine (PRL), corticotrophine (ACTH), thyrostimuline (TSH), gonadostimulines (FSH et LH), et la post-hypophyse qui agit comme un organe de stockage à deux hormones, qui sont sécrétées par l'hypothalamus, hormone antidiurétique (ADH) et l'ocytocine.

L'hypophyse possède également une autre mission, qui consiste en un rétro-contrôle permanent du taux d'hormones.

Une augmentation des concentrations sanguines de T₄ ou de T₃ diminue la sécrétion de la TSH. Une diminution de la T₄ ou de T₃ augmente la sécrétion de la TSH.

L'hypothalamus reçoit des signaux noradrénergiques qui activent la production d'une libérine, la TRH pour activer l'hypophyse. La production de somatostatine a un effet opposé. L'hypophyse reçoit les signaux de la TRH (pour synthétiser et sécréter la TSH. Un taux élevé de T₄ rétroinhibe cette production. Les œstrogènes ont aussi un 3 effet activateur, et l'inhibition peut résulter aussi de l'action directe de T₃, de la somatostatine et de la dopamine. La thyroïde enfin répond à la TSH grâce à un récepteur à sept domaines transmembranaires couplé à l'acétyl-cyclase, qui a de multiples effets allant de la captation de l'iode à la sécrétion de T₄ et de T₃. Cette production est aussi activée par des immunoglobulines

thyroïdostimulantes et inhibée par les iodures. Les catécholamines (récepteur β) et les prostaglandines ont un effet activateur, la somatostatine et l'acétyl-choline sont inhibitrices.

II/ PHATOLOGIES THYROIDIENNES :

A/ Epidémiologie :

Les troubles thyroïdiens peuvent être classés en fonction de la fonction (hyper- et hypothyroïdienne) et de l'étiologie (auto-immune, néoplasique et nutritionnelle). La prévalence de l'hypothyroïdie, des maladies néoplasiques et des troubles auto-immuns de la thyroïde est plus fréquente chez les personnes âgées, tandis que l'hyperthyroïdie est plus répandue chez les personnes plus jeunes.

Des études épidémiologiques ont rapporté que l'hypothyroïdie infra clinique survient chez 3,1 % à 8,5 % de la population générale. En tenant compte à la fois du sexe et de l'âge > 60 ans, la prévalence de cette dernière et de l'hypothyroïdie manifeste varie de 1,5% à 15% et de 0,2% à 10%, respectivement.

La prévalence globale de l'hyperthyroïdie est de 1,3 %, elle est augmentée à 4%-5% chez les femmes âgées. L'hyperthyroïdie est également plus fréquente chez les fumeurs. La maladie de Basedow est observée le plus souvent chez les jeunes femmes, tandis que le goitre nodulaire toxique est plus fréquent chez les plus âgées.

La prévalence des nodules thyroïdiens augmente avec l'âge et environ 50 % des personnes de plus de 65 ans ont des nodules thyroïdiens (généralement chez les personnes vivant dans des régions où l'iode est suffisant)

La prévalence estimée de la tumeur thyroïdienne chez les personnes âgées (50 à 70 ans) est de 0,1 %.

Il est assez difficile d'obtenir des données d'épidémiologie précises, il faut tenir compte des populations étudiées, de leurs spécificités génétiques, mais surtout de l'apport en iode de leur environnement.

Les goitres constituent la plus fréquente des maladies thyroïdiennes. Leur prévalence est estimée à 12,6% dans la population mondiale, avec une fréquence 4 à 5 fois plus importante chez les femmes. Cela est expliqué par l'inhibition de la pénétration de l'iode dans la thyroïde par les oestrogènes.

Les nodules thyroïdiens sont détectés à la palpation en moyenne chez 4% des adultes. En revanche, la proportion de nodules infracliniques atteint 40 à 50% de la population adulte, avec une prévalence plus élevée chez les femmes.

Le cancer de la thyroïde représente 1% des cancers diagnostiqués dans la population en France c'est-à-dire environ 3700 nouveaux cas par an.

Son incidence augmente depuis les années 70, comme celle des autres cancers, en France mais aussi dans les autres pays industrialisés. Mais cette observation serait essentiellement due à un progrès dans le diagnostic précoce et aux modifications des pratiques (palpation de la région thyroïdienne plus fréquente, ponctions, analyses après thyroïdectomie..).

L'hypothyroïdie congénitale touche les deux sexes de manière égale, soit 1 enfant sur 3600. La mesure de la TSH entre le troisième et le cinquième jour de vie fait partie des contrôles obligatoires à la naissance.

B/ Hyperthyroïdie :

L'hyperthyroïdie est définie par une concentration en TSH inférieure à 0,1mU/L. Si cette mesure est associée à un taux de T4 au-dessus des normales (taux de la T4 sérique libre compris normalement entre 10 et 23 pmol/L ou 8 à 19ng/L), l'hyperthyroïdie est dite « franche », sinon elle est « sub-clinique » ou « infra-clinique ».

La clinique correspond à un hyper-fonctionnement de tous les organes :

- des troubles du caractère, avec une agitation, de la nervosité, voire de l'agressivité ;
- un essoufflement et une faiblesse musculaire liée à un catabolisme musculaire exacerbé ;
- des diarrhées ;
- une augmentation de la température corporelle avec thermophobie et hypersudation ;
- une accélération du rythme cardiaque ;
- une perte de poids malgré une augmentation de l'appétit ;
- un fin tremblement des extrémités ;
- une fatigue générale.

Ces signes peuvent être isolés ou associés. Le diagnostic est particulièrement délicat chez les personnes âgées qui développent des formes atypiques comme par exemple un amaigrissement isolé ou des troubles cardiaques.

a/Les goitres simples et nodulaires :

1. Définition :

Un goitre simple ou diffus est décrit comme une hypertrophie thyroïdienne diffuse normofonctionnelle (c'est-à-dire ne provoquant ni hypothyroïdie, ni hyperthyroïdie), non inflammatoire, et non cancéreuse. La thyroïde gagne en volume, et le goitre, dans un premier temps d'aspect homogène, évolue en formations nodulaires, sans signe clinique au départ. Ces nodules sont majoritairement bénins, mais certains peuvent être cancéreux ou hyperfonctionnels avec apparition de symptômes et des risques de complications lorsque le goitre est au stade multinodulaire.

2. Pathogénèse :

Le goitre est lié à une l'hypersécrétion de TSH, même si sa valeur reste dans la fourchette de valeurs « normales ».

La carence iodée en est la principale cause, en effet, la prévalence est moins importante dans les pays où l'apport iodé est adéquat, comme par exemple aux Etats-Unis, où on observe seulement 4,5% de goitres contre 15,8% dans la population mondiale. Étonnamment, on observe tout de même des goitres même dans les populations où il n'y a pas de carence iodée.

Il est plus fréquent chez le sujet âgé, chez le fumeur, car le tabac potentialise les effets de la carence iodée, une prédisposition familiale est justifierait également son apparition.

Des facteurs hormonaux interviennent aussi dans son apparition, puisque le goitre touche principalement les femmes à partir de la puberté (les oestrogènes accentuent l'éventuelle carence iodée).

Le chou, le colza ou également le manioc sont source de thiocyanates et de goitrines, intervenant dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes.

Certains médicaments, comme le lithium par exemple, ont un effet goitrigène.

3. Physiopathologie :

Un goitre se développe lorsque les cellules thyroïdiennes se multiplient et s'atrophient.

Au départ, l'hypertrophie est diffuse et homogène, avec un parenchyme souple. A ce stade, il est partiellement ou totalement réversible, et le sujet reste euthyroïdien, la thyroïde fonctionne normalement et la TSH est dans les normes.

Il existe une classification des goitres, établie par l'OMS.

A : pas de goitre (surface des lobes inférieure à celle de la dernière phalange du pouce).

B : goitre palpable mais non visible / Goitre visible, avec un cou en légère hyperextension/
Goitre visible à distance.

Le volume thyroïdien est estimé par échographie, en assimilant les lobes à des sphères. Dans ce cas, il y a goitre au delà de 18 cm³ chez la femme adulte, et de 20 cm³ chez un homme adulte. On peut y voir quelques nodules, qui n'ont une importance que parce qu'ils témoignent d'une évolution vers le goitre multinodulaire.

L'apparition de nodularisation est irréversible. Des signes de dysfonctions thyroïdiennes peuvent apparaître, et la concentration de TSH doit être vérifiée.

Tableau 1. classification des goitres selon l'OMS

Groupe 0	Thyroïde non palpable ou palpable mais dont les lobes sont de volume inférieur à la phalange distale du pouce du sujet
Groupe IA	Nettement palpable et dont les lobes ont un volume supérieur à la phalange distale du pouce du sujet, non visible lorsque la tête est en extension.
Groupe IB	Idem, mais visible en extension du cou, non visible en position normale.
Groupe II	Thyroïde nettement visible lorsque la tête est en position normale.
Groupe III	Thyroïde volumineuse, nettement visible à plus de cinq mètres.

Figure N°9 : classification des goitres selon l'OMS

C'est à un stade plus avancé de goitre multinodulaire que les complications commencent. On observe par une hétérogénéité macroscopique et microscopique.

On retrouve des zones d'hémorragie, de nécrose ou de calcifications. Les nodules sont également moins réguliers, hétérogènes, nécessitant parfois une ponction pour étude cytologique.

Les complications d'un goitre sont variables :

- L'hémorragie ou hématocèle (accumulation de sang),
- La synthèse des hormones thyroïdiennes n'obéissant plus aux variations de la TSH,
- Une compression des organes voisins entraînant des dysphagies, des troubles de la phonation, des dyspnées, ou des compressions veineuses (veines jugulaires),
- Une cancérisation,
- Dans de rares cas, une infection du goitre, appelée strumite.

4. Traitement :

Le goitre en lui-même n'est pas une maladie, mais un symptôme, il faut donc de prime abord identifier les raisons de son apparition et traiter ses éventuelles complications.

4.1. Surveillance :

On surveille un goitre euthyroïdien par la palpation de la loge thyroïdienne et la mesure du périmètre cervical, voire par échographie. Lorsqu'il atteint le stade multinodulaire, la mesure de la concentration en TSH permet de vérifier que les nodules ne deviennent pas toxiques. Le choix de la prise en charge dépend de l'âge et du stade de la maladie.

4.2. Hormonothérapie frénatrice :

Son but est de réduire les taux de TSH, pour ralentir l'hyperplasie thyroïdienne et la prolifération des thyrocytes. Néanmoins, l'hormonothérapie diminue l'entrée d'iode dans la thyroïde, ce qui accentue encore la carence iodée. On l'utilise donc surtout dans les cas d'hypertrophie homogène chez le sujet jeune, en surveillant les effets cardiaques et osseux. Son utilisation chez le sujet de plus de 50 ans doit être limitée au possible, uniquement dans les cas où le risque d'hyperthyroïdie est trop important.

4.3. Chirurgie :

Elle est recommandée lorsque le volume du goitre devient trop important, avec une gêne fonctionnelle.

Dans ce cas, la thyroïdectomie totale est conseillée pour empêcher tout risque de récurrence suivie d'hormonothérapie substitutive.

4.4. Traitement radio-isotopique ou irathérapie :

Il s'agit d'un traitement à base d'iode radioactif (iode 131), particulièrement indiqué chez les personnes âgées, avec problèmes cardiaques. L'effet est obtenu rapidement, avec une diminution des symptômes compressifs.

b . Le nodule thyroïdien :

Un nodule thyroïdien est une hypertrophie localisée, généralement bénigne dans 95% des cas. Ils sont rarement isolés, et constituent dans la plupart des cas des dystrophies thyroïdiennes diffuses. La plupart des nodules sont découverts fortuitement.

On observe deux types de nodules : les chauds et les froids. Les premiers ne sont quasiment jamais malins, mais peuvent enclencher une surproduction d'hormones thyroïdiennes, alors que les nodules froids risquent d'être malins.

Les nodules chauds représentent 10% des nodules. Ils ont une plus forte affinité à l'iode que le parenchyme proche. On décrit trois stades :

- le nodule chaud simple, encore dépendant du taux de TSH.
- le nodule autonome, indépendant du taux de TSH, donc non freinable hormonalement.
- le nodule autonome et hypersécrétant, provoquant une hyperthyroïdie.

Ces nodules chauds ne se cancérisent jamais, ils ne peuvent provoquer qu'une hyperthyroïdie.

Les nodules froids quant à eux ne sécrètent pas d'hormones thyroïdiennes, ils fixent peu ou pas d'iode. Ils représentent la majorité des nodules, et risquent de provoquer des cancers dans 10% des cas.

L'outil diagnostique qui permet de différencier ces deux types de nodules est la scintigraphie thyroïdienne. Cette dernière permet de voir si le nodule fixe ou peu l'iode par rapport au parenchyme, et ainsi différencier les deux.

La potentielle cancérisation est déterminée par cytoponction du tissu en question. La taille du nodule n'étant pas un facteur de risque, mais permet d'évaluer le pronostic.

Des facteurs de croissance tissulaire comme l'EGF (Epidermal Growth Factor) et le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) rentrent dans la constitution des nodules. On évoque également le rôle de l'insuline, des oestrogènes, de la β -HCG et de la TSH. Ce phénomène n'est pas encore complètement compris.

1/ Evaluations des nodules :

La découverte des nodules est souvent fortuite, car elle ne représente pas de gêne pour le patient. Voici certains facteurs de risque à rechercher lors de l'évaluation clinique :

- âge < 16 ans ou > 65 ans,
- sexe masculin,
- hérédité,
- antécédent d'irradiation cervicale,
- nodule d'apparition récente ou d'évolution rapide, dur ou irrégulier,

- paralysie du nerf récurrent (nerf de la phonation),
- adénopathie proximale.

Une concentration en TSH élevée oriente vers une thyroïdite lymphocytaire, une TSH de valeur faible peut signer un nodule productif. La confirmation du diagnostic est obtenue par scintigraphie thyroïdienne.

Si la TSH est normale, on s'appuiera sur les examens cytologiques et échographiques pour apporter des informations morphologiques sur le nodule et le parenchyme.

Une augmentation franche, supérieure à 200 pg/mL, de la calcitonine circulante, pourrait signifier une forte chance de cancer médullaire de la thyroïde. Mais lorsque l'augmentation n'est que modérée (avec une calcitonine circulante entre 20 et 100 pg/mL), il peut s'agir de microcarcinomes médullaires ou d'hyperplasies des cellules C.

La thyroglobuline circulante n'est pas un marqueur de malignité, elle est dosée dans la surveillance des nodules cancéreux opérés. Son dosage est utilisé aussi en diagnostic dans les cas de métastases diffuses : il est très élevé lorsque la tumeur primaire est un cancer de souche vésiculaire différencié.

2/ diagnostic :

Penchons nous sur les outils diagnostic :

- L'échographie, examen abordable en terme de tarif, informe sur le nombre de nodules, la taille, leur disposition et leur aspect général.
- La scintigraphie analyse la fixation de l'iode par le nodule et permet de distinguer le nodule chaud du froid. Cela permet d'évaluer la fonction thyroïdienne : activité réduite (nodule froid), activité intense (nodule chaud). Un nodule peu fixant oriente vers une cytoponction puisqu'il existe un risque de malignité.
- L'évaluation cytologique se fait après deux ou trois ponctions à l'aiguille fine, au niveau de chaque nodule à analyser. C'est le seul examen qui permet de confirmer ou d'affirmer la cancérisation du nodule. Une surveillance peut être mise en place, et de nouvelles ponctions six à douze mois après peuvent être prévues.

Lorsque la salinité du nodule est confirmée, on utilise l'immunocytochimie pour différencier les différentes tumeurs : tumeurs médullaires, tumeurs anaplasiques, lymphomes, métastases.

3/ traitement :

La chirurgie est indiquée pour tous les nodules suspects suite aux différents examens, ou si le taux de calcitonine est anormalement élevé. On préconisera également la chirurgie dans ces cas là :

- patient de sexe masculin ou de moins de 16 ans,
- l'association à la maladie de Basedow qui incite à la thyroïdectomie totale,
- la multinodularité.

