

Les maladies de la thyroïde

CHEZ LE MÊME ÉDITEUR

Échographie de la thyroïde, par J. Tramalloni, H. Monpeyssen. 2006, 192 pages.

Endocrinologie - Diabétologie, par L. Bricaire, F. Lamazou. Collection de conférenciers, 2007, 136 pages.

Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, par le Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques. Collection Abrégés connaissances et pratique, 2007, 512 pages.

La thyroïde, sous la direction de J. Leclère, J. Orgiazzi, B. Rousset, J.-L. Schlienger, J.-L. Wémeau. 2001, 620 pages.

Les maladies de la thyroïde

Jean-Louis Wémeau





Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photocopillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2010, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ISBN : 978-2-294-07464-6

.....
Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
www.elsevier-masson.fr

Photocomposition : SPI Publishers Service, Pondichéry, Inde

Imprimé en Italie par Printer Trento

Dépôt légal : mars 2010

Liste des collaborateurs

Anne-Sophie Balavoine-Tossier, chef de clinique-assistant, service d'endocrinologie et maladies métaboliques, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille.

Amandine Beron-Nghi, praticien hospitalier, service de médecine nucléaire et imagerie fonctionnelle, hôpital Roger-Salengro, CHRU de Lille.

Bruno Carnaille, professeur des universités, praticien hospitalier, service de chirurgie endocrinienne, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille.

Catherine Cardot-Bauters, praticien hospitalier, service d'endocrinologie et maladies métaboliques, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille.

Jean-Félix Cussac, praticien hospitalier attaché, service de radiologie, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille.

Michèle d'Herbomez, praticien hospitalier, laboratoire de médecine nucléaire, pôle biologie, CHRU de Lille.

Christine Do Cao, praticien hospitalier, service d'endocrinologie et maladies métaboliques, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille.

Frédérique Defrance-Faivre, ancien chef de clinique assistant, service d'endocrino-diabétologie, CHRU de Lille.

Miriam Ladsous, praticien hospitalier attaché, service d'endocrinologie et maladies métaboliques, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille.

Emmanuelle Leteurtre, professeur des universités, praticien hospitalier, service d'anatomie pathologique, CHRU de Lille.

Xavier Marchandise, professeur des universités, praticien hospitalier, service central de médecine nucléaire, hôpital Roger-Salengro, CHRU de Lille.

Pierrette Perimenis, praticien hospitalier attaché, service d'endocrinologie et maladies métaboliques, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille.

Emmanuelle Proust-Lemoine, ancien chef de clinique-assistant, service d'endocrinologie et maladies métaboliques, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille.

Amélie Ryndak-Swiercz, interne des hôpitaux, service d'endocrinologie et maladies métaboliques, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille.

Jacques Weill, praticien hospitalier, service de pédiatrie endocrinologique, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille.

Jean-Louis Wémeau, professeur des universités, praticien hospitalier, service d'endocrinologie et maladies métaboliques, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille.

Avant-propos

La première fois où l'on me parlât de la thyroïde, ce fut à l'école primaire. Les têtards demeurent têtards et jamais ne deviennent grenouilles si on leur enlève la thyroïde. Étrange organe qui d'un animal aquatique fait un amphibien.

En médecine, plus jamais on ne m'entretint de la métamorphose des batraciens. En revanche, durant les études fut amplement explicité le rôle des hormones thyroïdiennes sur la production de chaleur, la croissance, les activités tissulaires et métaboliques, le fonctionnement des organes, etc. Une telle diffusion de l'activité hormonale s'exprime avec richesse dans les hyper- et hypofonctionnements thyroïdiens que l'on observe en pathologie humaine.

Une acquisition considérable de ces 30 dernières années a été de quantifier ces dysfonctions grâce aux dosages fiables, largement accessibles des hormones thyroïdiennes et de l'hormone thyroïdienne stimulante antéhypophysaire (TSH). Qui plus est, ces mesures ont conduit à reconnaître les dysthyroïdies à un stade précoce, quasiment infraclinique de leur évolution. Accessible à l'examen cervical, la morphologie thyroïdienne a elle-même mieux été évaluée par l'exploration échographique. Des particularités de l'échostructure thyroïdienne sont détectables, alors même que rien n'oriente vers une maladie de la thyroïde. Suppléant aux classiques procédés d'évaluations scintigraphiques, l'analyse cytologique des produits de ponction à l'aiguille fine apporte de meilleures informations diagnostiques sur la nature des nodules thyroïdiens. Les facteurs auto-immuns, génétiques impliqués dans les principales causes de dysfonctions thyroïdiennes sont aussi maintenant largement évalués.

Ainsi on a fini par reconnaître qu'environ 10 % de la population adulte est porteuse d'une hypertrophie thyroïdienne, 4 % des adultes ont un nodule thyroïdien palpable. Un à 2 % de la population présente une hyper- ou une hypothyroïdie avérée. Mais des nodules occultes sont présents chez 50 à 60 % de la population adulte ; plus de 16 % des femmes au-delà de la soixantaine ont une élévation de la TSH.

Ces populations, chez qui fortuitement sont découvertes des formations nodulaires, des particularités de la TSH, souffrent-elles authentiquement d'une maladie de la thyroïde ? Doivent-elles bénéficier d'évaluations, et selon quelle stratégie ? Pour qui se justifie authentiquement un complément de prise en charge thérapeutique ?

L'objet de ce précis de thyroïdologie, sollicité par les Éditions Elsevier Masson, est de mettre à la disposition des médecins non spécialisés — hospitaliers, généralistes, internes et étudiants hospitaliers — des guides pratiques, utiles pour la reconnaissance, l'évaluation des maladies thyroïdiennes. Ils y sont confrontés au quotidien. Seul un nombre modeste de leurs patients relèvera de consultations spécialisées.

Par souci de cohérence, ce précis a été réalisé par une équipe de collaborateurs, agissant au sein d'une clinique endocrinologique particulièrement concernée par la prise en charge des maladies de la thyroïde.

Séparant le bon grain de l'ivraie, puisse l'ouvrage contribuer à une gestion saine de situations fréquentes, ordinairement mais non nécessairement de bon pronostic.

Pr Jean-Louis Wémeau

Abréviations

Ac	anticorps	EEG	électroencéphalogramme
ACE	antigène carcino-embryonnaire	EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
ACTH	hormone corticotrope	ESS	<i>Euthyroid Sick Syndrome</i>
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien	F-CMT	cancer médullaire thyroïdien familial
AIT	<i>Apical Iodide Transporter</i>	FDG	18F-fluoro-déoxyglucose
AMP	adénosine monophosphate	FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
Anaes	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé	FNCLCC	Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
Andem	Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale	FSH	hormone de stimulation folliculaire
AP	antéropostérieur	FT3	forme libre de la tri-iodothyronine
ARTSH	anticorps antirécepteur de la thyrotropine	FT4	forme libre de la thyroxine
ASAT	aspartate-aminotransférase	G6P	glucose 6-phosphate
ATA	<i>American Thyroid Association</i>	GAG	glycosaminoglycane
ATG	anticorps antithyroglobuline	GH	<i>Growth Hormone</i>
ATP	adénosine triphosphate	GHRH	<i>Growth Hormone Releasing Hormone</i>
ATPO	anticorps antithyropoxydase	GIST	tumeur stromale gastro-intestinale
ATS	antithyroïdien de synthèse	GM-CSF	<i>Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>	GRT	Groupe de recherche sur la thyroïde
CHU	Centre hospitalier universitaire	GTE	Groupe des tumeurs endocrines
CMT	cancer médullaire de la thyroïde	H2O2	peroxyde d'hydrogène
CPK	créatine-phosphokinase	HAS	Haute autorité de santé
CRP	protéine C réactive	HBME1	antigène monoclonal dirigé contre un epitope de cellules mésothéliales humaines
CT	calcitonine	HCG	hormone chorionique gonadotrophique
CTDPS	<i>Colorado Thyroid Disease Prevalence Study</i>	HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
D1	désiodase de type 1	HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
D2	désiodase de type 2	HT	hormone thyroïdienne
DANT	dyshormonémie des affections non thyroïdiennes	HTA	hypertension artérielle
DDT	dichlorodiphényltrichloroéthane	IDDICC	<i>International Council of Control of Iodine Deficiency Disorder</i>
DG6P	déoxyglucose 6-phosphate	IFN	interféron
DHA	déhydro-épiandrostérone	IGF	<i>Insulin-like Growth Factor</i>
DIT	di-iodotyrosine	IgG	immunoglobuline de type G
DMSA	acide dimercaptosuccinique	IL	interleukine
DPP4	dipeptidylpeptidase-4	IMC	indice de masse corporelle
DUOX	<i>Dual Oxydase</i>	IRM	imagerie par résonance magnétique
ECG	électrocardiogramme		