La thyroïdectomie totale est préconisée dès que le nodule apparaît suspect, avec une dystrophie controlatérale (située du côté inverse).

La surveillance se fait sur plusieurs plans : clinique, échographie. L'idéal étant de pratiquer une évaluation cytologique tous les 6 à 12 mois.

Un cas particulier, es kystes, ou encore les hématocèles, qui sont des formations anéchogènes, c'est-à-dire non visibles à l'échographie. On peut les ponctionner, mais ils se reforment ensuite.

Un nodule thyroïdien n'est pas une urgence diagnostique, mais mérite au minimum une surveillance. La bénignité est à remettre en question lorsque la clinique ou les analyses échographiques ou cytologiques sont suspectes

c/ La maladie de Basedow :

1/ Définition :

La maladie de Basedow constitue l'étiologie la plus fréquente d'hyperthyroïdie. Généralement, cette pathologie associe un goitre, une exophtalmie (protrusion du globe oculaire hors de l'orbite) et des signes de thyrotoxicose. Ces trois éléments ne sont pas obligatoirement présents.

Elle touche principalement les femmes et les fumeurs, et peut être déclenchée par un traumatisme psychologique par exemple, un choc physique au niveau de la loge thyroïdienne, une surcharge en iode, suite à une infection, des modifications hormonales tel que la grossesse. Il existe néanmoins un caractère héréditaire. On observe un pic d'incidence entre 40 et 60 ans pour cette pathologie, et elle évolue souvent par poussées.

2/ Pathogénèse :

Il s'agit d'une maladie auto-immune, caractérisée par des immunoglobulines thyroïdostimulantes produites par des lymphocytes B à l'intérieur même de la thyroïde. Les plus courantes sont les anticorps antirécepteurs de la TSH car elles entrent en compétition avec la TSH au niveau de ses récepteurs membranaires. Ces immunoglobulines de type G sont responsables de l'hypertrophie et de l'hyperplasie des thyrocytes. Leur dosage permet d'établir le diagnostic. Ces anticorps antirécepteurs de la TSH ne sont pas les seules immunoglobulines responsables de cette pathologie, il existe par exemple également des anticorps antithyroglobuline.

3/ Clinique :

Le goitre est habituellement diffus, indolore, sans signes compressifs ni adénopathies. Une exophtalmie est souvent observée. (30 à 80% des cas, l'origine de ce trouble n'est pas encore tout à fait comprise, elle serait liée à des infiltrats inflammatoires formés après stimulation antigénique à la fois sur les muscles oculomoteurs et sur le tissu conjonctif rétro-orbitaire).

L'augmentation du taux d'hormones thyroïdiennes provoque un amaigrissement rapide du patient malgré un appétit conservé ou augmenté. Le sujet est sujet à des sueurs, ses mains sont chaudes et moites. Le rythme cardiaque du patient est souvent accéléré, des palpitations s'ajoutent à la légère tachycardie. On peut observer une petite augmentation de la tension artérielle. Chez les sujets âgés, des complications cardiaques peuvent survenir, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance cardiaque. D'un point de vue digestif, le transit est accéléré accompagné de diarrhées.

Le caractère est également modifié, le malade est plus nerveux, voire agressif. Des perturbations latentes peuvent se révéler.

Des dermopathie basedowiennes peuvent apparaître également mais de façon bien plus rare (moins de 5% des cas), provoquées par un dépôt de glucosaminoglycanes GAG associés à des infiltrats inflammatoires, surtout sur la face antérieure du tibia, on appelle cette forme le myxœdème pré-tibial.

Des anomalies hématologiques à caractère auto-immun peuvent aussi s'ajouter à ces troubles, comme une anémie hémolytique auto-immune par exemple.

4/ Traitements :

Avant de traiter spécifiquement la maladie de Basedow, on peut utiliser des thérapeutiques symptomatiques, pour notamment lutter contre les effets périphériques des hormones thyroïdiennes (comme la tachycardie). On prescrit

des bêta-bloquants non cardio-sélectifs comme le propranolol) ou des inhibiteurs calciques en cas de contre-indication aux bêta-bloquants.

Le propranolol va non seulement agir sur la tachycardie, mais diminue l'action de la monodéiodase de type I convertissant la tétra-iodothyronine (T4 ou thyroxine) en tri-iodothyronine (T3).

S'il existe une orbitopathie, les traitements locaux seront utilisés, en vue de protéger la cornée : larmes artificielles, lubrifiants, pommade à la vitamine A, etc. Dans les cas rares mais graves de mise en jeu du pronostic visuel, on a recours à la chirurgie.

Contre une dermopathie basedowienne, la chirurgie est déconseillée car les récurrences sont fréquentes. Les pansements occlusifs aux dermocorticoïdes sont efficaces mais exposent à un passage systémique. Pour contourner cela, on utilise la contention.

Les traitements de première intention sont les anti-thyroïdiens de synthèse (ATS) inhibent la synthèse hormonale en bloquant la thyroperoxydase. Ils n'ont en revanche aucune action sur la libération des hormones précédemment formées, et comme la T4 a une demi-vie de l'ordre de 7 jours, leur action n'apparaît que progressivement et les symptômes disparaissent après environ 3 à 4 semaines de traitement. On commence toujours par une dose d'attaque pendant 4 à 6 semaines, que l'on prolonge par un traitement d'entretien pendant environ 1 an 1/2. Le suivi est assuré par des dosages de la TSH, même après l'obtention de l'euthyroïdie.

Il existe 4 spécialités disponibles en ville.

Thiamazole Thyrozol®. 2,5 à 40 mg.

Carbimazole Néo-mercazole®. 2,5 à 60 mg.

Benzylthio-uracile Basdène®. 25 à 600 mg.

Propylthio-uracile Propylex®. 25 à 600 mg.

Le thiamazole, le benzylthio-uracile et le propylthio-uracile sont les métabolites actifs du carbimazole. Ils peuvent entraîner une modification de la formule sanguine, une surveillance doit donc être mise en place. Toute fièvre doit être signalée au médecin.

Parfois, un traitement au long cours par ATS est maintenu à faible posologie. Le traitement chirurgical est une thérapeutique radicale. Il ne peut être envisagé qu'après avoir obtenu l'euthyroïdie par anti-thyroïdiens de synthèse administrés pendant 1 ou 2 mois. La thyroïdectomie totale est conseillée, ce qui induit une hypothyroïdie imposant une thérapie substitutive à vie. Cette méthode a l'avantage de réduire à zéro tout risque de récurrence.

Un traitement par iode 131 est également radical, de première ou de seconde intention. Son administration consiste à l'absorption d'une gélule et se fait en service de médecine nucléaire selon un protocole précis. Chez la femme en âge de procréer, cette prise en charge nécessite la vérification de l'absence de grossesse, ainsi qu'une contraception efficace pendant et 6 mois après. On ne propose pas cette thérapie aux patients présentant une exophtalmie, cela risquerait d'en accentuer les symptômes.

Près de la moitié des patients ayant reçu ce traitement présentent une hypothyroïdie quelques années après.

d/ La thyroïdite subaiguë de De Quervain.

La thyroïdite subaiguë de De Quervain est une inflammation aiguë réversible de la thyroïde, en réaction à une infection virale ou bactérienne.

Elle est appelée « subaiguë » car l'évolution se fait en 4 étapes :

- La première phase est décrite par l'apparition très rapide d'une douleur très intense irradiant les oreilles, et augmentée par la palpation de la loge thyroïdienne. Elle peut ne concerner qu'un lobe, ou les deux, en même temps ou en alternance (« en bascule »), ainsi qu'une fébrilité parfois accompagnée de signe d'hyperthyroïdie. Les facteurs de l'inflammation sont augmentés (protéine C réactive notamment), avec un taux de T4 libre très élevé et un effondrement de la TSH.
- La deuxième phase est appelée « phase de récupération transitoire », avec un retour à la normale des taux d'hormones et de la TSH.
- La troisième phase correspond à une hypothyroïdie.
- Pendant la quatrième phase, la glande retourne progressivement à un fonctionnement normal, c'est la récupération définitive.

La prise d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) atténue la douleur et l'inflammation, on leur associe fréquemment le paracétamol. Dans le cas de douleurs très importantes, les corticoïdes peuvent être administrés sur une courte durée.

e/ La thyroïdite d'Hashimoto :

Cette thyroïdite a été décrite pour la première fois en 1912 par Haraku Hashimoto, un chirurgien japonais.

C'est une maladie auto-immune. Elle est définie par la présence d'un goitre dû à un infiltrat lymphoplasmocytaire. Elle est plus fréquente chez la femme, surtout entre 30 et 60 ans. Son diagnostic repose sur l'association d'un goitre et de taux élevés d'anticorps.

Le goitre dans ce cas là est de volume moyen, homogène et très ferme, mais non compressif. On retrouve des anticorps antithyroperoxydase dans presque la totalité des cas, alors que les anticorps antithyroglobuline sont un peu moins fréquents (dans 80 à 90% des cas).

La prise en charge de cette thyroïdite est basée sur une hormonothérapie substitutive, ce qui contribue à faire régresser le goitre.

f/ L'hyperthyroïdie iatrogène :

La plupart de ces hyperthyroïdies ont pour origine une administration de médicaments iodés : amiodarone (Cordarone®), produits de contraste iodés (Dotarem®, Iopamiron®...), antiseptiques iodés (Betadine®)...

Deux mécanismes ont été mis en cause :

- un apport brutal et excessif d'iode sur une pathologie thyroïdienne sous-jacente ;
- une toxicité de l'iode entraînant une lyse des thyrocytes.

En revanche, le lithium (Téralithe®), ou encore les interférons (α surtout comme le Viraféron®) peuvent également engendrer des hyperthyroïdies, mais le mécanisme n'est pas encore compris.

D'autres types d'hyperthyroïdie sont plus rarement rencontrés.

Il existe :

- La thyroïdite aiguë infectieuse : souvent d'origine bactérienne, elle apparaît dans un contexte d'immunodépression. Elle associe une douleur cervicale et de la loge thyroïdienne, un syndrome infectieux, ainsi qu'un syndrome inflammatoire et une hyperleucocytose. Son traitement consiste en une antibiothérapie adaptée au germe.

- La thyroïdite gestationnelle transitoire : due à l'effet stimulant de l'hCG sur le récepteur de la TSH pendant le premier trimestre de la grossesse.
- La thyroïdite chronique de Riedel (rare): c'est une thyroïdite fibreuse de pathogénèse inconnue. La fibrose envahit la glande et les tissus alentours, pouvant provoquer des troubles respiratoires, des troubles de la déglutition, une dysphonie. La glande est détruite progressivement, aboutissant à une hypothyroïdie.

g/ Conclusion :

Une hyperthyroïdie est définie par une augmentation des taux sanguins des hormones thyroïdiennes avec un effondrement du taux de TSH, mais les origines sont très diverses. L'efficacité de la prise en charge dépend de la détermination exacte de l'étiologie.

C/ Hypothyroïdie :

L'hypothyroïdie se définit comme une insuffisance d'hormones thyroïdiennes, il s'agit du dysfonctionnement le plus fréquent de cette glande.

Elle est souvent diagnostiquée lors d'un examen de routine ou suite à des signes cliniques, via dosage de la TSH. Les valeurs de référence du taux plasmatique de TSH sont comprises entre 0,3 et 6mU/L soit 1,8 à 36 pmol/L. C'est seulement en cas d'élévation anormale de la TSH que l'on dose éventuellement l'hormone T4 libre, qui est habituellement comprise entre 8 et 18 ng/L soit entre 10 et 23 pmol/L. Cette pathologie hormonale concerne les femmes dans la très grande majorité des cas (sex-ratio de 1/10), souvent avec des antécédents familiaux. La moyenne d'âge de survenue est de 60 ans, le pic d'incidence est observé au moment de la ménopause.

On différencie l'hypothyroïdie manifeste, de l'hypothyroïdie frustrée. Cette dernière est définie par une concentration plasmatique anormalement élevée de TSH avec une valeur de T4 libre normale. Dans ce cas, elle est souvent asymptomatique. L'augmentation de la TSH ne signe pas obligatoirement une hypothyroïdie, par exemple un adénome thyroïdarien peut également en être la cause.

Ce marqueur est donc assez faible et non spécifique.

Les dosages de T3 et T4 ne se font pas en première intention, car leurs concentrations varient fréquemment et ne constituent pas un outil diagnostique précis.

Par exemple, lors des deuxièmes et troisièmes trimestres de la grossesse, les taux de T3 et de T4 libres sont plus bas que les normes. En cas d'une dénutrition, c'est le taux de T3 qui se retrouve anormalement bas.

1/ Clinique :

Les signes cliniques de l'hypothyroïdie sont nombreux et variés, et touche une multitudes d'organes car la thyroïde est le régulateur central de notre organisme. Beaucoup sont liés à l'état d'hypométabolisme dû à la carence hormonale.

D'abord parlons du myœdème, s'agit d'une infiltration cutanéomuqueuse de substances riches en polysaccharides acides. C'est un « faux œdème », ferme, qui ne prend pas le godet (la pression d'un doigt sur la peau infiltrée ne laisse pas d'empreinte).

Le visage est bouffi et pâle, une macroglossie est observée, ainsi qu'un gonflement des paupières. De la même façon, les jambes s'élargissent et les doigts se boudinent.

Une diminution de l'appétit est observée, or une prise le poids est souvent associée, de façon modérée ou pas.

La peau est sèche, rugueuse et pâle ; des éruption cutanées type eczéma, acné peuvent apparaître.

Au niveau du larynx, l'infiltration provoque un changement de la voix, qui devient plus grave, plus rauque, des problèmes de déglutition sont aussi associés. De plus, une dépilation au niveau des sourcils, du pubis, des aisselles, et une perte des cheveux s'ajoutent, avec une croissance des ongles ralentie et deviennent cassants.

Passons à l'équilibre émotionnel : une dépression légère peut s'installer dans les premiers temps, avec une indifférence pour le monde extérieur. Cela peut évoluer en véritable dépression, non améliorée par la prise de certains antidépresseurs tel que la fluoxétine, inhibiteur de la recapture de la sérotonine, qui contiennent du fluor. Or le fluor inhibe la fonction thyroïdienne, renforçant cette dépression. Des troubles de la concentration et de la mémoire associée avec un ralentissement intellectuel est observé.

L'hypométabolisme dû à l'hypothyroïdie provoque une grande fatigue physique et psychique. La vie sexuelle est toujours diminuée.

D'un point de vue cardiaque, le myocarde est affaibli, et doit donc compenser pour continuer à assurer sa fonction. Une cardiomégalie apparaît donc. Le rythme cardiaque est ralenti, mais cet affaiblissement a pour conséquences des palpitations et un essoufflement.