X Les maladies de la thyroïde

LCR	liquide céphalorachidien	RTSH	récepteur de la TSH
LDH	lactodéshydrogénase	RV	résistance vasculaire
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>	RXR	récepteur de l'acide rétinolique
LH	hormone lutéinisante	SA	semaines d'aménorrhée
MAP	<i>Mitogen-Activated Protein</i>	SBP	<i>Sex Binding Protein</i>
MCT	<i>Monocarboxylate Transporter</i>	SFE	Société française d'endocrinologie
MEN	<i>Multiple Endocrine Neoplasia</i>	SHBG	<i>Sex Hormon Binding Globulin</i>
MGG	<i>May Grunwald Giemsa</i>	T	transverse
MIBI	méthoxy-isobutyl isonitrile	T3	tri-iodothyronine
MIT	mono-iodotyrosine	T4	tétra-iodothyronine ou thyroxine
Na	sodium	TBG	<i>Thyroxin Binding Globulin</i>
NACB	<i>National Academy of Clinical Biochemistry</i>	TBII	<i>Thyrotropin Binding Inhibiting Immunoglobulin</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>	TCDD	2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine
NEM	néoplasie endocrinienne multiple	TCPOBOP	1,4-bis[2-(3,5-dichloropyridyloxy)] benzène
NF-κB	<i>Nuclear Factor-κB</i>	TEP	tomographie par émission de positons
NFS	numération formule sanguine	TG	thyroglobuline
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>	TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>
NIS	symporteur sodium iodure	TLC	thyroïdite lymphocytaire chronique
NTIS	<i>Non Thyroidal Illness Syndrome</i>	TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>	TNM	tumeur, adénopathie, métastase
OATP	<i>Organic Anion-Transporting Polypeptide</i>	TPO	thyroperoxydase
OMC	octyl-méthoxycinnamate	TPP	thyroïdite du post-partum
OMS	Organisation mondiale de la santé	TR	récepteur des hormones thyroïdiennes
PAS	acide paraminosalicylique	TRE	élément de réponse aux hormones thyroïdiennes
PCB	polychlorobiphényle	TRH	<i>Thyrotropin Releasing Hormone</i>
PDGF	<i>Platelet-Derived Growth Factor</i>	TSA	thyroïdite subaiguë de de Quervain
PDGFR	<i>Platelet-Derived Growth Factor Receptor</i>	TSH	thyrotropine ou <i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
PDS	<i>Pendred Syndrom Gene</i>	TTF	<i>Thyroid Transcription Factor</i>
PNRPE	Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens	VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
PTH	parathormone	VEGFR	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>
PTU	propylthio-uracile	VIH	virus de l'immunodéficience humaine
QI	quotient intellectuel	VIP	<i>Vasoactive Intestinal Peptide</i>
RET	<i>REarranged during Transfection</i>	VS	vitesse de sédimentation globulaire
rhTSH	TSH recombinante humaine	VSM	vitesse systolique maximum
rIFN	forme recombinante d'interféron		
RMO	Références médicales opposables		
rT3	<i>reverse Tri-iodothyronin</i>		

Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde

A. Ryndak-Swiercz

La thyroïde est une glande endocrine située à la base du cou agissant sur le métabolisme de la plupart des cellules de l'organisme. Bien que les goitres soient décrits depuis des temps reculés, la fonction thyroïdienne est restée longtemps mystérieuse. Au XIX^e siècle, King, un chirurgien anglais, révèle que la thyroïdectomie détermine l'apparition d'un myxœdème. Depuis, les connaissances ne cessent d'évoluer avec l'isolement de la thyroxine en 1925 par Kendall puis de la tri-iodothyronine et de la thyrotropine. Le rôle primordial de l'iode comme substrat régulateur de la biosynthèse hormonale thyroïdienne est maintenant établi mais certains acteurs de la physiologie thyroïdienne restent imparfaitement identifiés.

Ontogenèse

Embryologie thyroïdienne

L'ébauche médiane de la glande thyroïde apparaît au cours de la 3^e semaine de développement embryonnaire, et correspond à un épaississement endodermique du plancher du pharynx embryonnaire. De cet épaississement se forme une invagination qui, sous l'effet de l'allongement du cou, subit une migration caudale selon le trajet représenté par le tractus thyroïdienne. Poursuivant sa migration, l'ébauche thyroïdienne médiane augmente de volume, acquiert une forme bilobée et prend sa place définitive à la partie antérieure de l'axe laryngotrachéal. À ses lobes viennent s'appendre, lors de la 7^e semaine, les corps ultimobranchiaux dérivant des quatrièmes poches pharyngées. Ces ébauches latérales sont colonisées par des cellules neuroectodermiques, à l'origine des cellules C produisant de la calcitonine. Du contingent endodermique dérivent les cellules folliculaires (ou vésiculaires) responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes. Celles-ci s'élaborent et sont stockées au sein de la thyroglobuline dont la synthèse débute vers le 29^e jour. Mais la thyroïde fœtale ne devient fonctionnelle qu'à partir de la 11^e semaine de développement.

Implication des facteurs de transcription dans le développement thyroïdien

De nombreux gènes sont essentiels au développement et à la production hormonale thyroïdienne. Grâce aux modèles murins, plusieurs facteurs de transcription impliqués dans l'ontogenèse thyroïdienne ont été mis en évidence.

Leur connaissance a permis de mieux comprendre certaines dysgénésies thyroïdiennes responsables d'hypothyroïdies congénitales.

TTF1

TTF1 (ou NFX2A), pour *Thyroid Transcription Factor 1*, est un facteur de transcription [A₁] impliqué dans le développement thyroïdien et le contrôle transcriptionnel des gènes de la thyroglobuline (TG), la thyroperoxydase (TPO) et du récepteur de la TSH [1]. Son expression est thyroïdienne mais aussi pulmonaire, hypophysaire et cérébrale. Ainsi les souris dont les deux allèles du gène (localisé en 14q13) ont été délétés décèdent prématurément de détresse respiratoire. Quelques cas de déficit relatif en TTF1 sont décrits chez l'homme associant hypothyroïdie congénitale avec thyroïde eutopique, détresse respiratoire par défaut de surfactant et troubles neurologiques (choréoatétose, retard mental, ataxie) [2, 3]. L'étude génétique a mis en évidence des délétions et des mutations non-sens à l'état hétérozygote suggérant un mécanisme physiopathologique d'haplo-insuffisance.

TTF2

Il s'agit d'une phosphoprotéine dont le gène est localisé sur le chromosome 9 en 9q22. La mutation à l'état homozygote de TTF2 est responsable du syndrome de Bamforth Lazarus [4]. Le phénotype clinique associe athyréose sur agénésie thyroïdienne, palais ogival, atrésie choanale, épiglotte bifide et cheveux hérissés.

Pax8

Pax8 est aussi un facteur de transcription dont le gène est situé en 2q12-q14. Il joue un rôle fondamental non seulement dans l'initiation de la différenciation cellulaire thyroïdienne mais aussi dans le maintien de l'état différencié. Des mutations hétérozygotes de Pax8 ont été recensées dans des cas isolés ou familiaux d'ectopies ou hypoplasies thyroïdiennes. Pax8 est aussi impliqué dans l'expression des gènes de la TPO et de la TG et s'exprime au niveau du rein et du système nerveux.

HEX

Durant l'organogenèse, HEX est exprimé dans plusieurs tissus d'origine endodermique incluant le foie, le poumon et la thyroïde et participe à leur différenciation. À l'âge

adulte, son expression est responsable d'une diminution de l'expression du gène de la thyroglobuline.

Anatomie

Corps thyroïde

La thyroïde est une glande endocrine impaire et médiane située à la face antérieure du cou, en regard des deuxième et troisième anneaux trachéaux, auxquels elle est rattachée par le ligament de Grüber. Elle comporte deux lobes latéraux réunis ensemble par un isthme d'où naît de manière inconstante le lobe pyramidal (ou lobe de Lalouette) sous forme d'un prolongement supérieur un peu latéralisé à gauche et suivant le tractus thyroïdologique. 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 (fig. 1-1)

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 appliquée sur 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.