Hypothyroïdie primaire chez la personne âgée de plus de 65 ans

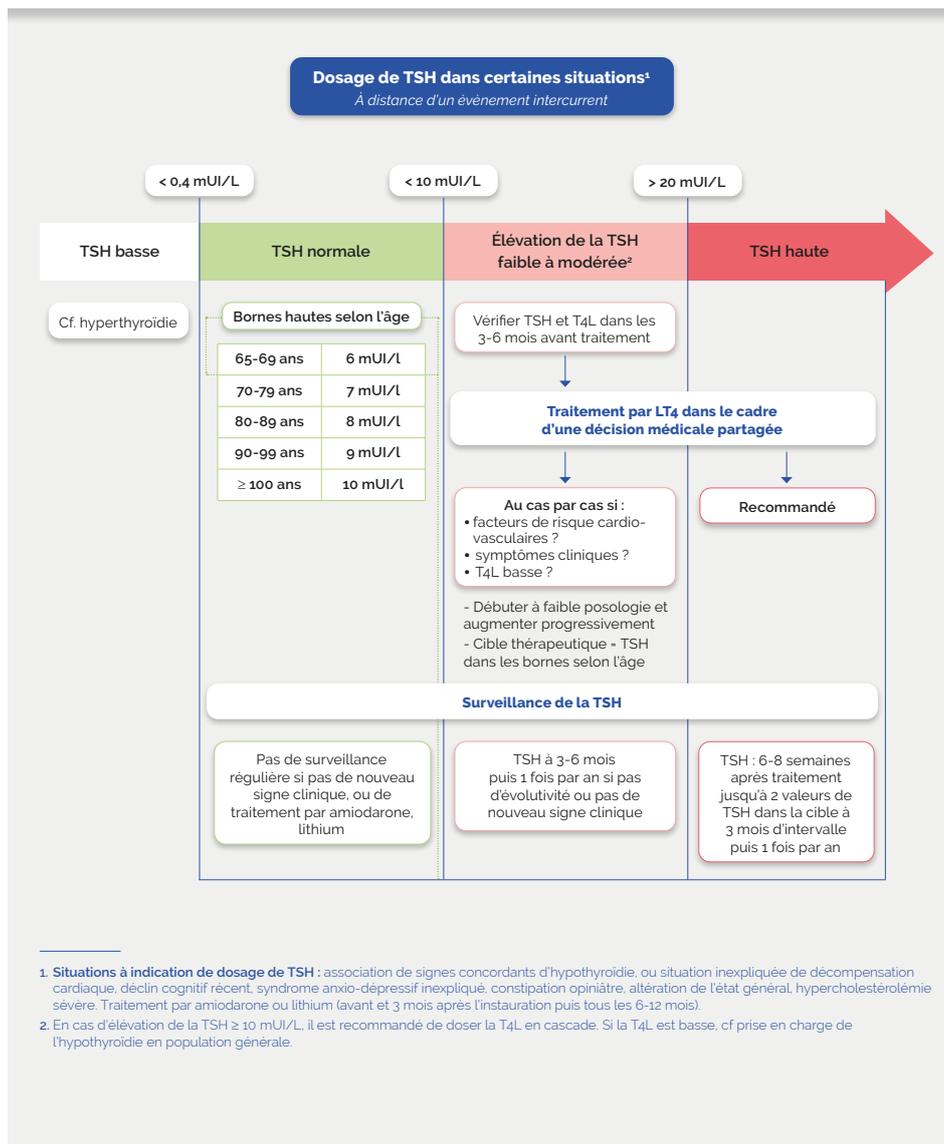


Figure N°10 : recommandations de la HAS pour le traitement de l'hypothyroïdie chez les personnes âgées.

de

Concernant le métabolisme lipidique, les hormones thyroïdiennes stimulent normalement tous les organes. On remarque que le foie, étant donné qu'il n'est pas assez stimulé, il ne peut plus décomposer les corps gras, provoquant ainsi une augmentation des LDL, ni produire le cholestérol à l'origine d'autres hormones.

L'hypothyroïdie peut également se manifester par des atteintes neuropathiques avec des engourdissements, des crampes musculaires, ou par le syndrome du canal carpien, présent plus de 50% des cas. L'atteinte nerveuse est liée à une circulation sanguine diminuée, conduisant à un défaut d'apport en oxygène.

Les nerfs et les muscles étant déficients, le transit au niveau digestif est ralenti. La constipation est responsable d'un météorisme.

Biologiquement, on observe :

Une anémie, souvent macrocytaire, des anomalies lipidiques, une hypercholestérolémie (surtout des LDL), et quelques fois une hypertriglycéridémie. De plus, on remarque une augmentation des enzymes musculaires telles que les CPK, une hyponatrémie de dilution, une hyperuricémie pouvant provoquer des crises de goutte, une hyperprolactinémie pouvant être à l'origine d'une aménorrhée ou d'une galactorrhée et des troubles de la glycémie.

Les médecins doivent donc être prudents lors du diagnostic, car lorsque seules certaines conséquences de la carence hormonale s'expriment, cela peut orienter vers un diagnostic erroné : pathologies cardiaques ou digestives, voire psychiatriques.

La fonction gonadotrope peut entraîner des troubles, de la sexualité (impuissance, troubles de la libido) et/ou de la fertilité (anovulation par exemple).

La forme terminale de l'hypothyroïdie, rarement rencontrée à notre époque, est le coma myxoédémateux. Il se présente comme un coma de profondeur variable, aréflexique mais associé à des crises de convulsion dans 20% des cas. L'hypothermie est associée à une bradycardie et à une bradypnée. Sa mortalité est proche des 20%.

2/ Etiologies :

Les déficits en hormones thyroïdiennes conduisant à l'hypothyroïdie sont dans une grande majorité des cas liés à une atteinte thyroïdienne primaire ou périphérique. Plus rarement, il s'agit d'une atteinte centrale causée par un défaut de sécrétion de l'activité de la TSH hypophysaire, ce que l'on appelle l'hypothyroïdie secondaire ou centrale.

a/ L'hypothyroïdie d'origine thyroïdienne :

L'hypothyroïdie primaire concerne 2% de la population générale, en particulier les femmes à des périodes comme la grossesse, le post-partum, ou encore la ménopause.

b/ Les hypothyroïdies d'origine auto-immune :

Généralement chez la femme, une hypothyroïdie spontanée est fréquemment due à une auto-immunité. L'atteinte thyroïdienne peut être isolée, ou associée à d'autres troubles endocriniens tel qu'un diabète de type I, une insuffisance surrénalienne, une ovarite auto-immune, etc.

On distingue :

- la thyroïdite lymphocytaire chronique à forme atrophiante ou myxoédème idiopathique post-ménopausique, qui est l'étiologie la plus fréquente après la ménopause. La glande s'atrophie progressivement, provoquant une hypothyroïdie irréversible.
- la thyroïdite de Hashimoto dans laquelle l'hypothyroïdie apparaît le plus souvent progressivement.
- la thyroïdite auto-immune asymptomatique (sans goitre ni anomalie hormonale), qui est biologiquement caractérisée par la présence d'anticorps anti-thyroïdiens.

c/ La thyroïdite du post-partum :

L'hypothyroïdie de la femme ayant accouché apparaît autour du cinquième mois après l'accouchement dans 5 à 10% des cas. Une courte période d'hyperthyroïdie précède ce syndrome.

Sa résolution est spontanément dans la grande majorité des cas en quelques semaines ou mois, mais la thyroïde s'atrophie dans 1 cas sur 10, rendant l'hypothyroïdie définitive.

En cas de retour à la normale et concernant une grossesse ultérieure, le taux de récurrence est de l'ordre de 30%.

On en reparlera ultérieurement plus en détail.

d/ L'hypothyroïdie par « anticorps bloquants » :

Plusieurs dizaines d'années après une hyperthyroïdie due à la maladie de Basedow, une hypothyroïdie s'installe souvent, causée par des anticorps anti-récepteurs de la thyroïde non pas stimulants cette fois-ci, mais bloquants.

e/ Les hypothyroïdies d'origine iatrogène :

On les retrouve après des traitements chirurgicaux ou médicamenteux :

- Suite à une thyroïdectomie totale ou partielle. Dans le premier cas, elle sera définitive, imposant une hormonothérapie substitutive. Dans le deuxième, l'effet est variable selon le volume thyroïdien retiré. Il faut donc doser régulièrement la TSH, dans les mois suivant la chirurgie.
- Après traitement par iode radio-actif, une hypothyroïdie transitoire peut survenir, elle peut également être définitive, jusqu'à plus de 10 ans après le traitement. Les dosages réguliers de la TSH ici aussi indispensables.
- Après radiothérapie de la région cervicale (cancer ORL par exemple), l'hypothyroïdie est possible les années qui suivent.
- Après traitement par l'amiodarone (Cordarone®), dont un comprimé apporte plus de 500 fois la quantité d'iode journalière recommandée. Elle disparaît généralement après l'élimination de la surcharge iodée.
- Sous traitement par le lithium (troubles maniaco-dépressifs), 10% des patients, surtout chez les femmes, souffriraient d'une hypothyroïdie. Le lithium inhibe la lyse de la thyroglobuline et diminue donc la production d'hormones thyroïdiennes. Il n'y a pas de contre-indication à associer traitement hormonal substitutif et lithium.

f/ L'hypothyroïdie d'origine centrale :

Beaucoup plus rare que l'hypothyroïdie d'origine thyroïdienne, elle est rarement isolée et s'accompagne d'autres troubles hypophysaires.

La thyroïde fonctionne au ralenti par défaut de stimulation hypothalamo-hypophysaire.

Le traitement est uniquement symptomatique dans la plupart des cas. Il faut compenser la carence en hormones thyroïdiennes. Cette thérapeutique devra être suivie à vie.

3/Les traitements :

La tri-iodothyronine (T3) ayant une demi-vie courte, le traitement est principalement basé sur l'administration de son précurseur, la tétra-iodothyronine (T4) ou thyroxine, d'une demi-vie de 7 jours. Malgré tout, certaines spécialités contiennent de la T3, en association à la T4.

L'avantage de l'administration de la L-T3, est d'avoir une action rapide est forte dans une courte période de temps. Un désavantage existe, les taux sanguins sont plus instables et le risque de surdosage plus important.

La demi-vie de la lévothyroxine étant de 7 jours, une seule administration par jour est permise. Comme les quantités d'hormones sont faibles, de l'ordre du microgramme, tout facteur perturbant l'assimilation peut avoir des conséquences. Ainsi il est recommandé de prendre le traitement le matin, à jeun, afin d'éviter d'influencer ces taux. Le point le plus important étant de prendre son traitement toujours dans les mêmes conditions (à la même heure), pour qu'il n'y ait pas de concentrations sanguines trop différentes. (Donc une prise le soir par exemple n'aurait pas vraiment de désavantage).

Il est souvent déconseillé de changer de spécialité concernant les substituts hormonaux, en effet, il y a quelques années, une polémique est née suite à la mise sur le marché de générique de spécialités de Lévothyrox®. Les patients se plaignant d'un changement dans le ressenti de leur traitement. En effet, une infime modification de la quantité d'hormones absorbée peut être ressentie par le patient.

L'équilibre est atteint après 4 à 6 semaines de traitement, un dosage de la TSH n'est par conséquent pas indiqué avant.

Habituellement, les doses sont progressives, surtout pour le Cynomel® ou l'Euthyral®.

Le tiraticol (Treatrois®) est un métabolite de la T3, mais n'est pas indiqué dans le traitement de l'hypothyroïdie. On l'utilise en association avec la T4 pour freiner la

thyroïde, dans le cas de cancers thyroïdiens ou de résistance aux hormones thyroïdiennes.

4/ Adaptation et surveillance de la posologie :

Les apports hormonaux dépendent surtout du poids du patient, et sont diminués chez les personnes âgées.

Chez les patients ayant subi une thyroïdectomie totale, la lévothyroxine est prescrite dès le départ à une dose d'environ 1,6 µg/kg/j, soit environ 100 µg/j pour une personne de 60 kg.

Dans les autres cas de figure, l'hormonothérapie est commencée progressivement, surtout lorsque l'hypothyroïdie est ancienne et chez le sujet âgé. Par exemple, pour une posologie jugée nécessaire de 100 µg/j, on commencera à 25 µg/j, et on augmentera par cran de 25 µg/semaine.

Un dosage de la TSH est fait 6 à 8 semaines après avoir atteint la posologie voulue, puis à nouveau 6 à 8 semaines après. S'il n'y a pas lieu de modifier la dose d'hormones, les contrôles vont s'espacer d'abord de 6 mois, puis seront effectués tous les ans.

5/ Conseils aux patients :

Ici, notre rôle en tant que pharmacien est important, au moment de la délivrance du médicament.

Le point le plus important est l'observance, il est primordial de s'assurer que le patient comprend qu'il s'agit d'un traitement à vie, et que l'équilibre hormonal, donc sa qualité de vie ressentie, ne sera optimale que lorsque le médicament est pris dans des conditions identiques tous les jours. Néanmoins, le rassurer qu'un oubli ponctuel n'est pas dramatique, il ne sera pas nécessaire de doubler la dose le jour suivant.

Passons aux interactions; on sait que l'absorption des hormones peut être modifiée par certains traitements, il faudra comme pour tout traitement chronique prévenir chaque professionnel de santé que l'on est amené à voir de la prise de ces médicaments.

Dans les médicaments nécessitant des précautions d'emploi, on retrouve :

- les anticoagulants oraux (Coumadine®, Préviscan®): ils augmentent le risque d'hémorragique, un contrôle plus fréquent de l'INR est nécessaire ;
- la colestyramine (Questran®), les sels de fer (Tardyféron®...), les topiques intestinaux (Actapulgite, Smecta...) : ils diminuent l'absorption des hormones, il faut séparer les prises de minimum 2 heures ;

- les inducteurs enzymatiques, tels que la carbamazépine (Tégréol®), le phénobarbital (Gardéнал®), la phénytoïne (Dihydan®), la rifampicine (Rifadine®), Rimectan®) : ils diminuent les taux sériques des hormones, dont il faudra vraisemblablement adapter des doses administrées.

Nous devons éduquer le patient sur les signes qu'il pourrait ressentir en cas de variation de ses taux hormonaux, qu'il apprenne à écouter et comprendre son corps.

Les signes classiques d'hypothyroïdie (dépression, ralentissement, prise de poids, constipation...) et d'hyperthyroïdie (nervosité, agressivité, perte de poids, diarrhées, troubles du rythme cardiaque...) peuvent être rappelés au patient, pour l'inciter à aller consulter s'il suspecte un déséquilibre hormonal.

La surveillance biologique régulière reste indispensable, même après des années au même dosage.

D/ Grossesse et thyroïde :

La pathologie thyroïdienne est le deuxième trouble endocrinien rencontré lors de la grossesse, après le diabète gestationnel.

1. La thyroïde pendant la grossesse :

On sait que chez la femme enceinte, les besoins en iode augmentent, et cela pour deux raisons. Le fœtus synthétise ses propres hormones thyroïdiennes, sa source d'iode est donc sa mère. De plus, comme la filtration glomérulaire augmente, la clairance rénale de l'iode s'élève, entraînant une baisse de sa concentration.

- L'hyperoestrogénie pendant la grossesse provoque une augmentation de toutes les protéines de transport, dont la Thyroxin Binding Globulin ou TBG. On retrouve donc moins d'hormones libres, qui sont les formes actives. Ce besoin plus élevé en hormones thyroïdiennes s'étale jusqu'à environ un mois après l'accouchement.

- L'Hormone Chorionique Gonadotrophique synthétisée par le placenta un effet thyroostimulant car sa structure est proche de celle de la TSH. On observe d'ailleurs une augmentation du volume chez 80% des femmes enceintes.

- Il existe une désiodase placentaire de type 3, qui augmente la production de T3 inverse (inactive) à partir de la T4.

D'un point de vue biologique, les quantités totales d'hormones T3 et T4 augmentent suite à l'élévation de la TBG, alors que les taux d'hormones libres ne sont que peu modifiés.

On observe une baisse de la TSH due à sa compétition avec l'HCG. Les récepteurs étant stimulés, il y a un rétro-contrôle sur la synthèse hypothalamique de la TSH.

Les besoins en iode augmentent donc pendant la grossesse puisque comme nous l'avons vu précédemment, le fœtus fabrique ses propres hormones thyroïdiennes, puisant dans les réserves iodées maternelles. En revanche, la TSH maternelle ne traverse pas le placenta et n'influence donc pas la synthèse fœtale.

Les anticorps antithyroglobuline et antithyroperoxydase ne franchissent pas le placenta, mais leur présence peut quand même avoir des conséquences négatives sur la grossesse. Dans la littérature, des cas d'avortements spontanés pendant le premier trimestre, de thyroïdite du post-partum, de dépression du post-partum et de possibles conséquences sur l'intellect du futur enfant sont décrits.

La TSH est contrôlée dans les premier et troisième trimestres ainsi que dans les 6 premiers mois post-partum.

2. L'hypothyroïdie et la grossesse :

Les hormones thyroïdiennes ont leur importance dès le début de la grossesse, en particulier dans le développement cérébral. Une carence maternelle peut avoir de graves conséquences sur le développement fœtal. La thyroïde du fœtus ne débute sa formation qu'entre la 10ème et la 12ème semaine de grossesse, et commence à synthétiser de la T4 vers la 18ème ou 20ème semaine. Jusque là, ce sont les hormones maternelles traversant le placenta qui assurent les besoins.