Vascularisation

Vascularisation artérielle

Elle est assurée par les artères thyroïdiennes supérieures, moyennes et inférieures. L'artère thyroïdienne supérieure est la plus volumineuse, 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 son homologue 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.

Vascularisation veineuse

Le drainage veineux thyroïdien est essentiellement assuré par la veine jugulaire interne qui reçoit le tronc thyro-linguo-facial dans lequel se déverse la veine thyroïdienne supérieure. Celle-ci suit globalement le même cheminement 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.

Lymphatiques

Le drainage lymphatique est important à connaître 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 ainsi 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.
- L'atteinte des ganglions sus-claviculaires est rare et tardive. L'existence d'une possibilité de drainage lymphatique croisé est à connaître.

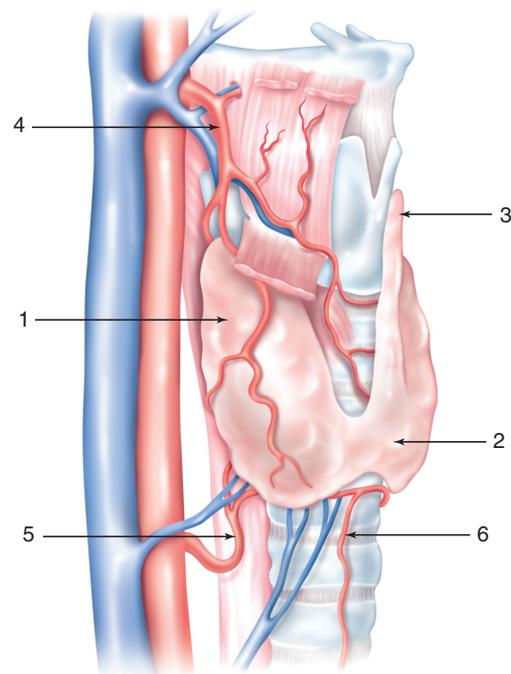


Fig. 1.1. – Anatomie thyroïdienne et rapports vasculaires. (1) Lobe thyroïdien droit, (2) Isthme, (3) Pyramide de Lalouette (lobe médian), (4) Artère thyroïdienne supérieure, (5) Artère thyroïdienne inférieure, (6) Artère thyroïdienne médiane (de Neubauer).

Nerfs

Le corps thyroïde est en contact intime avec le nerf laryngé récurrent, moteur pour les cordes vocales et la bouche de Kilian. À gauche, ce nerf issu du nerf vague 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 doivent donc être disséqués minutieusement lors de la chirurgie thyroïdienne, leur lésion pouvant être responsable de l'apparition d'une dysphonie par paralysie des cordes vocales.

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.

Glandes parathyroïdes

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

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 réalisant une formation sphérique : le follicule (ou vésicule), d'environ 200 µm de diamètre (fig. 1-2). Ces cellules représentent 99 % du contingent cellulaire 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

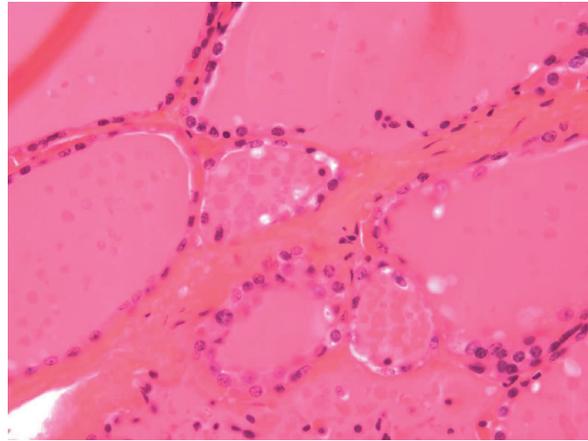


Fig. 1.2. – Organisation folliculaire du parenchyme thyroïdien.

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 reconnaissables en microscopie électronique à leurs grains de sécrétion contenant la calcitonine libérée par exocytose.

Physiologie thyroïdienne

Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (fig. 1-3)

Structure des hormones thyroïdiennes

Les cellules folliculaires assurent la production des hormones thyroïdiennes sous forme de tri-iodothyronine (T3) et tétra-iodothyronine (T4 ou thyroxine). Elles possèdent une structure organique commune : la thyronine, dérivant de l'acide aminé tyrosine et comprenant deux cycles phénols réunis par un pont diphényl-éther. Les hormones thyroïdiennes ne diffèrent que par le nombre et la position des atomes d'iode qu'elles portent (fig. 1-4).

Follicule

Le follicule thyroïdien est l'unité fonctionnelle de production des hormones thyroïdiennes. Il est constitué d'une assise de cellules folliculaires déterminant une formation sphérique contenant la colloïde. Le pôle apical des thyrocytes est en contact avec le colloïde tandis que le pôle basolatéral est en rapport avec les capillaires.

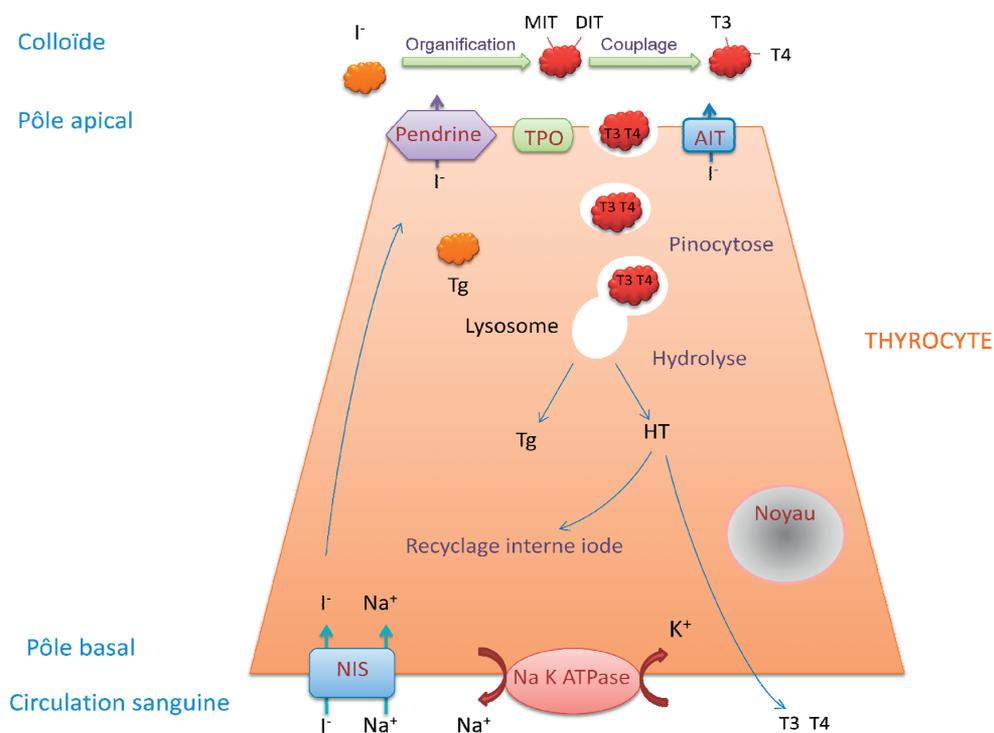


Fig. 1.3. – Représentation schématique des étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes. La cellule folliculaire capte les ions iodure par l'intermédiaire du NIS sous l'effet d'un gradient sodique généré par la Na⁺/K⁺-ATPase. Ces ions sont ensuite transportés du milieu intracellulaire vers le colloïde par la pendrine et l'AIT notamment. Les ions iodure sont oxydés en iode libre, incorporés à la thyroglobuline grâce à la TPO et au système générateur d'H₂O₂. L'iodation de résidus tyrosine et le couplage des MIT et DIT permet la formation des HT. Celles-ci sont stockées dans la thyroglobuline qui est internalisée par pinocytose. La fusion d'une vésicule et d'un lysosome permet la libération des HT par clivage protéolytique de la thyroglobuline. Les HT peuvent ensuite être déversées dans la circulation générale tandis que la désiodation des MIT et DIT permet le recyclage interne de l'iode. AIT : Apical Iodide Transporter, MIT : mono-iodotyrosine, DIT : di-iodotyrosine HT : hormones thyroïdiennes.