Quelles sont les conséquences d'une carence en hormones thyroïdiennes ?

Chez la mère :

- une hypertension artérielle,
- une pré-éclampsie,
- un avortement prématuré (1er trimestre),
- une anémie,
- une hémorragie du post-partum.

Le diagnostic se fait généralement par l'augmentation de la TSH maternelle, alors qu'elle devrait diminuer dans un contexte normal. L'hypothyroïdie est évoquée pour une TSH supérieure à 2 mU/L (normes de valeur hors grossesse : 0,3 à 6 mU/L). Dans la plupart des cas, la valeur de la T4 libre reste dans la fourchette des valeurs usuelles (entre 8 et 18 ng/L ou 10 et 23 pmol/L).

Chez le fœtus, la carence est rarement d'origine maternelle (1 sur 100 000 naissances). Pour 1 naissance sur 4 000, la thyroïde s'est anormalement développée. Les conséquences sont :

- un petit poids de naissance,

- un déficit intellectuel modéré à sévère, avec un développement plus lent du langage, des résultats scolaires assez faibles, voire un déficit moteur.

Un dosage systématique de la TSH chez le nouveau-né est effectué (le 3ème jour après la naissance) afin d'amorcer au plus tôt un traitement si nécessaire.

Quelles sont les prises en charge d'un déficit hormonal ?

Côté maternel, si l'hypothyroïdie est déjà connue avant la grossesse, l'apport quotidien sera augmenté d'environ 30%, avec une vérification 6 semaines après la modification de posologie.

Si l'hypothyroïdie est découverte au cours de la grossesse, on instaure une supplémentation à une posologie légèrement supérieure à celle utilisée sans grossesse. Ici aussi, la TSH est dosée 6 semaines après le début du traitement.

L'hypothyroïdie peut progressivement disparaître après l'accouchement, les doses d'hormones administrées sont ajustées selon les dosages de la TSH. Ce traitement par hormones thyroïdiennes ne contre-indique en rien l'allaitement.

Chez le fœtus, les hypothyroïdies graves in-utero sont extrêmement rares, et peuvent être traitées par une injection intra-amniotique de thyroxine dès la 29ème semaine de grossesse. Grâce au dosage systématique de la TSH à la naissance, l'hypothyroïdie néonatale est prise en charge à temps pour éviter un retard de développement mental.

3. L'hyperthyroïdie et la grossesse :

L'hyperthyroïdie concerne 1 à 3% des grossesses. Les étiologies sont aussi diverses que dans la population générale, la plus fréquente étant la maladie de Basedow.

Cliniquement, la perte de poids est généralement masquée par l'augmentation liée à la grossesse, mais la présence d'un goitre ou d'une tachycardie peuvent orienter vers le diagnostic.

Une hyperthyroïdie est présente dans 2/3 des cas d'Hyperemesis gravidarum, décrite en début de grossesse, entre la 6 et la 9ème le plus souvent. Il s'agit des

vomissements incoercibles entraînant troubles électrolytiques, perte de poids, déshydratation, cétonurie et troubles hépatiques. L'hyperthyroïdie est corrélée au taux d'HCG et est vérifiée par une augmentation des formes libres de T3 et T4. L'hospitalisation peut être nécessaire en cas de déshydratation, pour rétablir l'équilibre hydroélectrique. La diminution spontanée de la concentration en HCG permet une amélioration clinique, avec une euthyroïdie retrouvée entre la 16 et 20èmes semaines de grossesses.

Quelles sont les conséquences sur la mère et l'enfant ?

Les conséquences maternelles d'une hyperthyroïdie sont :

- une pré-éclampsie,
- des fausses couches ou accouchements prématurés,
- des complications cardiaques s'il existait auparavant une cardiopathie,
- des ruptures placentaires,
- une anémie,
- des symptômes de thyrotoxicose sévères.

Chez le fœtus, une hyperthyroïdie maternelle peut provoquer un retard de croissance in-uterin, une prématurité, des défaillances cardiaques, des malformations congénitales telles qu'une fente palatine ou une imperforation anale, voire une mort néonatale.

III/ Vieillessement et thyroïde :

Le système endocrinien, comme d'autres systèmes organiques, subissent des changements fonctionnels cruciaux avec le vieillissement.

De nombreux changements morphologiques et physiologiques de la thyroïde au cours du processus de vieillissement sont bien connus et décrits.

Avec l'âge, la thyroïde rétrécit et descend dans le cou. Le taux d'hormone thyroïdienne triiodothyronine (T3) peut baisser légèrement, mais le déroulé des fonctions vitales ne varie que très peu. Néanmoins, la fréquence des troubles de la thyroïde augmente avec les années.

Une spécificité des maladies thyroïdiennes chez les personnes âgées, différente essentiellement de celle observée chez les sujets plus jeunes, repose sur la présence de symptômes plus subtils souvent attribués au vieillissement normal. En effet, Les troubles qui affectent la fonction thyroïdienne, en particulier l'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie, sont parfois masqués par le processus de vieillissement normal.

Les hypothyroïdies et hyperthyroïdies infracliniques, ainsi que les néoplasmes thyroïdiens, dont la prévalence augmente avec l'âge, nécessitent une attention particulière chez le sujet âgé. Fait intéressant, la fonction thyroïdienne altérée peut contribuer à une longévité prolongée.

Les troubles thyroïdiens entraînent souvent des symptômes qui sont facilement pris, à tort, pour des symptômes d'autres maladies, voire des signes de vieillissement.

La variation de la fonction thyroïdienne peut nuire considérablement au bien-être des personnes âgées et à leur capacité à réaliser des activités du quotidien. Le diagnostic est donc un outil important afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

Certains spécialistes recommandent de mesurer le taux de thyroïdostimuline dans le sang chez les personnes âgées de plus de 70 ans tous les ans, bien qu'un certain nombre d'organismes médicaux ayant examiné cette question recommandent de ne pas effectuer de dépistage chez les adultes véritablement asymptomatiques afin d'éviter de traiter de manière excessive les personnes présentant des anomalies biologiques mineures.

Toutes les recommandations analysées par la HAS sauf une seule s'accordent pour affirmer que la limite supérieure des valeurs de référence de la TSH augmente avec l'avancée en âge, sans toutefois proposer de valeurs de référence ajustées pour certaines recommandations. Ou en proposant une limite supérieure des valeurs de référence ajustées variant entre 6,3 et 8 mUI/L pour les sujets âgés de 80 ans et plus, selon les recommandations.

Le repérage des dysthyroidies est donc primordial chez la personne âgée, malgré le manque de spécificité des symptômes associés. Ces repérages doivent se faire par exemple au moment de l'entrée en EHPAD, lors d'une hospitalisation ou lors d'un bilan de santé chez le médecin traitant.

Dans la population générale, le repérage n'était pas recommandé en dehors des situations suivantes : découverte d'une fibrillation atriale (signe d'une hyperthyroïdie), un déclin cognitif récent, un syndrome dépressif majeur non expliqué, ou finalement des signes claires d'une dysthyroidie. En tout cas, tant que c'est possible, le dosage de la TSH doit être réalisé à distance de tout évènement intercurrent.

L'évaluation de la fonction thyroïdienne repose en première intention sur le dosage de la TSH ; pas d'indication à un dosage de la T4L, T3L et des anticorps .
Il n'est pas nécessaire de répéter un dosage de TSH revenu normal avant 6 mois à 1 an, en absence de nouvel évènement clinique.

la SFE (société française d'endocrinologie) propose une approche clinique pragmatique en considérant que la limite supérieure des valeurs de référence de la TSH est égale à la décennie d'âge du patient (par exemple 8 mUI/L pour les sujets de 80 à 89 ans).

Les données de la littérature sont en faveur d'une élévation physiologique de la TSH.

Ces changements peuvent être dus à la quantité d'hormones sécrétées ou à la sensibilité des organes cibles. Dans certains cas, les modifications de la quantité d'hormones sécrétées peuvent être secondaires à des modifications des organes cibles (par exemple, LH et FSH). De plus, il peut également y avoir un certain changement dans le taux de métabolisme d'autres hormones (par exemple, une dégradation périphérique accrue des hormones thyroïdiennes).

Les personnes âgées peuvent souffrir de syndromes gériatriques, qui peuvent avoir un effet significatif sur la qualité de vie et la fonctionnalité. La plupart des syndromes gériatriques sont associés à quatre facteurs de risque, à savoir l'âge avancé, les troubles de la mobilité, la détérioration de la fonctionnalité de base et la cognition. Les symptômes du syndrome gériatrique comprennent la faiblesse, la fatigue, l'irritabilité, la perte de poids, les troubles de la mémoire, les palpitations, les tremblements, l'anxiété, la nervosité, la sensibilité au froid, la peau sèche, la constipation et la dépression. Ces signes et symptômes peuvent également être observés dans l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie chez les personnes âgées.

A/ Modifications anatomiques et physiologiques :

1 - anatomique macroscopique :

Une augmentation de la taille de la thyroïde est observée avec l'âge. Mais cette augmentation est souvent associée à une surcharge pondérale.

Chez les hommes de plus de 70 ans, la prévalence de goitre est de 26,5%; elle est de 54,2% chez les femmes du même âge.

La formation de nodules (nodularités) peut être observée, sa prévalence dépend du statut iodé de la région et de la sensibilité des techniques de détection (ultrasons de haute fréquence généralement) . La prévalence chez la femme de plus de 70 ans est de 90% contre 60% pour les hommes de plus de 80 ans.

Avec l'avancée en âge, la glande thyroïde développe une atrophie continue et progressive avec fibrose, ce qui peut entraîner une diminution de la taille de la glande et la rendre difficile à palper. Il est rapporté que les changements morphologiques de la glande thyroïde sont associés à un plus grand nombre d'auto-anticorps chez les personnes âgées (atteignent jusqu'à 20 % chez les femmes âgées). À mesure que l'âge avance, le risque de nodules thyroïdiens et de malignité thyroïdienne augmente.

2 - Anatomique microscopique :

On observe à l'échelle microscopique une dilatation des follicules, la formation de kystes colloïdes, une augmentation du nombre de micro follicules, des infiltrations lymphocytaires diffuses ou en foyer ainsi que des fibroses.

Toutes ces modifications induisent une hétérogénéité anatomique et fonctionnelle d'ou dysthyroïdie. (Hypothyroïdie avec infiltration lymphocytaire et hyperthyroïdie avec autonomisation de nodules au sein du goitre multinodulaire).

3 - Physiologiques :

Chez le sujet âgé en bonne santé (excluant les facteurs confondants tel que la prise de médicaments, les déficits nutritionnels, les pathologies aiguës ou chroniques), les modifications sont non marquées.

Il n'y a pas de modification de concentration plasmatique en T4 après 70 ans chez les personnes maigres, on observe une diminution de production de 20% car il y a compensation par la diminution de sa clairance.

La T3 (plus active) diminue modérément (dû à la baisse d'activité de la desiodase de type I qui transforme T4 en T3 dans les tissus) et proportionnellement à l'âge pour atteindre des valeurs aux limites inférieures des valeurs de référence de la population générale. Elle baisse plus en cas de pathologie ou déficit nutritionnel. C'est alors associé à une augmentation de la reverseT3 (rT3) biologiquement inactive, mais intéressante pour le pronostique.

On observe également une augmentation de la TBG (thyroxin binding globulin) circulante.

Les hypothèses découlant de ces observations vont en faveur d'une résistance tissulaire à la T3, celle de T4 restant stable. De plus, le potentiel sécrétoire des cellules thyrotropes est diminué comme en atteste l'élévation plus faible de la TSH dans l'hypothyroïdie de la personne âgée.

L'altération du contrôle hypothalamique de la TSH est également possible, comme le suggèrent des modifications du pic nocturne de TSH.

(Etayé par études de Van Den Beld réalisée chez 403 personnes âgées de 73 à 94 ans.)

Les faibles variations du taux de TSH ont mené à ce que l'on ne modifie pas les valeurs de références par rapport à la fonction thyroïdiennes de la personne âgée, mais il est logique de fixer à 6microUI/ml et à 7,5 microUI/ml les valeurs de référence supérieures de la TSH après 70 et 80 ans, avec pour conséquence une meilleur prise en charge des patients.

Donc en résumé, on a deux hypothèses, soit diminution du rétrocontrôle hypophysaire par les hormones thyroïdiennes, ou diminution de la sensibilité de la thyroïde à l'action de la TSH.

Malgré que ces modifications physiologiques du fonctionnement thyroïdien avec l'avancée en âge ont été principalement décrites chez la souris et le rat, les données épidémiologiques transversales sont plutôt en faveur d'une élévation de la TSH avec l'âge .

Penchons nous sur certaines réalisées qui vont étayer nos propos :

- Parmi trois cohortes colligées par Chaker et Al, deux d'entre elles retrouvent une augmentation de 13 % de la limite supérieure des valeurs de référence de la TSH sur un suivi de 13 ans alors qu'une des trois cohortes ne retrouve pas de modifications mais sur un suivi plus court. (1) (16)
- Dans une revue récente, Borzi et Al. notent que les centenaires ont une TSH significativement plus élevée et que les TSH les plus hautes à l'inclusion dans une cohorte de 589 sujets âgés de 85 ans suivis jusqu'à 89 ans étaient associées à 23 % de réduction de mortalité. (15)

Du Puy et al. soulignent, sur la base de quatre études de cohortes, que les valeurs de référence habituelles de la TSH ne permettent pas de différencier les sujets âgés à risque de complications éventuellement liées à une hypothyroïdie (dépression, déclin cognitif, perte d'autonomie, sarcopénie...) de ceux ayant une élévation physiologique de la TSH. En effet, selon la base de données NHANES III, 70 % des sujets âgés de plus de 80 ans dans ces cohortes ont une TSH > 4,5 mUI/L.

Poser une limite supérieure des valeurs de référence de la TSH n'est donc pas une mince affaire, les études se basent généralement sur une approche épidémiologique.

- Joel Ehrenkranz en 2015 retrouve dans une large étude transversale rétrospective menée sur près de 500 000 dosages de TSH chez 325 000 sujets de tout âge que les valeurs de TSH comprises entre le 2,5 et le 97,5 percentile passent de 0,52-6,25 mUI/L pour les 20-40 ans à 0,52-7,55 mUI/L pour les plus de 80 ans . Cette élévation de la TSH moyenne avec l'âge, comme celle du nombre de personnes ayant une TSH > 4,5 mUI/L parmi les sujets sans pathologie thyroïdienne, est retrouvée également aux États-Unis, comme en Australie ou en Chine. (15)

Un certain nombre d'études ont cherché à déterminer si le diagnostic biochimique des troubles thyroïdiens chez les personnes âgées pouvait être faussé par des modifications de la fonction thyroïdienne liées à l'âge . Une première étude sur les profils de la fonction thyroïdienne chez les femmes âgées de 60 ans et plus a rapporté des taux sériques de thyroxine (T4) et de TSH plus élevés, et une diminution des taux de triiodothyronine (T3) et de triiodothyronine inverse (rT3) par rapport aux valeurs de référence.

En revanche, lorsque d'autres chercheurs ont classé les patients âgés en fonction de leur état de santé (c'est-à-dire des adultes âgés en bonne santé, des résidents de maisons de retraite ou des adultes âgés hospitalisés), ils ont constaté que des taux sériques de T3 plus faibles et des taux de rT3 plus élevés n'étaient détectés que chez les adultes âgés présentant de nombreuses comorbidités .

Par conséquent, les modèles de changements liés à l'âge observés précédemment peuvent être le miroir de maladies non thyroïdiennes. Deux études qui ont évalué les profils d'hormones thyroïdiennes chez des adultes en bonne santé ont clarifié cette question. Une étude qui a mesuré les niveaux de T3 et de T3 libre chez des adultes en bonne santé âgés de 65 ans et plus a déterminé que même si les niveaux de ces hormones étaient inférieurs à ceux des adultes plus jeunes, ils se situaient bien dans les limites des valeurs de référence. Ces résultats militent ainsi contre l'existence d'un syndrome de « T3 bas » associé au vieillissement normal.

Des études récentes ont rapporté un taux élevé de thyroïdostimuline (TSH) sérique avec le vieillissement en l'absence d'anticorps antithyroïdiens, alors que certaines études ont montré des valeurs contradictoires comme la diminution de la TSH sérique chez les personnes âgées. Les personnes atteintes d'une pathologie associée de déficience thyroïdienne secondaire à la maladie de Hashimoto montrent une tendance à une augmentation du niveau de TSH avec l'âge. Alors que dans la population carencée en iode, les études montrent une relation inverse entre la TSH et le vieillissement.

Certaines études ont montré une diminution du niveau de triiodothyronine (T3) et une augmentation du niveau de triiodothyronine inverse sans changement significatif du niveau de thyroxine libre (T4) avec le vieillissement. La cause de ces changements rapportés par diverses études épidémiologiques et cliniques est qu'avec le vieillissement, il y a une diminution de l'absorption d'iode, ce qui peut conduire à une moindre quantité de sécrétion de T4, mais elle est compensée par une réduction de la clairance métabolique de T4 due à moins de 5 'activité déiodinase chez les personnes âgées.

4 - Positivité des anticorps antithyroïdiens :

Le vieillissement est souvent associé à une augmentation de la production d'hormones dirigées contre tout type d'organes, la thyroïde ne fait pas exception.

Parmi les anticorps anti thyroïdiens, on retrouve l'anti-peroxydase et l'anti-thyroglobuline, dont la prévalence augmente avec un pic entre 80 et 85 ans, avant de diminuer chez les centenaires chez qui ces valeurs sont similaires à celles d'un

sujet de moins de 50 ans. (Les sujets étudiés dans ce cas présentent des poly pathologies)

Pour les personnes âgées en bonne santé (entre 70 et 95 ans) , la prévalence de ces anticorps est similaire à ceux de personnes de moins de 50 ans. Cette augmentation est alors associée à un contexte pathologique chez les personnes âgées.

Des études sur la fonction hypothalamo-hypophysaire chez les personnes âgées ont montré que des fluctuations circadiennes atténuées des taux de TSH et une diminution des réponses de la TSH à la stimulation par la TRH peuvent être détectées chez les hommes âgés. La cause de ce phénomène n'est pas claire. Il n'y a pas de différences histologiques ou immunoréactives dans les cellules thyrotropes des patients âgés. La mesure des taux de désiodase sérique chez une population d'adultes en bonne santé a démontré une corrélation inverse significative des taux de 3',3'-diiodothyronine, 3',5'-diiodothyronine et 3,5-diiodothyronine avec l'âge. Une étude a montré que la baisse de l'activité de la déiodinase observée avec l'âge s'accompagnait d'une baisse des niveaux de sélénium.

B/ Qu'est-ce que la "fonction thyroïdienne normale" chez les personnes âgées ?

Il y a eu une controverse de longue date sur les résultats des tests de la fonction thyroïdienne chez les personnes âgées . Les concentrations sériques de TSH, de T4 libre et de T3 libre évoluent avec l'âge. La première enquête Whickham, publiée en 1977, a montré que les taux de TSH ne variaient pas avec l'âge chez les hommes mais augmentaient nettement chez les femmes après l'âge de 45 ans. L'augmentation de la TSH avec l'âge chez les femmes a été pratiquement abolie lorsque les personnes ayant des anticorps thyroïdiens ont été exclues de l'échantillon.

Cependant, dans cette étude historique, le nombre d'individus âgés de 75 ans ou plus était assez faible, limitant ainsi la capacité de détecter une augmentation significative de la TSH dans ce groupe d'âge.

L'enquête Whickham de suivi sur 20 ans a montré qu'avec l'âge, l'incidence des anticorps antithyroïdiens positifs et de l'hypothyroïdie augmentait également . Cette étude de suivi, cependant, n'a pas été en mesure d'évaluer les changements longitudinaux de la TSH sérique et des hormones thyroïdiennes, car des dosages plus sensibles avaient été utilisés, rendant ainsi difficile toute comparaison significative.

L'enquête NHANES III, plus vaste et plus récente, a montré que les concentrations sériques de TSH ainsi que les anticorps sériques à la peroxydase thyroïdienne (TPOAb) et à la thyroglobuline (TgAb) augmentent avec l'âge chez les hommes et

les femmes. Dans cette étude, la TSH médiane a augmenté et la T4 a diminué après l'âge de 20 ans dans tous les groupes ethniques, même après avoir exclu le statut des anticorps thyroïdiens et d'autres facteurs de risque. Dans une analyse ultérieure ultérieure, Surks et Hollowell ont examiné les données NHANESIII qui ont montré une augmentation progressive de la concentration moyenne, médiane et 97,5 centile de la concentration de TSH avec l'âge dans les populations sans maladie et de référence. Cette analyse a suggéré que le centile 97,5 est d'environ 3,6 mUI/litre chez les personnes âgées de 20 à 39 ans et de 5,9 et 7,5 mUI/litre chez celles âgées de 70 à 79 ans et de 80 ans et plus, respectivement . Ils ont également démontré qu'environ 70 % des patients âgés qui seraient classés comme hypothyroïdie infraclinique avec une TSH supérieure à 4,5mUI/litre se situaient dans leur fourchette de référence spécifique à l'âge. Par conséquent, les auteurs ont suggéré que des plages de référence basées sur l'âge pour la TSH devraient être envisagées.

De plus, une étude longitudinale récente réalisée en Australie-Occidentale (étude de Busselton) (9) a montré pour la première fois que la TSH sérique augmente (augmentation moyenne de 0,32mU/L sur 13 ans) sans modification significative des concentrations de T4 libre avec l'âge. De même, une autre évaluation longitudinale de la fonction thyroïdienne dans un sous-groupe très âgé (âge moyen de 85 ans) de l'étude sur la santé cardiovasculaire (étude All Stars) a révélé que la TSH sérique augmentait de 13 % sur une moyenne de 13 ans de suivi associée à une augmentation de 1,7 % de FT4 et une réduction de 13 % des niveaux totaux de T3.

Toutes les études ci-dessus (Whickham, NHANESIII, Busselton et CVHS All Stars Surveys) (5) (8) ont été menées dans des zones avec un statut iodé suffisant. Contrairement à ces résultats, une étude transversale réalisée dans une zone d'apport en iode limite a montré que les concentrations sériques de TSH diminuaient progressivement avec l'âge tout au long de la vie, alors que les niveaux de FT4 n'augmentaient que chez les participants âgés de plus de 60 ans. Les auteurs ont émis l'hypothèse que ce résultat pourrait être celui du développement de l'autonomie thyroïdienne après une insuffisance de longue durée en iode, bien que le statut en iode lui-même n'ait pas été mesuré dans cette cohorte. Une étude antérieure réalisée dans une région auparavant carencée en iode en Allemagne a montré une plage de référence inférieure (0,25 à 2,12mUI/litre) pour la TSH sérique chez les personnes sans maladie thyroïdienne.

En outre, certaines études montrent que l'hypothyroïdie infraclinique et l'hyperthyroïdie infraclinique peuvent se corriger spontanément avec le temps. Une étude de Parle et al. a montré qu'après 1 an de suivi, la TSH revenait spontanément à la normale chez 5 % des personnes âgées de 60 ans ou plus présentant une hypothyroïdie subclinique et chez 76 % des patients présentant une TSH faible mais détectable. Dans une autre étude similaire et plus vaste, bien

que chez des adultes de tous les groupes d'âge, sur une période de 5 ans, la TSH s'est normalisée sans aucune intervention chez plus de 50 % des patients présentant un taux sérique de TSH élevé ou diminué.

La fixation d'une limite supérieure pour la valeur normale de la TSH pour une population a des implications pour le diagnostic de l'hypothyroïdie infraclinique ainsi que des problèmes connexes tels que le dépistage, l'association avec des comorbidités, en particulier les risques cardiovasculaires, et le traitement. Ainsi, les données actuelles soutiennent l'idée que la TSH sérique augmente légèrement avec l'âge, mais les données sur la T4 libre sont contradictoires. Des études prospectives à grande échelle sont nécessaires pour confirmer si des plages de référence spécifiques à l'âge doivent être utilisées lors de la déclaration des paramètres thyroïdiens.

C/ Les effets de l'hypothyroïdie chez les personnes âgées :

L'hypothyroïdie est caractérisée par une diminution de la disponibilité des hormones thyroïdiennes à la fois dans les tissus cibles et au niveau de l'hypophyse. L'hypothyroïdie manifeste est définie par une TSH élevée associée à une T4 libre anormalement basse. L'hypothyroïdie entraîne une morbidité importante et, probablement, une mortalité. Même s'il n'y a pas d'études fondées sur des preuves, il y a très peu de controverse sur les avantages du traitement de l'hypothyroïdie patente. L'hypothyroïdie infraclinique (ou frustrée), en revanche, est beaucoup plus fréquente. Elle est le plus souvent définie comme une élévation de la TSH au-dessus de 4,5 mcU/mL, avec un T4 libre normal.

L'enquête NHANES rapporte une prévalence de l'hypothyroïdie frustrée de 4,3 %, contre 0,3 % pour l'hypothyroïdie patente, représentant ainsi un problème de santé publique beaucoup plus important. L'hypothyroïdie infra clinique n'est en aucun cas limitée aux sujets âgés, mais compte tenu des preuves suggérant une augmentation de la TSH avec l'âge, la question doit être posée de savoir si ce phénomène est neutre, bénéfique ou néfaste chez la personne vieillissante. Alors qu'un taux de TSH plus élevé peut être "normal" chez les personnes âgées, nous devons encore comprendre les conséquences d'un taux légèrement plus faible d'hormones thyroïdiennes sur la population vieillissante. Dans plusieurs études animales, un niveau d'hormones thyroïdiennes plus bas est associé à la longévité et parmi les animaux de taille similaire, les espèces ayant les niveaux d'hormones thyroïdiennes les plus bas vivent le plus longtemps. (6) D'autre part, l'hypothyroïdie frustrée chez l'homme est associée de manière variable à des changements indésirables dans plusieurs marqueurs de substitution des maladies cardiovasculaires. Par exemple, il existe des preuves raisonnables issues de grandes études que les patients atteints d'hypothyroïdie infra clinique peuvent présenter des taux de LDL et de cholestérol total plus élevés que les sujets euthyroïdiens. Plusieurs autres études, généralement dans de petits groupes

sélectionnés de patients, ont montré une prévalence accrue de dysfonctionnement diastolique et/ou systolique, un épaissement de la média endothéliale et d'autres paramètres cardiaques.

La relation entre la fonction thyroïdienne, la morbidité et la mortalité chez l'homme a été étudiée à travers 2 grandes catégories d'études. La première englobe un grand nombre d'études cas-témoins comparant une multiple variété de paramètres ou de résultats chez les patients atteints d'hypothyroïdie infra clinique par rapport aux sujets euthyroïdiens. L'avantage de cette approche est la capacité de contrôler entièrement un nombre relativement élevé de variables présélectionnées bien caractérisées et également, de fournir des lignes directrices claires à appliquer dans la pratique clinique. Il existe malheureusement plusieurs inconvénients à cette méthode, le plus important étant le risque de biais de détermination, dans la mesure où les cas peuvent être étudiés par des méthodes différentes de celles utilisées pour les contrôles, conduisant à des résultats incorrects. De plus, les études cas-témoins sont incapables de montrer une relation de cause à effet pour les résultats significatifs. Les études basées sur la population cherchent à déterminer la relation entre les résultats significatifs et les paramètres de la fonction thyroïdienne en tant que continuum. Ces études sont plus coûteuses et plus laborieuses, et donc plus rares, mais ont plus de puissance statistique. L'inconvénient est que la caractérisation des mesures de résultats est nécessairement moins détaillée, compte tenu de la grande taille des échantillons. De plus, les facteurs de confusion tels que les diagnostics ou les traitements préexistants peuvent ne pas être facilement pris en compte.

Un certain nombre de méta-analyses récentes ont fourni des informations, mais n'ont pas résolu l'énigme. Razvi et al. ont analysé 15 études incluant près de 30 000 sujets (15). Les auteurs ont trouvé un risque significativement accru de cardiopathie ischémique et de mortalité cardiovasculaire chez les patients atteints d'hypothyroïdie infra clinique. Le rapport de risque, cependant, était faible (1,37). Plus intéressant encore, le risque accru était limité aux études incluant des sujets jeunes, tandis que les 5 études limitées aux sujets âgés de 65 ans et plus n'ont pas montré d'augmentation de la mortalité ou du risque cardiovasculaire chez les patients atteints d'hypothyroïdie infraclinique. Dans 2 de ces études, cependant, une augmentation de la morbidité et/ou de la mortalité a été observée dans les sous-groupes avec la TSH la plus élevée (> 10 et > 7 , respectivement). Une étude chez des sujets extrêmement âgés (> 85 ans) a même suggéré une mortalité plus faible chez les sujets atteints d'hypothyroïdie infraclinique. Des résultats similaires ont été observés dans une autre méta-analyse, en utilisant certaines des mêmes études incluses dans les méta-analyses précédentes.

D/ Les effets de l'hyperthyroïdie chez les personnes âgées :

Comme pour l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie peut être classée comme manifeste avec une TSH inférieure à la normale et une hormone thyroïdienne élevée, ou infraclinique avec une TSH inférieure à la normale et des taux d'hormone thyroïdienne normaux. L'hyperthyroïdie est nettement moins fréquente que l'hypothyroïdie : l'étude du Colorado Health Fair a montré une prévalence de TSH inférieure à la normale chez 2,2 % de la population étudiée (17) , tandis que l'enquête NHANES a indiqué une prévalence légèrement inférieure de 1,3 % subdivisée presque également entre l'infraclinique et manifeste. Cette dernière étude a cependant montré une nette augmentation de la prévalence de l'hyperthyroïdie avec l'âge, avec 4 à 7 % de sujets touchés dans les tranches d'âge de 70 ans et plus. Les manifestations de l'hyperthyroïdie dépendent de l'âge, les symptômes cardiovasculaires étant plus importants chez les personnes âgées, tandis que les symptômes sympathiques prédominent chez les jeunes. Ce phénomène peut refléter un changement dans l'étiologie de l'hyperthyroïdie. L'incidence de la maladie de Basedow culmine chez les femmes au cours de la 4e et de la 5e décennie. Avec l'âge, les nodules thyroïdiens fonctionnant de manière autonome deviennent la cause prédominante d'hyperthyroïdie d'apparition récente, en particulier dans les zones carencées en iode. Dans la maladie nodulaire thyroïdienne fonctionnant de manière autonome, on observe le plus souvent un processus décrit comme une sorte de combustion lente qui dure de nombreuses années, avec une baisse progressive très lente des taux de TSH jusqu'au bas de la normale, souvent ne dépassant jamais l'hyperthyroïdie infraclinique en termes de gravité. Cette différence dans le rythme d'apparition peut affecter la présentation clinique et également la rapidité du diagnostic. Il est également possible, cependant, que la sensibilité des tissus à l'hormone thyroïdienne change avec l'âge dans différentes directions. Quelle que soit l'étiologie de l'hyperthyroïdie, la fibrillation auriculaire (FA) est nettement plus fréquente chez les patients âgés que chez les jeunes : 35% contre 2 % dans une étude . Étant donné que l'hyperthyroïdie manifeste est associée à une multiplicité de symptômes et à un risque accru de FA, d'insuffisance cardiaque et d'ostéoporose dans tous les groupes d'âge étudiés, elle est généralement traitée dans tous les groupes d'âge compte tenu des preuves cliniques appuyant le bénéfice. L'approche de est plus controversée, étant donné que la plupart des gens sont asymptomatiques. Il est important de distinguer l'hyperthyroïdie infra clinique endogène du de l'hyperthyroïdie infra clinique iatrogène, souvent observé chez les patients traités par lévothyroxine pour une hypothyroïdie. Par conséquent, les résultats des études réalisées sur les hyperthyroïdies infracliniques endogènes, qui sont majoritaires, peuvent ne pas s'appliquer aux cas iatrogènes.