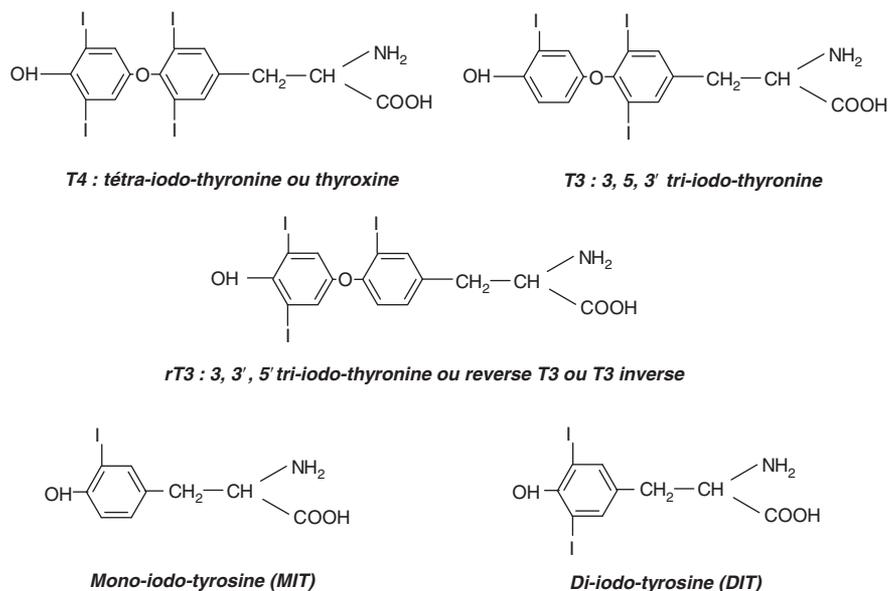


Fig. 1.4. – Structure des hormones thyroïdiennes.

Rôle de l'iode

L'iode est indispensable à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, ses besoins sont évalués entre 100 et 150 µg par jour chez l'adulte et jusqu'à 300 µg par jour chez la femme enceinte. C'est un oligoélément rare dont les réserves sont faibles dans l'organisme. Il est fourni dans notre alimentation par les poissons, crustacés et laitages et depuis 1952 par la supplémentation de certains sels de cuisine. L'iode subit également un recyclage interne par la protéolyse de la thyroglobuline.

Pénétration de l'iodure : symporteur sodium iodure (NIS)

La pénétration intrathyroïdienne de l'iode doit s'effectuer contre un gradient de concentration (l'iode est 20 à 40 fois plus abondant dans la thyroïde que dans le plasma) et contre un gradient électrochimique (l'ion iodure I⁻ doit pénétrer dans la thyroïde chargée négativement). On a reconnu tardivement que ce transport actif, saturable, n'est permis que par le couplage au sodium (Na) grâce à un transporteur membranaire : le symporteur sodium iodure.

Cette glycoprotéine de 85 kd possède 13 domaines transmembranaires et permet le transport actif de l'iode dans la glande thyroïde et dans de rares tissus extrathyroïdiens. Le gène du NIS, cloné en 1996 [5], se situe sur le chromosome 19 et code pour une protéine de 643 acides aminés qui comporte différents degrés de glycosylation.

Dans ce mécanisme actif, l'énergie est apportée par un flux entrant de Na⁺ dont le gradient électrochimique est maintenu par la pompe Na⁺/K⁺ ATPase. Ce mécanisme est saturable puisqu'en présence d'une surcharge iodée, le trouble de l'organification de l'iodure décrit par Wolff et Chaikoff entraîne une accumulation d'iode non organifié qui réduit l'influx d'iodure [6]. Cet effet est transitoire car si l'apport excessif d'iode se prolonge, la glande reprend une hormonosynthèse quasi normale : un échappement à l'effet Wolff-Chaikoff.

Des déficits congénitaux du transport de l'iodure ont été décrits [7]. Il s'agit d'affections autosomiques récessives associant un goitre à une hypothyroïdie de degré variable (fonction de l'abondance de l'apport alimentaire d'iode), une absence ou une diminution du captage de l'iode à la scintigraphie et un défaut de concentration d'iode par les glandes salivaires.

La production d'anticorps dirigés contre le NIS a permis d'étudier plus finement son expression notamment dans les tissus extrathyroïdiens tels que les glandes salivaires, l'estomac, le thymus et la glande mammaire. L'étude de l'expression du NIS éclaire sur son rôle potentiel dans les pathologies thyroïdiennes. Alors qu'il n'est exprimé sur la membrane basolatérale que d'une minorité de cellules folliculaires du tissu thyroïdien normal, on lui découvre une expression accrue dans la maladie de Basedow, les goitres multinodulaires toxiques et les nodules autonomes. À l'inverse, une diminution de l'expression du NIS par défaut d'adressage à la membrane

est mise en évidence dans les cancers thyroïdiens pouvant expliquer au moins en partie leur réduction du captage de l'iodure et leur sensibilité variable à l'iode radioactif. L'expression du NIS est ainsi finement régulée. L'exposition à la TSH stimule le transport de l'iodure à la fois par la stimulation de l'expression du gène et de sa protéine par la voie de signalisation cellulaire impliquant l'AMP (adénosine monophosphate) cyclique [8]. L'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) inhibe ce processus. La diminution de concentration intrathyroïdienne en iode est aussi un facteur stimulant de l'expression du NIS contribuant à l'autorégulation thyroïdienne.

Transport apical de l'iode

L'iode intracellulaire est ensuite transporté à travers la membrane apicale afin d'enrichir le colloïde au sein de la lumière folliculaire. Plusieurs protéines sont mises en jeu.

Tout d'abord la pendrine, dont le gène PDS (*Pendred Syndrom Gene*) a été cloné en 1997. Cette protéine de 780 acides aminés possède 11 à 12 domaines transmembranaires, se situe au pôle apical du thyrocyte, constitue un transporteur d'anions qui semble impliqué dans l'efflux passif de l'iodure vers la lumière folliculaire. Les anomalies de la pendrine sont responsables du syndrome de Pendred (décrit en 1896), pathologie autosomique récessive, dont le phénotype associe goitre, surdité congénitale, troubles de l'organification de l'iodure et positivité du test de chasse au perchlorate.

L'*Apical Iodide Transporter* (AIT) qui présente 70 % de similitude avec le NIS a été caractérisé plus récemment [9]. Localisé au pôle apical, il contribuerait aussi au transport passif de l'iodure.

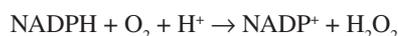
Organification de l'iode

L'iode ayant pénétré dans la lumière folliculaire est incorporé à la thyroglobuline. Celle-ci est un homodimère de deux sous-unités de 330 kd synthétisé exclusivement par la glande thyroïde. Son gène, localisé en 8q24, comprend 42 exons et son expression est soumise à une régulation par trois facteurs de transcription : TTF1, TTF2 et Pax8. La protéine possède 134 résidus tyrosine, mais seuls quelques-uns sont incorporés dans les hormones thyroïdiennes. Les déficits en thyroglobuline secondaires à des mutations du gène se manifestent par un goitre avec une hypothyroïdie, variable dans sa sévérité. Les concentrations sériques de thyroglobuline diminuées font place à des iodoprotéines anormales dans le sérum telle l'albumine iodée.

La thyroperoxydase (TPO) catalyse l'oxydation de l'iodure sous l'effet de l'H₂O₂ (peroxyde d'hydrogène). L'iodation de certains résidus tyrosine forme les iodyrosines : mono-iodotyrosine (MIT) qui est iodée en 5 pour générer la di-iodotyrosine (DIT). Le couplage oxydatif de deux DIT est à l'origine de la T4, tandis que la T3 est produite en moindre quantité. La thyroperoxydase est donc l'enzyme clé de la biosynthèse hormonale,

impliquée dans l'oxydation, l'organification et le couplage des iodotyrosines. Cette glycoprotéine membranaire de 933 acides aminés est située au pôle apical des thyrocytes. Le gène de la TPO est situé en 2p25, son expression est stimulée par la TSH, TTF1, TTF2 et Pax8 tandis que l'iodure exerce sur elle un rétrocontrôle négatif. Le déficit en TPO, pathologie autosomique récessive, est la cause la plus fréquente d'hypothyroïdies congénitales par défaut d'organification de l'iode.