E/ Iatrogénie chez la personne âgée :

1 - Amiodarone :

L'amiodarone, un médicament antiarythmique de classe III, qui a de multiples effets sur la dépolarisation et la repolarisation du myocarde, ce qui en fait un médicament antiarythmique extrêmement efficace. Cependant, l'amiodarone est associée à un certain nombre d'effets secondaires, notamment un dysfonctionnement thyroïdien (à la fois hypothyroïdie et hyperthyroïdie), ceci est dû à la teneur élevée en iode de l'amiodarone et à son effet toxique direct sur la thyroïde.

En effet, l'amiodarone contient deux atomes d'iode. On estime que le métabolisme de l'amiodarone dans le foie libère environ 3 mg d'iode inorganique dans la circulation systémique pour 100 mg d'amiodarone ingérée. La teneur moyenne en iode d'un régime alimentaire américain typique est d'environ 0,3 mg/jour. Ainsi, 6 mg d'iode associés à une dose de 200 mg d'amiodarone augmentent nettement la charge quotidienne en iode .

L'amiodarone est très lipophile et se concentre dans le tissu adipeux, les muscles cardiaques et squelettiques et la thyroïde. La toxicité de l'amiodarone peut donc survenir bien après l'arrêt du médicament .

Etonnamment, aucune des recommandations étudiées, mentionnant la surveillance des patients sous amiodarone (ou lithium), ne différencie les valeurs de référence de la TSH des personnes âgées traitées ou non par amiodarone (ou lithium).

Dans une cohorte rétrospective (21), une association positive entre l'âge (sujets modérément âgés contre sujets très âgés) et le risque d'hypothyroïdie induite par l'amiodarone est observée. En effet, puisque les sujets âgés sont plus fréquemment amenés à être traités par amiodarone, il est donc nécessaire de surveiller de manière rapprochée la TSH avant et dans les mois suivant l'initiation d'un traitement . Les auteurs de cette même méta-analyse proposent par exemple une surveillance de la TSH tous les 6 mois pendant 2 ans.

Toutefois, il est fréquent d'observer une élévation transitoire et modeste de la TSH sans que cela n'implique nécessairement un traitement. Le fait d'avoir une TSH

plus élevée au moment de l'initiation du traitement semble également être associée à un risque accru d'hypothyroïdie au cours du traitement chez ces patients.

Toutefois, ces observations ne prennent pas en compte d'éventuelles valeurs de référence spécifiques adaptées à l'âge. Il est probablement plus pertinent de considérer la cinétique de la TSH plutôt que de définir d'autres valeurs de référence spécifiques. Ainsi, une élévation rapide et significative de la TSH sous amiodarone pouvant être un signe précoce d'hypothyroïdie, ce qui pousse à une surveillance plus rapprochée.

Plusieurs recommandations s'accordent pour ne pas proposer de traiter les personnes âgées présentant une élévation modérée de la TSH (TSH < 10 mUI/L de façon persistante), y compris dans le but d'améliorer les fonctions cognitives ou la qualité de vie (absence de bénéfice établi).

Si toutefois un traitement est introduit devant une élévation modérée de la TSH dans le but de traiter des symptômes supposés secondaires à une hypothyroïdie fruste, l'ETA recommande une réévaluation précoce (à 3-4 mois) avec un arrêt du traitement si les symptômes persistent malgré la normalisation de la TSH.

Certaines recommandations proposent d'initier un traitement en cas de TSH > 10 mUI/L sur la base de l'association avec le risque d'évènements cardiovasculaires (insuffisance cardiaque notamment). Toutefois, le NICE et les recommandations chinoises rappellent que le bénéfice du traitement sur la réduction de ce risque n'est pas clairement établi chez les sujets âgés ; peu d'études interventionnelles ont été menées dans cette population. Ainsi, la balance bénéfices/risques et l'espérance de vie doivent être considérées avant de décider d'initier un traitement.

La SFE propose en 2019 d'augmenter le seuil d'intervention de la TSH, pour lequel un traitement est fortement recommandé, à 20 mUI/L et de discuter le traitement au cas par cas si la TSH se situe entre 10 et 20 mUI/L. Elle se base notamment sur les résultats d'essais randomisés récents négatifs (essai TRUST notamment) qui ne retrouvent pas de bénéfice lorsque des hypothyroïdies frustes avec des TSH entre 4 et 20 mUI/L sont traitées chez les sujets âgés.

En cas d'initiation d'un traitement par lévothyroxine, la plupart des recommandations proposent :

- de débiter à une dose plus faible que chez les personnes plus jeunes (dose de 25-50 µg/j, voire 12,5-25 µg/j en cas de risque cardiovasculaire élevé) ;

- de viser une cible thérapeutique de TSH plus haute que chez les personnes plus jeunes afin de limiter le risque de iatrogénie (augmentation du

risque d'ostéoporose et de fibrillation atriale surtout si la TSH < 0,1 mUI/L). Certains proposent donc des cibles dans les valeurs hautes de la normale, et dans tous les cas > 1 mUI/L ;

- enfin, dans le cas particulier de l'hypothyroïdie sous amiodarone, il est rappelé par l'ETA en 2018 que le traitement ne doit pas être systématique, notamment pour les formes frustes, en cas de TSH < 10 mUI/L chez les personnes âgées. Une surveillance rapprochée (3-6 mois) peut être proposée . Ces recommandations se basent sur les données de la littérature, notamment de nombreuses méta- analyses évaluant les bénéfices du traitement des hypothyroïdies frustes.

2 - Iode, lithium :

L'iode est responsable de la majorité des dysthyroidies iatrogènes, plus de 300 médicaments en contiennent.

Sa demi vie est de 45 jours, elle est stockée dans les tissus adipeux, elle a une grande rémanence.

La présence d'iode ne nécessite pas l'arrêt, mais une instauration de L-thyroxin à faible dose peut être proposé.

Concernant le lithium, le risque d'hypothyroïdie semble plutôt concerner les femmes plus jeunes que les personnes âgées . Il ne semble donc pas nécessaire d'établir de recommandations spécifiques.

L'hyperthyroïdie quant à elle est plus grave à cause de l'effet sur le coeur souvent déjà pathologique. La prise en charge est plus complexe, l'atteinte de l'état général peut être sévère, et un retour à la normal peut prendre plusieurs mois. Cette hyperthyroïdie est dûe soit à une surcharge iodée (type 1) soit à une thyroïdite destructrice (type 2). Les ATS (antithyroïdiens de synthèse) sont moins efficaces dans ce cas. (Difficile de trouver l'origine).

Les traitements proposés dans ce cas sont une corticothérapie + ATS en 1ere intention.

Si au bout de 2 semaines on n'observe pas d'amélioration, le perchlorate de potassium est possiblement utilisable mais discutable dans les cas graves et réfractaires.

3- Produits de contraste iodés en radiologie :

La charge aigue lors d'une analyse est de 16 à 30 grammes d'iode, l'élimination est plutôt rapide, en moins d'un mois.

Une semaine après l'examen radiologique, on observe que la sécrétion d'hormones thyroïdiennes diminue et la TSH s'élève modérément. Puis retour à la normale. L'augmentation est légèrement plus forte avec des sujets porteurs de goitre ou chez les personnes âgées qui ont souvent un goitre multi-nodulaire. Ici on fait face à une pathologie transitoire qui peut nécessiter un traitement. (Glucocorticoïdes ou ATS). Il est recommandé de mettre en place une surveillance biologique et clinique des sujets âgés ou porteurs du goitre pendant un mois suivant les examens.

La prise chronique de lithium quant à lui interfère avec la libération d'hormones thyroïdiennes : hypothyroïdie infra-clinique avérée dans 20% des cas, goitre avec euthyroïdie dans 40 à 60% des cas, l'hyperthyroïdie elle, est très rare.

4- anticancéreux :

Les inhibiteurs des Tyrosine kinase donnent une hypothyroïdie dans 20 à 50% des cas.

Une hyperthyroïdie transitoire, précédant l'hypothyroïdie est décrite, en faveur d'une thyroïdite destructrice.

On observe une diminution de captage et de l'organification de l'iode, une accélération du métabolisme hépatique de la L-thyroxine, et une réduction de l'angiogenèse. Un bilan est indiqué avant et après chaque cycle thérapeutique.

F/ Transports et métabolismes :

Les observations pointent vers des modifications du taux de TBG (dont l'augmentation modifie le niveau de T3 et T4 libres). L'effet est contrecarré par l'adaptation de l'organisme pour réguler la production d'hormones et maintenir des valeurs physiologiques normales.

La transformation de T3 à T4 est diminuée par la prise de propranolol et de glucocorticoïdes.

Leur dégradation hépatique par les sulfatases et les glucuronidases, est accélérée par la rifampicine et divers antiépileptiques tel que la carbamazépine et la phénytoïne.

Ces phénomènes sont toujours compensés de façon endogène avec une adaptation de la sécrétion thyroïdienne.

De nombreux médicaments diminuent l'absorption de la L-thyroxine : Sulfate de fer, résines échangeuses d'ions, IPP et orlistat.

Les traitements via interférons de pathologies auto-immunes est associé dans 5 à 30% des cas à une dysthyroïdie. (Hypothyroïdie dans la majorité des cas, ou une hyperthyroïdie suivie d'une hypothyroïdie)

G/ Les cancers de la thyroïde :

Environ 5000 nouveaux cas de cancers de la thyroïde sont découverts en France par an, avec environ 400 décès annuels. Ils sont donc généralement de bon pronostic.

Au niveau des facteurs de risque, le principal est l'exposition aux rayons ionisants, surtout au niveau cervical, et avant l'âge de 15 ans. Des facteurs génétiques ont été mis en évidence, on peut observer parfois des transmissions verticales des cas de cancers dans une même famille.

Une augmentation du nombre de cancers a été constatée ces dernières années, ce qui a parfois été relié à l'accident nucléaire de Tchernobyl en avril 1986. Etant également observée dans la plupart des pays occidentaux, elle a plutôt été attribuée à un meilleur dépistage et à des outils de diagnostic plus performants.

1. Les différents types de cancers et les facteurs de pronostic :

Selon la classification établie en 2004, les cancers thyroïdiens peuvent être de différentes natures :

- les tumeurs malignes épithéliales, ou carcinomes,
- les tumeurs malignes non épithéliales, avec les lymphomes malins et les sarcomes,
- et les métastases intra-thyroïdiennes provenant de tumeurs primaires extra-thyroïdiennes.

Les tumeurs épithéliales sont elles-mêmes divisées en plusieurs catégories :

Les tumeurs épithéliales, les carcinomes vésiculaires ou folliculaires, les carcinomes papillaires, les carcinomes anaplasiques ou indifférenciés et les carcinomes médullaires.

D'autres cas existent, ils sont plus rares, comme les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes mixtes.

TNM classification

- **T: tumeur de la thyroïde**
 - T1: 2 cm ou moins
 - T2: >2 et pas plus que 4 cm
 - T3: > 4 cm et/ou extension extra-thyroïdienne minime
 - T4: extension extra-thyroïdienne importante
 - **N: métastases ganglionnaires**
 - N0, absence; N1, présence
 - N1a: central; N1b: latéral
 - **M: métastases à distance**
 - M0, absence
 - M1, présence
- Stades:**
- **Age < 45 ans:**
 - Stade 1: M0
 - Stade 2: M1
 - **Age 45 ans ou plus:**
 - Stade 1: T1, N0, M0
 - Stade 2: T2, N0, M0
 - Stade 3: T3, N1a, M0
 - Stade 4: T4, N1b, M1

Figure N°11 : classification TNM des tumeurs thyroïdiennes.

a/ les carcinomes papillaires :

Plus de 80% des cancers thyroïdiens sont des carcinomes papillaires, leur évolution est lente, et très souvent découverts à un stade précoce. L'âge moyen de survenue de ce type de cancer est de 45 ans.

Le rôle potentiel de l'expression du gène NDRG2 dans le développement et la progression du PTC est également évoqué. Il convient de rappeler que le gène BRAF muté est un facteur prédictif indépendant de mauvais pronostic dans le CTP et il est lié à l'âge avancé.

Ce type de cancer est dit différencié car les cellules conservent leur structure glandulaire et continuent de fixer l'iode. Ces tumeurs se présentent comme des nodules blanchâtres infiltrants ou encapsulés.

Le pronostic de ces cancers papillaires est très bon, de l'ordre de 95% à 20 ans.

Dans 10 à 15% des cas, on a affaire à un cancer de type vésiculaire ou folliculaire, que l'on retrouve plutôt vers 50 ans, plus fréquent dans les zones de carence iodée. C'est également un cancer dit différencié, son évolution est lente.

Le pronostic est un peu moins bon que pour les cancers papillaires, environ 80% à 20 ans, il dépend de son degré de différenciation.

En utilisant la classification TNM, quatre stades de pronostic ont été définis

pour les cancers différenciés papillaires ou vésiculaires, avec des critères différents selon que le patient a plus ou moins de 45 ans.

Ces stades dépendent donc de l'âge, de la taille et de la situation de la tumeur, d'une éventuelle atteinte des ganglions lymphatiques, et de la présence ou non de métastases.

b/ cancers anaplasiques ou indifférenciés :

Les cancers anaplasiques ou indifférenciés correspondent à moins de 10% des cancers de la thyroïde, et touchent plutôt les femmes de plus de 70 ans. Ils sont rapidement très volumineux et invasifs, et se présentent comme une masse cervicale dure, fixée. La compression des tissus autour provoque une dysphonie, une dysphagie, et/ou une dyspnée. Ils sont de très mauvais pronostic.

c/ cancers médullaires

Les cancers médullaires dérivent des cellules C ou para-folliculaires et représentent 5 à 10% des cancers. C'est une tumeur de taille variable, entre les tiers moyens et supérieurs des lobes. Ces cancers ne fixent pas l'iode. Ils peuvent être sporadiques si aucune mutation génétique n'est retrouvée, ou familiaux avec une transmission autosomique dominante.

Dans sa forme sporadique, ce type de cancer se présente comme un nodule thyroïdien dur, accompagné très souvent d'adénopathies cervicales. A la scintigraphie, le nodule est froid, c'est-à-dire qu'il ne fixe pas ou faiblement l'iode. Certains signes sont associés : hypertension artérielle, bouffées de chaleur en post-prandial, avec quelques fois une diarrhée rebelle. Une augmentation du taux sanguin de calcitonine confirme le diagnostic de cancer médullaire.

Les formes familiales donnent lieu à trois syndromes différents :

- le cancer médullaire thyroïdien isolé, apparaissant souvent à l'âge adulte ;
- un cancer médullaire associé à un phéochromocytome (tumeur de la médullosurrénale), voire une hyperparathyroïdie, qui commence généralement à l'adolescence: le syndrome de Sipple (65% des formes familiales)
- un cancer médullaire avec neuromatose cutanéomuqueuse (névromes multiples), dysmorphie marfanoïde (ressemblant à celle rencontrée dans la maladie de Marfan : anomalies de croissance des extrémités, grande taille avec spina bifida, luxation des hanches, cardiopathie congénitale, etc) et parfois un phéochromocytome, qui apparaissent dans la petite enfance: le syndrome de Gorlin (5% des formes familiales).

Le pronostic est variable :

- excellent, après une thyroïdectomie totale lorsqu'un cancer occulte a été découvert suite à la maladie chez un membre de la famille,
- mauvais, lorsque le cancer a été diagnostiqué au stade de métastases,
- variable, après découverte du cancer lors d'un bilan ou traitement d'un nodule.

Les lymphomes surviennent dans plus de 80% des cas chez un sujet déjà atteint d'une pathologie thyroïdienne auto-immune de plus de 60 ans. Il se présente comme un nodule froid isolé, avec un volume augmentant rapidement. Le traitement associe chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie.

Le taux de survie à 5 ans est de 50%.

Les sarcomes sont rares, ce sont des tumeurs malignes du tissu conjonctif.

Les métastases peuvent provenir de différents cancers : poumons, seins, mélanomes, côlon, etc, mais surtout des reins. Elles sont quand même relativement rares.