L' H_2O_2 est le facteur limitant de cette étape de la biosynthèse hormonale. Ce substrat est produit par le système générateur d' H_2O_2 comprenant deux enzymes : DUOX1 et DUOX2 (*Dual Oxydase*) qui catalysent la réaction :



Recaptage de la thyroglobuline

La thyroglobuline ainsi iodée est internalisée dans la cellule folliculaire par micro et macropinocytose. Les vésicules formées, contenant de la substance colloïde, fusionnent ensuite avec les lysosomes. Les hormones thyroïdiennes sont alors libérées par clivage protéolytique de la thyroglobuline par les enzymes lysosomiques, et déversées dans la circulation générale au pôle basolatéral du thyrocyte, sans doute par des transporteurs membranaires qui n'ont pas encore été identifiés.

Transport des hormones thyroïdiennes

Dans le compartiment plasmatique, la fraction d'hormones libres circulante est infime, représentant 0,02 % de la T4 et 0,3 % de la T3. Les hormones restantes sont liées aux protéines plasmatiques. Les trois principales sont la *Thyroxin Binding Globulin* (TBG), la transthyrétine et l'albumine qui assurent la stabilité des taux d'hormones libres plasmatiques par effet tampon.

La TBG présente une forte affinité pour la T4, mais une faible capacité de liaison. La transthyrétine et l'albumine ont une affinité moindre mais une capacité de liaison bien meilleure. Lors du déficit congénital en TBG, la T4 totale est basse alors que le taux d'hormones libres est conservé grâce à l'action compensatrice de la transthyrétine et de l'albumine. La grossesse, les œstrogènes, certains opiacés élèvent les niveaux de TBG. En conséquence, le taux de T4 totale est alors augmenté mais les fractions libres restent normales. À l'inverse, les androgènes et les glucocorticoïdes réduisent la TBG.

Transport transmembranaire des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes exercent leur action sur la quasi-totalité des tissus des mammifères. La forme biologiquement active de ces hormones est la T3 sécrétée en faible quantité (20 %) par la thyroïde, si bien que sa production provient de la désiodation de la T4 au niveau des tissus périphériques. Les effets génomiques de la T3 étant médiés par des récepteurs nucléaires, une translocation des hormones vers le milieu intracellulaire est nécessaire. En raison de la nature lipophile des hormones thyroï-

diennes, il était supposé que leur traversée de la double couche lipidique membranaire s'effectuait par diffusion. Pourtant il apparaît que le transfert transmembranaire est essentiellement assuré par des protéines de transport.

Parmi les transporteurs individualisés figure MCT8 (*Monocarboxylate Transporter 8*). Chez les patients présentant un défaut d'expression du gène MCT8 situé sur le chromosome X, les garçons atteints souffrent de manifestations neurologiques sévères à type de retard psychomoteur s'associant à une augmentation isolée de la T3 plasmatique [10]. MCT8 est une protéine à 12 domaines transmembranaires exprimée notamment dans le cœur, le foie, le placenta mais aussi au niveau des cellules gliales et de certains neurones. Le rôle majeur de MCT8 dans le développement cérébral a été démontré.

OATP1 est un autre transporteur transmembranaire des hormones thyroïdiennes au niveau cérébral et testiculaire et présente une très haute affinité pour la T4 et la T3 inverse. Il semble impliqué dans leur traversée de la barrière hémato-encéphalique.

Enfin MCT10, dont le rôle dans le transport des hormones thyroïdiennes était récusé, s'avère finalement un transporteur d'hormones thyroïdiennes au moins aussi actif que MCT8 [11].

Désiodation des hormones thyroïdiennes

La concentration plasmatique en T3 est relativement constante chez les sujets sains. L'action des désiodases dans les tissus périphériques en constitue un déterminant majeur puisque la T3 produite dans le cytoplasme regagnera à terme le compartiment extracellulaire. La voie des désiodases est ainsi responsable de 80 % de la production de T3. Ces sélénoprotéines (présence d'un résidu sélénocystéine) sont au nombre de trois et régulent l'activité des hormones thyroïdiennes par retrait d'un atome d'iode. La désiodase de type 1 est présente dans le foie, le rein, la thyroïde et l'hypophyse. Son substrat préférentiel est la rT3 (*reverse T3*) mais elle assure aussi la désiodation de la T4 en T3 en lui soustrayant un atome d'iode en position 5' de l'anneau phénol. L'action hépatique de cette enzyme serait à l'origine de 70 % de la T3 circulante. En pratique, la D1 (désiodase de type 1) est inhibée par l'amiodarone et le propylthio-uracile (PTU). Son activité est diminuée au cours de l'hypothyroïdie, ce qui contribue à la préservation relative des taux de T3 biologiquement la plus active.

La désiodase de type 2 (D2) est exprimée chez l'homme dans le système nerveux central, le muscle squelettique, le tissu adipeux brun, l'hypophyse et le placenta. Il s'agit également d'une 5' désiodase qui exerce son action préférentiellement sur la T4. À la différence de la D1, elle n'est pas inhibée par le PTU. Les hormones thyroïdiennes ont sur elle, à des concentrations physiologiques, un tonus inhibiteur qui est levé en cas d'hypothyroïdie, ce qui préserve les fonctions cérébrales.

La désiodase de type 3 est l'enzyme inactivatrice des hormones thyroïdiennes par clivage de l'atome d'iode en position 5. On l'observe dans le système nerveux central, le tissu cutané, et spécifiquement au niveau du placenta.

Mode d'action des hormones thyroïdiennes

Actions nucléaires de la T3

Les hormones thyroïdiennes exercent leurs actions *via* des récepteurs nucléaires spécifiques (TR). Ils sont codés par deux gènes : un pour le récepteur α (gène *TR α*) sur le chromosome 17 et un pour le récepteur β sur le chromosome 3 qui produisent par épissage alternatif plusieurs isoformes. TR β 2 est présent dans le cerveau tandis que TR α 1, TR α 2 et TR β 1 sont ubiquitaires. TR α 2 ne possède pas de site de liaison pour la T3. Le TR possède plusieurs domaines fonctionnels : un domaine C formé en doigts de zinc permettant l'interaction à l'ADN, un site de liaison E des hormones thyroïdiennes, un domaine A/B de régulation transcriptionnelle et enfin le domaine D, charnière. Activés par les hormones thyroïdiennes, les TR se lient à l'ADN sous la forme d'homo ou d'hétérodimères (participation du récepteur de l'acide rétinoïque) en reconnaissant des séquences nucléotidiques particulières dénommées éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes (TRE). L'expression des gènes cibles est ainsi modulée positivement ou négativement. Conjointement les cofacteurs nucléaires forment des complexes avec les TR et prennent un rôle coactivateur ou corépresseur.

En pathologie, des mutations hétérozygotes de *TR β* sont mises en évidence dans 85 % des cas de résistance aux hormones thyroïdiennes. Cette affection autosomique dominante se manifeste cliniquement par un goitre avec un aspect d'euthyroïdie bien que biologiquement les taux de T4 et T3 libres soient accrus. Témoignant de la résistance, le taux de TSH est normal ou à peine augmenté. L'anomalie de *TR β* muté est responsable d'une perte de fonction du récepteur sauvage (mécanisme de dominance négative) altérant les sites de liaison à la T3 ou d'interaction avec les cofacteurs nucléaires.

Effets non génomiques

Les hormones thyroïdiennes ont aussi des effets non génomiques rapides et complémentaires des précédents par la modification de canaux ioniques ou récepteurs membranaires.

Action mitochondriale des hormones thyroïdiennes

Des isoformes α tronquées du récepteur aux hormones thyroïdiennes ont été identifiées dans la mitochondrie et sont susceptibles d'induire par leur liaison à l'ADN l'expression de protéines impliquées dans la chaîne respiratoire mitochondriale.

Effets multiples des hormones thyroïdiennes

Rôle dans le développement

Les cellules folliculaires thyroïdiennes fœtales acquièrent la capacité à concentrer l'iode et à synthétiser des hormones thyroïdiennes dès la 11^e semaine de gestation.

Préalablement, les besoins hormonaux du fœtus, notamment pour l'ontogénèse cérébrale, sont assurés par la production maternelle et le transport transplacentaire. Les hormones thyroïdiennes sont impliquées dans la croissance et la maturation fœtales.

Effets sur le métabolisme

Les hormones thyroïdiennes augmentent la consommation d'O₂ de tous les tissus métaboliquement actifs et développent ainsi une action calorigénique.

Le métabolisme lipidique est modifié avec une diminution du LDL (*Low Density Lipoprotein*) cholestérol et du cholestérol total par augmentation de leur dégradation. Par ailleurs, la lipolyse est stimulée, entraînant une augmentation du taux d'acides gras libres.

Elles ont un rôle hyperglycémiant par augmentation de l'absorption intestinale des glucides et de la production hépatique de glucose par modulation de la glycogénogenèse et glycogénolyse.

Sur le plan protidique, on observe à la fois une stimulation de la synthèse et du catabolisme des protéines dont la résultante est une balance azotée négative en cas d'hyperthyroïdie.

Effet osseux

Les hormones thyroïdiennes favorisent la croissance osseuse, notamment en potentialisant les effets de l'hormone de croissance. Elles sont aussi nécessaires à la maturation osseuse. Ainsi l'hypothyroïdie chez l'enfant se manifeste par un ralentissement de la croissance, un retard de l'ossification enchondrale et une densification osseuse. Chez l'adulte, l'excès d'hormones thyroïdiennes est responsable d'une augmentation de la résorption osseuse, l'importance du retentissement osseux apparaissant plus en rapport avec la durée d'évolution de l'hyperthyroïdie que son intensité.

Effets cardiovasculaires

Ils comprennent une accélération de la fréquence cardiaque (effet chronotrope), une augmentation de sa contractilité (effet inotrope), de la vitesse de conduction (effet dromotrope) et une accélération de la relaxation ventriculaire (effet lusitrope). Il en résulte une augmentation du débit cardiaque. S'y ajoutent des effets périphériques sous forme d'une diminution des résistances vasculaires par relâchement des muscles lisses.

Effets sur le muscle squelettique

Une amyotrophie liée au catabolisme protidique peut être constatée dans des états d'hyperthyroïdie sévère.

Effets sur le système nerveux

Les périodes fœtales et néonatales sont des périodes critiques pour le développement du système nerveux central durant lesquelles une concentration appropriée

d'hormones thyroïdiennes est essentielle pour la maturation, la mise en place de connexions neuronales et la myélinisation. Un déficit hormonal durant cette étape cause des dommages sérieux à l'organisation structurale cérébrale qui ne pourront pas être corrigés par la suite par une hormonothérapie substitutive.

Catabolisme des hormones thyroïdiennes

La voie principale de dégradation de la T4 est la monodésiodation, les hormones thyroïdiennes restantes sont catabolisées par des mécanismes hépatiques de glucurono- et sulfoconjugaion mais aussi par désamination, décarboxylation et clivage du pont éther. La voie des thyronamines est une autre voie de métabolisation des hormones thyroïdiennes, celles-ci perdant leur chaîne latérale deviennent des neuromédiateurs d'action rapide à effet tonocardiaque.

Régulation de la fonction thyroïdienne

Rôle de l'hormone thyroïdienne antéhypophysaire

La TSH est une glycoprotéine de 211 acides aminés sécrétée de manière pulsatile par l'hypophyse. Elle comporte deux sous-unités α et β , la sous-unité α étant identique à celles des FSH, LH et HCG (hormones de stimulation folliculaire, lutéinisante et chorionique gonadotrophique respectivement). La sécrétion de TSH est stimulée par la TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*) hypothalamique. La TSH exerce son action *via* un récepteur couplé aux protéines G et favorise la sécrétion des hormones thyroïdiennes en stimulant les différentes étapes de la biosynthèse hormonale : synthèse de la thyroglobuline et de la thyroperoxydase, iodation de la thyroglobuline, synthèse des iodothyronines, endocytose et hydrolyse de la thyroglobuline, sécrétion des hormones thyroïdiennes. Elle possède aussi un rôle trophique en stimulant la prolifération des thyrocytes et leur organisation en follicules.

Hormones thyroïdiennes

Elles exercent un rétrocontrôle négatif sur leur propre production en inhibant la sécrétion de TRH et de TSH

ainsi que les cellules folliculaires elles-mêmes. Sur le plan hypothalamo-hypophysaire, le mécanisme implique TR β 2 spécifiquement exprimé au niveau cérébral. En l'absence de T3, celui-ci agit comme activateur de l'expression de la TSH en facilitant l'accès des facteurs de transcription à l'ADN. La liaison de la T3 au TR β 2 génère une compaction de la chromatine qui entrave la transcription.

Rôle de l'iodure

En 1948, Wolff et Chaikoff rapportent que la production thyroïdienne s'accroît puis se réduit lorsque la concentration plasmatique en ions iodure s'élève. Cette inhibition de la fonction thyroïdienne consécutive au blocage de l'organification de l'iode est dénommée effet Wolff-Chaikoff. Cet effet n'est que transitoire car si la surcharge iodée persiste, la glande thyroïde reprend une synthèse hormonale quasi normale. Ainsi l'iode est capable de contrôler la sécrétion thyroïdienne indépendamment de l'action de la TSH, par plusieurs mécanismes : diminution de la sensibilité à l'action de la TSH, inhibition du captage de l'iodure, de la transcription du gène de la thyroperoxydase, de la génération d' H_2O_2 et de l'endocytose de la thyroglobuline. À l'inverse, en situation de carence la sensibilité à l'effet trophique de la TSH est accrue, expliquant l'apparition de goitres.

Autres facteurs régulant la fonction thyroïdienne

La somatostatine est susceptible de réduire la sécrétion de TSH. La dopamine agit de manière plus complexe en réprimant elle aussi la sécrétion de TSH mais en stimulant au niveau hypothalamique la sécrétion de TRH et de somatostatine, d'où l'aspect d'insuffisance thyroïdienne observé lors de traitements aigus par dopamine. Une inhibition de production de TSH est constatée lors de traitements par glucocorticoïdes ou de syndrome de Cushing. Cela explique la baisse de la TSH dans certaines situations de stress tels l'anorexie mentale, les maladies générales et les troubles psychiatriques. Le VIP (*Vasoactive Intestinal Peptide*), la sérotonine, la vasopressine, la cholecystokinine et certaines cytokines sont aussi capables d'influencer la sécrétion de TSH.

- 1 GUAZZI S, PRICE M, DE FELICE M, DAMANTE G, MATTEI MG, DI LAURO R. Thyroid nuclear factor 1 (TTF-1) contains a homeodomain and displays a novel DNA binding specificity. *EMBO J.* 1990; 9 (11) : 3631-9.
- 2 DEVRIENDT K, VANHOLE C, MATTHIJS G, DE ZEGHER F. Deletion of the thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N Engl J Med.* 1998; 338 : 1317-8.
- 3 POHLENZ J, DUMITRESCU A, ZUNDEL D, MARTINE U, SCHONBERGER W, KOO E, et al. Partial deficiency of thyroid transcription factor 1 produces predominantly neurological defects in humans and mice. *J Clin Invest.* 2002; 109 : 469-73.
- 4 CLIFTON BUGH RJ, WENTWORTH JM, HEINZ P, CRISP M, JOHN R, LAZARUS JH, et al. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat Genet.* 1998; 19 : 399-401.
- 5 SMANIK PA, LIU Q, FURMINGER TL, RYU K, XING S, MAZZAFERRI EL, et al. Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 226 (2) : 339-45.
- 6 WOLFF J, CHAIKOFF IL, GOLDBERG D, MEIER JR. The temporary nature of the inhibitory action of excess iodine on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinology.* 1949; 45 (5) : 504-13, illust.
- 7 FUJIWARA H, TATSUMI K, MIKI K, HARADA T, MIYAI K, TAKAI S, et al. Congenital hypothyroidism caused by a mutation in the Na⁺/I⁻ symporter. *Nat Genet.* 1997; 17 (1) : 122.
- 8 KOGAI T, ENDO T, SAITO T, MIYAZAKI A, KAWAGUCHI A, ONAYA T. Regulation by thyroid-stimulating hormone of sodium/iodide symporter gene expression and protein levels in FRTL-5 cells. *Endocrinology.* 1997; 138 (6) : 2227-32.
- 9 RODRIGUEZ AM, PERRON B, LACROIX L, CAILLOU B, LEBLANC G, SCHLUMBERGER M, et al. Identification and characterization of a putative human iodide transporter located at the apical membrane of thyrocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 : 3500-3.
- 10 DUMITRESCU AM, LIAO XH, BEST TB, BROCKMANN K, REFETOFF S. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet.* 2004; 74 (3) : 598.
- 11 FRIESEMA EC, JANSEN J, JACHTENBERG JW, VISSER WE, KESTER MH, VISSER TJ. Effective cellular uptake and efflux of thyroid hormone by human monocarboxylate transporter 10. *Mol Endocrinol.* 2008; 22 (6) : 1357-69.