2. . Traitements :

a. Prise en charge des cancers papillaires et folliculaires :

La prise en charge de ce type de cancers peut se faire en plusieurs étapes et associer plusieurs thérapeutiques. La première étape est la chirurgie.

La radiothérapie externe n'est utilisée que lorsque le cancer ne peut être éradiqué en totalité.

- La chirurgie :

La prise en charge chirurgicale permet d'enlever la tumeur et d'explorer les ganglions environnants, mais aussi de connaître le stade pronostic auquel le patient appartient.

Pour un cancer suspecté avant l'intervention, la thyroïdectomie totale est recommandée, associée si possible à un curage ganglionnaire. C'est la méthode la plus efficace pour éviter l'extension du cancer. Une hormonothérapie substitutive doit être mise en place tout de suite après l'opération.

Ce geste est complété presque systématiquement par un traitement radio-actif à l'iode 131.

- Le traitement radio-métabolique :

Le traitement à l'iode 131 peut être utilisé en complément de la thyroïdectomie totale pour enlever tout reste de tissu thyroïdien, ce qui permet d'utiliser la thyroglobuline comme marqueur d'une éventuelle récurrence de cancer.

Il permet également de réaliser une cartographie des différentes localisations tumorales puisqu'elles captent l'iode.

L'administration de ce traitement se fait en une fois, par l'ingestion d'une gélule chez un patient en hypothyroïdie (clinique ou provoquée par l'injection de TSH), pour augmenter la captation de l'iode par les cellules thyroïdiennes. Une hospitalisation de trois à cinq jours en chambre protégée est alors nécessaire. On réalise une image scintigraphique trois à sept jours après l'administration de la gélule.

L'iode 131 est aussi utilisé pour traiter des métastases régionales ou à distance. Ces tumeurs secondaires fixent moins l'iode que les reliquats de parenchyme thyroïdien normal, et ne sont donc pas détruites par la première dose. Cela nécessite d'autres doses, trois à douze mois plus tard.

- Le traitement hormonal freinateur :

Adéquat pour les types de cancers hormono-dépendants. Une concentration élevée en TSH stimule la croissance de la tumeur. La tétra-iodothyronine, ou T4, ou encore thyroxine est le traitement de référence, avec des spécialités comme le Lévothyrox® ou la L-thyroxine®.

- Surveillance :

La surveillance se fait en premier lieu par la palpation de la loge thyroïdienne et des zones ganglionnaires alentour. Un examen cardiaque est nécessaire si un traitement freinateur a été mis en place. La TSH et la thyroglobuline sont dosées tous les six à douze mois.

Cette vigilance est maintenue à vie, même si elle est espacée progressivement.

b/ Prise en charge des cancers anaplasiques :

Ce type de tumeurs est de mauvais pronostic, d'évolution très rapide, avec un taux de mortalité à un an de 80%. La survie moyenne est de quatre à neuf mois. Contrairement aux cancers différenciés folliculaires ou papillaires, les cancers anaplasiques ne produisent pas de thyroglobuline, ne captent pas l'iode, et ne répondent pas au traitement hormonal freinateur.

La chirurgie augmente la survie, mais ne peut être utilisée que sur les tumeurs intra-thyroïdiennes, avant tout envahissement des structures extra-thyroïdiennes.

De part le caractère métastatique fort de ces cancers, la chimiothérapie tient une place importante. La molécule principalement utilisée est la doxorubicine. La radiothérapie cervicale est couramment proposée, pour réduire le volume tumoral avant la chirurgie, après la chirurgie pour la compléter, ou encore en palliatif pour limiter les signes de compression comme la dyspnée ou la dysphagie.

c/ Prise en charge des cancers médullaires :

Le traitement est la thyroïdectomie totale complétée de curages ganglionnaires. La guérison peut être envisagée quand le cancer est encore localisé. En revanche, en cas de métastases ou d'une atteinte ganglionnaire trop importante, la chirurgie a peu de chance de permettre la guérison, mais réduit alors les conséquences au niveau respiratoire, digestif et vasculaire. Elle peut être complétée par une radiothérapie.

d/ Conclusion :

Il n'existe pas un cancer de la thyroïde, mais plusieurs. Le pronostic est globalement bon, il dépend du type histologique, de l'éventuelle présence de métastases. La survie globale à 5 ans est estimée à 95%.

H/ Outils diagnostic :

Le diagnostic des maladies thyroïdiennes chez les personnes âgées est une tâche fastidieuse en raison des symptômes atypiques de la maladie et de la présence de comorbidités. Une maladie thyroïdienne non traitée est associée à un risque accru d'hyperlipidémie et de morbidités cardiovasculaires chez les personnes âgées. Par conséquent, il est essentiel de procéder à une évaluation complète pour diagnostiquer une maladie thyroïdienne. Une évaluation complète comprend les aspects physiques, sociaux et psychosociaux d'un individu. Il nécessite une évaluation clinique minutieuse et approfondie avec des tests de laboratoire. Après les années 1980, les dosages immunométriques de la TSH sont devenus le diagnostic le plus utilisé pour le dépistage des maladies thyroïdiennes. De plus, les dosages immunologiques de deuxième et troisième génération peuvent détecter des valeurs de TSH de 0,1 mUI/L et 0,01 mUI/L, respectivement.

Les personnes âgées atteintes d'hyperthyroïdie peuvent présenter des symptômes d'hypertrophie de la glande thyroïde, un pouls rapide, des tremblements, une hyperréflexie, une peau humide et lisse et des anomalies oculaires (si maladie de Basedow). Il est diagnostiqué par les hormones thyroïdiennes sériques (TSH faible, T3 et T4 élevés). La maladie de Basedow peut être diagnostiquée par un taux sérique élevé d'anticorps anti-récepteurs de la thyrotropine, une scintigraphie thyroïdienne et un test d'absorption de l'iode thyroïdien.

L'hypothyroïdie chez les personnes âgées nécessite une évaluation plus approfondie car la présentation clinique est non spécifique comme les troubles cognitifs, la fatigue, la faiblesse et les crampes musculaires, la sensibilité au froid, la constipation, la sécheresse de la peau, qui peuvent être confondues avec le vieillissement lui-même. Par conséquent, des antécédents médicaux et familiaux détaillés doivent être étudiés.

En outre, il est également important d'évaluer le profil lipidique et l'évaluation détaillée du risque de morbidité cardiovasculaire.

Outre leurs problèmes physiques, les personnes âgées sont également touchés par des troubles psychologiques et sociaux. Ceux-ci peuvent inclure un large éventail de problèmes, notamment l'irritabilité, l'oubli, la dépression, l'isolement social et les troubles cognitifs. Par conséquent, l'identification des besoins psychosociaux et du système de soutien d'un individu est une composante essentielle de l'évaluation clinique. Le dépistage de la qualité de vie, de la fonction cognitive, du niveau de stress et de la dépression d'un individu pourrait être évalué à l'aide d'outils fiables et validés.

I/ La gestion nutritionnelle :

L'équilibre nutritionnel d'une personne âgée peut être altéré pour diverses raisons. Il est important d'évaluer le poids, l'appétit, le régime alimentaire du patient et un diagnostic précis de la maladie thyroïdienne et des comorbidités avant de planifier un régime. En cas d'hyperthyroïdie, un régime riche en calories est recommandé pour répondre aux besoins de l'organisme et prévenir les dommages. Cet objectif pourrait être atteint en fournissant six repas complets par jour. Le régime alimentaire doit être riche en protéines, en glucides, en minéraux et en vitamines, mais pauvre en fibres alimentaires. En cas d'hypothyroïdie, il est nécessaire de préconiser un régime hypocalorique, riche en protéines et en fibres.

L'iode est un nutriment vital pour le corps et essentiel à la fonction thyroïdienne. Si une personne a une carence en iode, nous envisagerons d'ajouter du sel de table iodé aux repas ou de manger plus d'aliments riches en iode comme les algues, le poisson, les produits laitiers et les œufs. Les suppléments de calcium interfèrent avec la bonne absorption des médicaments pour la thyroïde, les patients doivent donc tenir compte du moment où ils les prennent. Des études recommandent d'espacer les suppléments de calcium et les médicaments pour la thyroïde d'au moins 4 h. Les suppléments de café et de fibres réduisent l'absorption des médicaments pour la thyroïde, les patients doivent donc les prendre à 1 h d'intervalle.

Le millet, une céréale nutritive sans gluten, altère la fonction thyroïdienne. Si une analyse alimentaire indique une consommation fréquente de millet chez les patients souffrant d'hypothyroïdie, il peut être judicieux de leur suggérer de choisir un autre grain.

L'hyperthyroïdie, en particulier la maladie de Graves, est connue pour provoquer une perte osseuse, qui est aggravée par la carence en vitamine D. Cette masse osseuse peut être récupérée avec des nutriments adéquats pour la formation des os ainsi que des suppléments de vitamine D. Les aliments qui contiennent de la vitamine D sont les poissons gras, le lait, les produits laitiers, les œufs et les champignons. La lumière du soleil est également une source potentielle, mais la quantité de production de vitamines dépend de la saison et de la latitude. Pour cette raison, les personnes âgées ayant un faible taux sérique de vitamine D ont besoin d'un supplément de vitamine D.

Les aliments riches en oméga-3 doivent être inclus dans le régime alimentaire. Les oméga-3 peuvent aider à réduire l'inflammation dans le corps et à renforcer l'immunité.

La carence en fer est fréquente dans les maladies thyroïdiennes; un régime riche en fer est donc également recommandé.

Les graines de citrouille sont remarquablement riches en zinc, nécessaire pour les personnes atteintes de pathologies thyroïdiennes. Le processus de conversion de

la T4 inactive en T3 active dépend d'un minéral essentiel, le sélénium. Les champignons fournissent une bonne quantité de sélénium. L'oxydation se produit lors de la conversion de la T4 inactive en T3 active. Les aliments hautement antioxydants y contribuent, tels que les cerises, le thé vert et la feuille de papaye. Des études ont montré que les polyphénols et l'acide ascorbique étaient bénéfiques pour les fonctions thyroïdienne, insulinique et surrénalienne. Il est également suggéré que la vitamine A est également nécessaire pour un système immunitaire sain et la production de T3. Les patates douces sont également recommandées pour les patients atteints de pathologies thyroïdiennes, car elles contiennent des phytonutriments, qui aident à réduire l'inflammation, et du fer, qui aide à la production de globules blancs et rouges et à la résistance au stress.

J/ Statut thyroïdien et risques cardiovasculaires :

Un certain nombre d'études ont montré une association entre l'hypothyroïdie et l'athérosclérose; l'une des premières étant l'étude de Vanhaelst et al. en 1967, qui a montré une plus grande prévalence et sévérité de l'athérosclérose coronarienne chez les patients hypothyroïdiens par rapport aux témoins. (17)

L'hypothyroïdie infraclinique est associée à une altération de la fonction diastolique ventriculaire gauche au repos, à un dysfonctionnement systolique à l'effort et à un risque accru d'athérosclérose et d'infarctus du myocarde . Il a été démontré que la l'hypothyroïdie infra clinique était associée à un profil lipidique défavorable, à une augmentation de l'épaisseur carotidienne et à un dysfonctionnement endothélial.

Une question fondamentale à considérer est l'effet de l'âge sur l'association entre l'hypothyroïdie infra clinique et la cardiopathie ischémique. La cohorte Cardiovascular Health Study a montré que chez les personnes de plus de 65 ans, l'hypothyroïdie infraclinique n'est pas associée à un risque accru de maladie cardiovasculaire, de mortalité ou d'insuffisance cardiaque, bien que ce dernier soit significativement plus élevé chez les personnes ayant une TSH sérique > 10mUI/litre. Un résultat similaire a été obtenu dans une analyse de l'étude sur la santé, le vieillissement des personnes âgées de 70 à 79 ans. Fait intéressant, l'incidence et la prévalence de la cardiopathie ischémique et de la mortalité cardiovasculaire étaient plus élevées dans le groupe d'âge plus jeune, mais pas dans le groupe des plus de 65 ans. Une autre étude récente n'a montré aucune association entre l'hypothyroïdie infraclinique persistante ou transitoire et l'incidence d'insuffisance cardiaque. En outre, une étude observationnelle de pratique réalisée à partir de

données obtenues de la base de données de recherche des médecins généralistes du Royaume-Uni (GPRD) a montré que le traitement de la SCH avec de la lévothyroxine était associé à moins d'événements ischémiques chez les personnes plus jeunes (40 à 70 ans), mais cela n'était pas évident chez les personnes âgées (> 70 ans) .

Ces résultats indiquent qu'une TSH plus élevée chez les personnes âgées peut ne pas avoir d'effets indésirables sur le système cardiovasculaire et peut même être protectrice. D'autre part, une TSH basse est associée à des résultats vasculaires indésirables. De grands essais bien conçus sont nécessaires pour confirmer que l'association entre les taux sériques de TSH et les effets vasculaires indésirables chez les personnes âgées est causale.

K/ Statut thyroïdien et fonction cognitive :

L'hypothyroïdie manifeste est associée à des troubles cognitifs et à la dépression. Peu d'études ont exploré la relation entre la fonction thyroïdienne chez les personnes âgées euthyroïdiennes et la cognition. Toutes les études ont montré une relation entre la fonction thyroïdienne et la cognition, mais les résultats sont contradictoires concernant le marqueur le plus sensible (TSH, T4 ou T3). Un certain nombre d'études ont montré l'effet néfaste de l'hypothyroïdie infra clinique (SCH) sur la cognition chez les groupes d'âge plus jeunes. Cependant, dans la population âgée, les études donnent des résultats contradictoires. Une étude portant sur des personnes âgées en moyenne de 74 ans a montré que les personnes atteintes de SCH avaient de moins bonnes performances en matière de rappel verbal et de MMSE (mental State Examination, un outil utilisé pour évaluer l'état cognitif du patient), mais que la mémoire de travail et la vitesse de traitement n'étaient pas affectées. L'enquête PAQUID (18) menée auprès d'individus âgés de 65 ans ou plus a montré qu'une augmentation des taux de TSH était significativement liée à la présence de symptômes de dépression, mais pas à une altération de la fonction cognitive.

L/ Statut thyroïdien et dépression :

Certaines études ont montré une association entre une maladie thyroïdienne infraclinique et la dépression. (8) Dans l'étude Leiden 85+ qui a étudié des individus de plus de 85 ans, aucune association cohérente entre l'état de la thyroïde et les symptômes dépressifs n'a été détectée. Une autre étude observationnelle a également montré que la SCH n'est pas associée à des troubles cognitifs, à la dépression chez les sujets âgés. Une étude récente n'a pas non plus soutenu les effets délétères des troubles thyroïdiens infracliniques sur la fonction physique ou cognitive, la dépression ou la mortalité dans une population plus âgée.

M/ Statut thyroïdien et longévité :

Il y a eu peu d'études explorant l'effet de la maladie thyroïdienne sur la mortalité et la longévité dans la population âgée. Il est important de souligner que ces résultats diffèrent des études sur une population plus jeune et qu'ils ne doivent pas leur être extrapolés.

Comme mentionné précédemment, l'étude Leiden 85+ a montré que des concentrations de TSH plus élevées et des niveaux de thyroxine libre plus faibles étaient associés à un bénéfice de survie. Dans cette étude, les participants ayant de faibles niveaux de TSH au départ avaient le taux de mortalité le plus élevé, et les participants ayant des niveaux élevés de TSH et de faibles niveaux de FT4 avaient le taux de mortalité le plus bas.