Évaluation biologique de la fonction thyroïdienne

M. d'Herbomez

L'exploration biologique de la fonction thyroïdienne intervient en complément de l'examen clinique. Elle confirme et quantifie les situations d'euthyroïdie, d'hyper- ou d'hypothyroïdie. Elle contribue à l'enquête étiologique pour préciser l'origine auto-immune, iatrogène, génétique de l'affection. Enfin elle intervient dans la surveillance de la dysfonction, ou de la pathologie tumorale.

Des outils performants, qui contribuent à ces objectifs, sont actuellement à la disposition de tous les médecins. Il est de leur responsabilité de bien les utiliser, en connaissant leurs limites et leurs indications. Divers consensus multidisciplinaires de prises en charge des pathologies thyroïdiennes ont été publiés ces dernières années. On citera les *Guidelines development* de la NACB (*National Academy of Clinical Biochemistry*) et de l'ATA (*American Thyroid Association*) [1] les Recommandations pour la pratique clinique de l'Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) concernant le diagnostic et la surveillance de l'hypothyroïdie [2], de l'hyperthyroïdie [3], et de l'hypothyroïdie fruste [4], les Recommandations de l'Andem (Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale) concernant le nodule thyroïdien [5], les Options et les recommandations de la FNCLCC (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer) ayant trait aux marqueurs sériques des cancers thyroïdiens [6], les consensus européen et français de prise en charge des cancers différenciés de la glande thyroïde [7, 8], les *Guidelines* pour le diagnostic et le traitement des MEN (*Multiple Endocrine Neoplasia*) de type 1 et de type 2 ainsi que les recommandations françaises du groupe GTE (Groupe des tumeurs endocrines) [9], les *Guidelines* cliniques pour le management des dysfonctions thyroïdiennes pendant la grossesse et le post-partum [10].

Les hormones et leurs dosages

Les dosages actuels possèdent de très bonnes sensibilités et spécificités, grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux et à l'amélioration des signaux de détection. Les traditionnels dosages compétitifs radioactifs sont remplacés par des dosages immunométriques automatisés, utilisant des traceurs enzymatiques ou luminescents.

De préférence, les dosages sont réalisés sur *sérum*. Les hormones thyroïdiennes présentent une *bonne stabilité*. Il est possible de garder les sérums prélevés quelques jours à 4 °C et quelques mois à -20 °C, et ainsi de réaliser des explorations complémentaires de deuxième intention.

TSH (Thyroid Stimulating Hormone)

L'hormone thyroïdienne est produite par les cellules thyroïdiennes de l'antéhypophyse. Celles-ci sont extrêmement sensibles au rétrocontrôle par les hormones thyroïdiennes, au point que les taux de TSH sont corrélés avec ceux de T4 (thyroxine) circulante selon une courbe exponentielle : une réduction de moitié de la T4 libre multiplie par 100 la concentration de TSH.

Cette relation et ce phénomène d'amplification expliquent pourquoi, *en situation d'équilibre et en l'absence d'anomalie hypothalamo-hypophysaire* :

1. *T4 libre et TSH représentent le même paramètre*. De ce fait, le dosage conjoint de T4 libre et de TSH est ordinairement redondant ;
2. *la TSH est beaucoup plus informative que la T4 libre* : une imprégnation légèrement insuffisante par les hormones thyroïdiennes est déjà détectée par une augmentation de la TSH, alors que le taux de T4 libre se situe encore dans les limites de la normale (hypothyroïdie fruste ou subclinique). De même, les situations d'imprégnation discrètement excessive par l'hormone thyroïdienne se démasquent précocement par la baisse isolée de TSH.

Le dosage de la TSH, très sensible et spécifique, occupe une place centrale dans la détection des dysfonctions thyroïdiennes. *La mesure de la TSH constitue ordinairement le paramètre à demander en première intention* lors de toute évaluation de l'état thyroïdien (encadré 2.1). Son utilisation exclusive présuppose d'une part l'intégrité des productions antéhypophysaires, d'autre part l'état d'équilibre, car l'adaptation de la TSH à une modification du taux de T4 nécessite plusieurs semaines (sujets ambulatoires).

Les concentrations de TSH varient au cours du nyctémère, subissent notamment un pic nocturne après l'endormissement. Cependant les valeurs sont relativement stables entre 8 et 17 heures, ce qui correspond aux horaires habituels des consultations et des prélèvements sanguins. Les dosages de TSH s'avèrent sensibles aux interférences par anticorps hétérophiles (parmi lesquels le facteur rhumatoïde) mais ces situations apparaissent rares.

Les valeurs de référence admises en Europe, toutes techniques confondues, sont de 0,4 à 4 mUI/L pour les sujets ambulatoires. Des études cliniques récentes ont montré la variabilité de la norme supérieure de ce dosage, influencée par de nombreux paramètres comme l'index de masse corporelle (BMI : *Body Mass Index*), la présence d'anticorps antithyroperoxydase, le diabète, l'hypertension artérielle,

ENCADRÉ 2.1

Indications du dosage de TSH

- Ce dosage *seul* est suffisant pour affirmer l'euthyroïdie pour :
 - goitre simple;
 - nodule thyroïdien;
 - adaptation du traitement par la L-T4 des hypothyroïdies protothyroïdiennes.
- Il permet de dépister les dysfonctions thyroïdiennes :
 - chez le nouveau-né;
 - lors de la prise d'amiodarone, carbonate de lithium, interféron;
 - chez les patients hospitalisés;
 - après irathérapie;
 - chez les patients porteurs d'anticorps antithyroïdiens.
- Dosage recommandé (ATA) tous les 5 ans à partir de 35 ans, et plus fréquemment chez les sujets à risque de dysfonction thyroïdienne.

les taux sanguins des lipides, d'autres marqueurs du risque cardiovasculaire, etc. (fig. 2-1).

Pour les patients hospitalisés, l'état d'équilibre de l'axe hypothalamo-hypophysaire peut être modifié. De ce fait, les valeurs normales de TSH sont plus larges, comprises entre 0,05 et 10 mUI/L.

Chez la femme enceinte, au premier trimestre de grossesse, le taux de TSH est plus bas, compris entre 0,4 et 2,5 mUI/L. Une diminution transitoire du taux de TSH s'observe chez environ 18 % des femmes enceintes sans auto-immunité thyroïdienne connue, ayant un apport iodé suffisant. Les taux de TSH peuvent même devenir indétectables. Ce phénomène s'atténue au cours du deuxième trimestre, n'atteint plus que 5 % des femmes. En effet durant la grossesse, les concentrations sériques de TSH et d'HCG sont inversement corrélées. L'affinité de l'HCG pour le récepteur de la TSH s'explique par les homologies structurales existant entre ces deux hormones, et rend compte de sa faible activité thyroestimulante.

Les conséquences du vieillissement sur le statut thyroïdien ont été diversement appréciées. Les modifications du statut hormonal attribuées aux effets de l'âge sont le plus souvent la conséquence de pathologies ou traitements associés. Le contexte médical et nutritionnel y joue un rôle important.

Hormones thyroïdiennes : T3 et T4 totales, T3 et T4 libres

La thyroxine est produite en totalité par la glande thyroïde. Sa concentration est un excellent reflet de la production thyroïdienne. La T4 circule dans le sang sous formes libre (0,02 %) et liée aux protéines vectrices (albumine, trans-thyréine et TBG).

La tri-iodothyronine est l'hormone la plus active. La majorité de la T3 circulante (80 %) provient de la désiodation de la T4 au niveau des tissus périphériques (foie, rein, muscle, cerveau, etc.). *T3 et T3 libres constituent d'abord un reflet de la production périphérique, et leur valeur diagnostique dans l'évaluation de la sécrétion thyroïdienne est limitée.*

Les dosages des formes libres ont supplanté ceux des hormones totales trop tributaires des concentrations, et de l'affinité des protéines de transport (modifiés par la grossesse, les traitements œstrogéniques, l'insuffisance rénale). Ces dosages sont actuellement automatisés. Mais des problèmes méthodologiques persistent, notamment chez les femmes enceintes et les insuffisants rénaux. Pour une bonne interprétation, des normes spécifiques à chaque dosage doivent être fournies correspondant aux valeurs à la naissance, pendant la grossesse, et chez les sujets âgés.