Atzmon et al. ont mené leur étude chez des Juifs ashkénazes âgés (19), l'âge médian de la population étudiée étant de 98 ans. Ils ont démontré que les centenaires avaient des concentrations sériques médianes de TSH significativement plus élevées que les témoins ashkénazes plus jeunes (âge médian de 72 ans). Des résultats similaires ont été notés dans l'étude de van den Beld et al. qui ont montré qu'un faible taux de T4 libre sérique était associé à une meilleure survie à 4 ans chez les hommes âgés de 73 à 94 ans. L'étude de de Jongh et al. n'a montré aucune différence de mortalité dans la population âgée présentant des troubles thyroïdiens subcliniques. Une autre étude récente chez des hommes âgés de plus de 65 ans a conclu qu'il n'y avait pas d'effet bénéfique ou néfaste d'un dysfonctionnement thyroïdien infraclinique chez les hommes âgés. Les études de van den Beld et al. et de Jongh et al. n'ont pas montré d'évolution de la mortalité chez leurs sujets atteints d'hyperthyroïdie subclinique. Auparavant, Parle et al. ont montré qu'une seule mesure de thyrotropine sérique basse chez les personnes âgées de 60 ans ou plus est associée à une augmentation de la mortalité toutes causes confondues, et en particulier de la mortalité due aux maladies circulatoires et cardiovasculaires. Des résultats similaires ont été trouvés

par Collet et al., montrant que l'hyperthyroïdie infraclinique endogène est associée à des risques accrus de mortalité totale ainsi qu'à celle de troubles ischémiques, avec des risques plus élevés de mortalité coronarienne et de FA lorsque le taux de TSH est inférieur à 0,10mUI/litre.

Ces résultats ne sont pas totalement inattendus car des résultats similaires ont été montrés dans des études animales. Il a été rapporté que les rats chez lesquels une hyperthyroïdie a été induite avaient une durée de vie plus courte. Les rats Wistar atteints d'hypothyroïdie induite avaient une durée de vie plus longue que les rats euthyroïdiens. Les souris naines Ames et Snell ont de faibles niveaux de prolactine, d'hormone de croissance et d'hormones thyroïdiennes et ont à la fois une température corporelle réduite et des taux métaboliques compatibles avec l'hypothyroïdie et vivent 40 à 70% plus longtemps que les souris euthyroïdiennes.

Il y a eu peu d'études récentes explorant la longévité avec une TSH élevée et la base familiale/génétique de ce phénomène. Rozing et al. dans Leiden Longevity Study a montré que par rapport à leurs partenaires, le groupe de descendants de frères et sœurs nonagénaires a une tendance à des taux sériques de TSH plus élevés en conjonction avec des taux de T4 libre plus faibles et des taux de T3 libre plus faibles. Dans leur extension à cette étude, ils ont constaté qu'une mortalité plus faible chez les parents de frères et sœurs nonagénaires était associée à des taux sériques de TSH plus élevés, à des taux sériques de T4 libre plus faibles et à des taux de T3 libre plus faibles. Dans l'étude des Juifs ashkénazes, un phénotype héréditaire caractérisé par une TSH sérique élevée associée à la longévité humaine a été identifié. Les porteurs du polymorphisme nucléotidique unique rs12050077 et rs10149689 dans le gène du récepteur de la TSH avaient une TSH sérique plus élevée, contribuant peut-être à une diminution de la fonction thyroïdienne et une augmentation de la longévité

Par conséquent, ces résultats semblent indiquer que la TSH sérique passe progressivement à des niveaux plus élevés avec l'âge. De plus, les auteurs ont observé une corrélation inverse entre les niveaux de FT4 et de TSH chez les centenaires et les témoins ashkénazes, et enfin, ils ont clairement conclu qu'une augmentation de la TSH sérique est associée à une longévité extrême.

En conclusion, les résultats chez l'animal sont cohérents avec les résultats obtenus chez l'homme et peuvent confirmer un rôle pertinent de l'hypofonction thyroïdienne dans l'allongement de la durée de vie.

L/ Statut thyroïdien et santé des os :

En 1891, von Recklinghausen rapporte un aspect « vermoulu » des os longs chez une jeune femme décédée d'hyperthyroïdie. L'hormone thyroïdienne affecte le métabolisme du calcium osseux par action directe sur les ostéoclastes ou en agissant sur les ostéoblastes qui à leur tour interviennent dans la résorption osseuse ostéoclastique. La TSH peut également avoir un effet direct sur la formation osseuse et la résorption osseuse, via le récepteur de la TSH sur les précurseurs des ostéoblastes et des ostéoclastes. Diverses études ont examiné l'association de la fonction thyroïdienne avec la densité minérale osseuse (DMO) et/ou le risque de fracture. Dans l'étude de Tromsø, les sujets dont la TSH sérique était inférieure au centile 2,5 avaient une DMO significativement inférieure à celle des témoins dont la TSH sérique se situait dans la plage normale. À l'inverse, les femmes ménopausées avec une TSH sérique supérieure au centile 97,5 avaient une DMO au col fémoral significativement plus élevée que les femmes avec une TSH sérique dans la plage normale.

Une étude japonaise, utilisant des ultrasons quantitatifs, a démontré que l'hypothyroïdie infraclinique n'affecte pas le remodelage osseux mais a un impact sur la structure osseuse. Dans l'étude sur les fractures ostéoporotiques chez les femmes > 65 ans, une faible TSH n'était pas associée à une DMO ou à une perte osseuse accélérée chez les femmes âgées ambulatoires. Cependant, le groupe d'étude, analysant les données de la même cohorte, a également montré que de faibles taux sériques de TSH étaient associés à un risque accru de nouvelles fractures de la hanche et des vertèbres. Une autre étude chez des hommes > 65 ans a montré que les patients présentant une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie infraclinique présentaient un risque accru de fracture de la hanche. La récente étude MrOS a conclu que bien que ni la TSH ni la FT4 ne soient associées à la perte osseuse, une baisse de la TSH sérique peut être associée à un risque accru de fractures de la hanche chez les hommes âgés. Il y a eu deux méta-analyses sur les effets du remplacement à long terme de la thyroxine. Ces deux études ont montré que le traitement à la lévothyroxine entraînant une suppression de la TSH était associé à une perte osseuse importante chez les femmes ménopausées, mais pas chez celles qui n'étaient pas ménopausées.

Conclusions et Recommandations :

De plus en plus de données suggèrent que les taux sériques de TSH augmentent avec l'âge, en particulier après 70 ans. Cela pourrait refléter une sensibilité réduite

des organes cibles, un renouvellement et une clairance réduits, un trait génétique conférant un avantage de survie ou une combinaison de facteurs. De plus, aucun avantage clair n'est observé dans le traitement d'une TSH élevée sur de nombreux résultats chez les personnes âgées. En fait, il est possible que le traitement de la SCH chez les personnes très âgées puisse entraîner des résultats indésirables. D'autre part, une TSH faible a été associée à de moins bons résultats dans le groupe d'âge plus avancé. Cependant, pour confirmer ces résultats, des essais d'intervention à grande échelle évaluant la mortalité, les événements cardiovasculaires, l'humeur, l'invalidité, les fractures et la cognition sont nécessaires. Cela pourrait alors conduire à l'utilisation de plages de référence de TSH spécifiques à l'âge.

O/ Conclusion :

Les troubles thyroïdiens n'ont pas de limite d'âge; en effet, l'hypothyroïdie notamment est nettement plus fréquente chez les personnes plus âgées. Malgré la fréquence accrue des problèmes de thyroïde chez cette tranche de population, les médecins ont besoin d'un large éventail de suspicions pour poser le diagnostic, car les troubles de la thyroïde se manifestent souvent comme un trouble d'un autre système du corps. Les patients plus âgés souffrant de troubles thyroïdiens nécessitent une attention particulière pour un traitement progressif et un suivi à vie.

L'objectif principal de la prise en charge des personnes âgées atteintes d'une maladie thyroïdienne est d'atteindre le confort et le plus haut niveau de qualité de vie, de soulager autant que possible les symptômes et de minimiser les effets secondaires des médicaments et l'apparition de complications. Par conséquent, il est beaucoup plus nécessaire d'atteindre le bien-être symptomatique d'une personne âgée que d'atteindre un niveau cible fixe d'hormones thyroïdiennes.

References

- (1) Lewiński A, Sewerynek E, Karbownik M: *Aging processes and the thyroid gland*. In *Aging and Age-Related Diseases: The Basics*. Edited by: Karasek M. New York: Nova Science Publishers, Inc; 2006:131–172.
- (2) Faggiano A, Del Prete M, Marciello F, Marotta V, Ramundo V, Colao A: *Thyroid diseases in elderly*. *Minerva Endocrinol* 2011, 36: 211–231.
- (3) Papaleontiou M, Haymart MR: *Approach to and treatment of thyroid disorders in the elderly*. *Med Clin North Am* 2012, 96: 297–310. 10.1016/j.mcna.2012.01.013
- (4) Cooper DS: *Thyroid disease in the oldest old: the exception to the rule*. *JAMA* 2004, 292: 2651–2654. 10.1001/jama.292.21.2651
- (5) Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ: *Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management*. *JAMA* 2004, 291: 228–238. 10.1001/jama.291.2.228
- (6) Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, Rodondi N: *Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality*. *Ann Intern Med* 2008, 148: 832–845.
- (7) Yeap BB: *Hormones and health outcomes in aging men*. *Exp Gerontol* 2012. in press, <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2012.07.012>
- (8) Park YJ, Lee EJ, Lee YJ, Choi SH, Park JH, Lee SB, Lim S, Lee WW, Jang HC, Cho BY, Woo JI, Kim KW: *Subclinical hypothyroidism (SCH) is not associated with metabolic derangement, cognitive impairment, depression or poor quality of life (QoL) in elderly subjects*. *Arch Gerontol Geriatr* 2010, 50: e68-e73. 10.1016/j.archger.2009.05.015
- (9) <https://thyroidresearchjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-6614-5-16>
- (10) https://journals.lww.com/trap/Fulltext/2020/17030/Thyroid_disease_in_older_people__Nursing.4.aspx

(11) <https://karger.com/ger/article/65/1/1/148233/Thyroid-Function-Changes-in-the-Elderly-and-Their>

(12) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279005/>

(13) Buffenstein R, Pinto M: *Endocrine function in naturally long-living small mammals. Mol Cell Endocrinol* 2009, 299: 101–111. 10.1016/j.mce.2008.04.021

(14) *recommandation_prise_en_charge_des_hypothyroidies_chez_ladulte_mel.pdf*

(15) *La thyroïde de la personne âgée (Partie 1) RMI 2013.pdf*

(16) *La thyroïde de la personne âgée (partie 2) RMI 2013.pdf*

(17) Kennedy JW, Caro JF. *The ABCs of managing hyperthyroidism in the older patient. Geriatrics* 1996;51:22–4, 27, 31–2.

(18) Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS, et al. *A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3623–32.

(19) Peeters RP. *Thyroid function and longevity: new insights into an old dilemma. J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4658–60.

(20) Muller GM, Levitt NS, Louw SJ. *Thyroid dysfunction in the elderly. S Afr Med J* 1997;87:1119–23.

(21) Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. *Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2529–35.

(22) Schlienger JL, Goichot B, Grunengerger F, Pradignac A, Sapin R. *Fonction thyroïdienne d'une population âgée ambulatoire. Rev Geriatr* 1996;21:79–84.

(23) Stanbury JB, L. J. (1957) 'The metabolism of iodotyrosines. IV. Metabolism of L-diiiodotyrosine in patients with hypo-thyroidism.', *J Clin Endocrinol Metab*, (17), pp. 654–657.

(24) La Gamma A, Letoquart JP, Kunin N, et al. *Facteurs prédictifs de récurrence nodulaire après thyroïdectomie pour goitre. J Chir* 1994 ;131:66–72.

(25) Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, et al. *Morbidity of thyroid surgery. Am J Surg* 1998 ;176:71–5.

- (26) Wang LF, Lee KW, Kuo WR, et al. The efficacy of intraoperative corticosteroids in recurrent laryngeal nerve palsy after thyroid surgery. *World J Surg* 2006 ;30:299–303.
- (27) Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006;295:1033–41.
- (28) Garduno-Garcia Jde J, Alvirde-Garcia U, Lopez-Carrasco G, et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol* 2010;163: 273–8.
- (29) Rotondi M, Magri F & Chiovato L. Risk of coronary heart disease and mortality for adults with subclinical hypothyroidism. *Journal of the American Medical Association* 2010 304 2481; author reply 2482.
- (30) Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, et al. 1996 Does treatment with L- thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J Gen Intern Med* 11:744–749
- (31) Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC 1984 L- thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo- controlled trial. *Ann Intern Med* 101:18–24
- (32) Díez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(10): 4890-4897.
- (33) M. Papaleontiou et al. Approach to and treatment of thyroid disorders in the elderly *Med Clin North Am* (2012)
- (34) American Thyroid Association www.thyroid.org/thyroid-disease-older-patient/
- (35) Thyroid disease in Late Life, Leslie M.C. Goldenberg www.thyroid.ca/e4g.php
- (36) Study of Optimal Replacement of thyroxine in the elderly (SORTED) – results from the feasibility randomised controlled trial
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5057427/>
- (37) Thyroid Hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism, David J Stott www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1603825
- (38) Hypothyroidism in the Elderly, Matthew I Kim, M.D.
www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279005/
- (39) Chiovato L, Mariotti S, Pinchera A. Thyroid diseases in the elderly. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jul;11(2):251–70. Review.

- (40) Van Den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, et al. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Dec;90(12):6403–9
- (41) Diez JJ. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management. *Gerontology.* 2003 Sep-Oct;49(5):316–23
- (42) Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc.* 1996 Jan;44(1):50–3
- (43) Benseñor IM, Goulart AC, Lotufo PA, et al. Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the São Paulo Ageing & Health Study. *Cad Saude Publica.* 2011 Jan;27(1):155–61
- (44) Ceresini G, Morganti S, Maggio M, et al. Subclinical thyroid disease in elderly subjects. *Acta Biomed.* 2010;81(Suppl 1):31–6.
- (45) Rosario PW. Natural history of subclinical hyperthyroidism in elderly patients with TSH between 0.1 and 0.4 mIU/l: a prospective study. *Clin Endocrinol.* 2010 May;72(5):685–8.
- (46) Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001 Feb 15;344(7):501–9
- (47) Mitrou P, Raptis SA, Dimitriadis G. Thyroid disease in older people. *Maturitas.* 2011 Sep;70(1):5–9
- (48) Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, et al. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1985;145(8):1386–8.
- (49) Doucet J, Trivalle C, Chassagne P, et al. Does age play a role in clinical presentation of hypothyroidism? *J Am Geriatr Soc.* 1994 Sep;42(9):984–6.
- (50) Kramer CK, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D, et al. Treated hypothyroidism, cognitive function, and depressed mood in old age: the Rancho Bernardo Study. *Eur J Endocrinol.* 2009 Dec;161(6):917–21

L'université n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses.

Les opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Vu et permis d'imprimer

Montpellier, le.....

P/ le Président de l'Université de Montpellier et
par délégation

Le Directeur d'U.F.R.

RESUME DE LA THESE

Cette thèse explore les modification survenant chez la personne âgée au niveau thyroïdien, afin d'essayer de comprendre et mieux appréhender la prise en charge des plus de 65 ans face à des pathologies compliquées à diagnostiquer tellement elles se confondent avec les troubles associés au vieillissement.

Une exploration des modification anatomiques et physiologiques est abordée, ainsi que l'incidence des différents traitements étant donnée que les personnes âgées sont souvent poly-médiquées.

Nous abordons ensuite les outils diagnostic aux mains des professionnels de santé, ainsi que les répercussions des pathologies thyroïdiennes par exemple au niveau cardiovasculaire, l'apparition potentielle de cancers, l'impact sur la fonction cognitive ou l'incidence positive d'une thyroïdite sur un potentiel allongement de longévité. Une bonne hygiène nutritionnelle associée à un bon suivi médicamenteux, permet de conserver une qualité de vie et une autonomie pour les patient atteints de thyroïdites.

Le pharmacien à l'hôpital ou en ville a un rôle de suivi et d'accompagnement du patient dans l'initiation, l'adaptation de son traitement, ainsi qu'un rôle d'éducation du patient concernant l'observance de son traitement, de prodiguer les conseils hygiéno-diététiques adaptés afin d'accompagner au mieux le malade thyroïdien.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :

« Thyroid in the elderly »

MOTS-CLES :

Thyroïde, vieillissement, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, maladies cardio-vasculaires, longévité, cancer, diagnostic, physiologie, hormones, personnes âgées, pharmaciens