Les anticorps antithyroïdiens

Les principaux antigènes thyroïdiens sont constitués par la thyroperoxydase, enzyme clé de la synthèse des hormones thyroïdiennes, la thyroglobuline, le récepteur de la TSH (RTSH), et le symporteur sodium-iodure. Ils sont susceptibles d'induire, lors de maladies auto-immunes thyroïdiennes, la formation d'autoanticorps d'affinité et concentrations élevées.

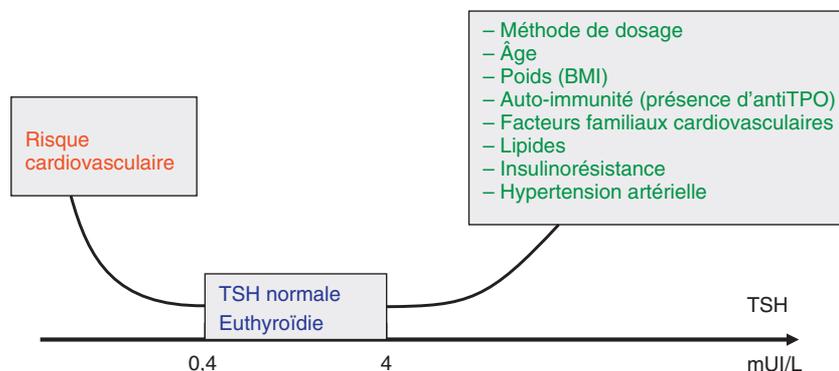


Fig. 2.1. – Facteurs liés aux taux de TSH.

Anticorps antithyroperoxydase ATPO

Ce sont généralement des immunoglobulines de type G (IgG) dont les taux sont corrélés à l'abondance de l'infiltrat lymphocytaire thyroïdien. Ils sont retrouvés dans les maladies de Hashimoto à des titres très élevés mais aussi dans les autres thyropathies auto-immunes (maladie de Basedow, thyroïdite atrophique, thyroïdite du post-partum, thyroïdite auto-immune asymptomatique, etc.). Les dosages actuels sont très sensibles et spécifiques. La concordance entre les trousseaux est bonne (> 90 %), bien que des problèmes de standardisation persistent. La prévalence des ATPO dans la population générale sans dysfonction thyroïdienne est de 12 %.

Anticorps antithyroglobuline ATG

L'immunisation se fait le plus souvent conjointement contre la TPO et la TG. Les ATPO apparaissent plus vite et/ou sont mieux détectés que les ATG. *Donc dans l'évaluation de l'auto-immunité thyroïdienne, la recherche des ATG ne doit pas être systématique en première intention.* Elle ne sera réalisée qu'en cas de forte suspicion clinique et/ou échographique et devant un résultat d'ATPO négatif. Seulement 3 % de la population présentent des ATG sans ATPO détectables (étude américaine NHANES III).

Anticorps antirécepteur de l'hormone thyroïdienne : ARTSH

Ils se lient aux récepteurs de la TSH présents à la surface des thyrocytes. La majorité de ces anticorps se comportent comme des anticorps stimulants et constituent un marqueur diagnostique et pronostique de la maladie de Basedow. Dans de rares situations, ils développent une activité bloquante responsable d'hypothyroïdie avec hypotrophie de la glande. Les anticorps antirécepteur de TSH ont été longtemps détectés par des techniques d'inhibition de liaison de la TSH marquée à des récepteurs humains ou porcins. Les nouvelles méthodes, automatisées ou non, utilisent un anticorps monoclonal hautement spécifique.

Autres anticorps : anticorps antiT3 et antiT4, anticorps antiNIS

Les anticorps antiT3 et/ou antiT4 sont des variants des ATG. Ils peuvent être responsables d'artéfacts de dosages. Les anticorps antiNIS présentent des titres corrélés à ceux des ATPO. Leur intérêt en pratique clinique n'est pas démontré.

Les anticorps antithyroïdiens passent la barrière placentaire. Seuls les ARTSH ont un effet direct sur le fonctionnement thyroïdien, sont susceptibles de déterminer des dysfonctions thyroïdiennes chez le fœtus et l'enfant nouveau-né.

Dans l'encadré 2.2 sont reportés les intérêts cliniques des dosages d'anticorps antithyroïdiens.

ENCADRÉ 2.2

Intérêt clinique des dosages d'anticorps antithyroïdiens

Anticorps antithyroperoxydase (ATPO)

- Place limitée dans la décision thérapeutique
- Prédicatifs de dysfonction thyroïdienne lors de :
 - grossesse ;
 - prise de certaines médications : amiodarone, lithium, cytokines.

Anticorps antithyroglobuline (ATG)

- Validation des dosages de thyroglobuline
- Surveillance des patients traités pour cancers différenciés thyroïdiens avec ATG détectables
- Recherche d'une auto-immunité thyroïdienne en l'absence d'ATPO détectables, mais forte suspicion clinique et/ou échographique de thyropathie auto-immune

Anticorps antirécepteur de la TSH (ARTSH)

- Reconnaissance étiologique de la maladie de Basedow
- Marqueur de rémission des maladies de Basedow traitées
- Orbitopathie basedowienne
- Grossesse chez les basedowiens et anciens basedowiens : prédiction du risque de dysfonction thyroïdienne fœtale et néonatale

Quelles indications ? Pour quels sujets ? Quelles stratégies de dépistage biologique ?

Les attitudes ici recommandées relèvent de la pratique adoptée par les thyroïdologues. Le principe qui les guide est celui de l'efficacité diagnostique maximum pour le coût le moins élevé. On est de ce fait amené à distinguer les examens utiles pour le dépistage, ceux qui concourent à la quantification du déséquilibre hormonal, à l'enquête étiologique et à la surveillance (tableau 2-1).

En France les RMO (Références médicales opposables, RMO XIV, 1993) avaient précisé : « Il n'y a pas lieu de prescrire un dosage d'hormones thyroïdiennes dans le cadre de bilan biologique effectué chez des patients asymptomatiques ». Mais toute symptomatologie d'appel (asthénie, amaigrissement, thermophobie, sudations, diarrhée, etc. ou au contraire prise de poids, frilosité, constipation, etc.) peut résulter d'une dysfonction thyroïdienne. De ce fait, les médecins effectuent les déterminations hormonales thyroïdiennes dès la moindre consultation d'un patient.

Certains sujets, hommes et femmes, sont plus à risque de dysfonctions thyroïdiennes parce qu'ils présentent soit des facteurs de risque personnel (épisode antérieur de

TABLEAU 2-1

Exploration et surveillance biologiques des maladies thyroïdiennes.			
Maladie thyroïdienne	Exploration initiale	Enquête étiologique	Suivi
Goitre simple	TSH		TSH
Nodule isolé	TSH – (CT)		
Hypothyroïdies	TSH – FT4	ATPO (iodurie)	TSH
Hyperthyroïdies	TSH – T3, T4 libres	ATPO – ARTSH (iodurie, TG, HCG)	FT4 – TSH (ARTSH)
Thyroidites	TSH – VS – CRP	ATPO (sérodiagnostics viraux)	TSH – CRP
Cancers différenciés de la thyroïde	TSH		TSH – ATG – TG
Cancer médullaire de la thyroïde	TSH – CT		TSH – CT – ACE

VS : vitesse de sédimentation globulaire; CRP : protéine C réactive; CT : calcitonine; ACE : antigène carcino-embryonnaire.

dysfonction thyroïdienne éventuellement traité par chirurgie ou radiothérapie, goitre, présence d'anticorps antithyroïdiens, autre maladie(s) auto-immune(s), traitement par des médicaments riches en iode, lithium, interféron), soit des facteurs de risque familiaux.

Un dépistage des dysfonctions thyroïdiennes est déjà largement mis en place :

- chez l'enfant nouveau-né, il est légalement indispensable dès le 3^e jour de vie. Il permet d'assurer précocement la correction du déficit hormonal et d'en prévenir efficacement les conséquences dramatiques ;
- il est communément recommandé d'effectuer un dosage de TSH avant tout traitement par amiodarone (responsable en France d'hypo- et d'hyperthyroïdie dans 2 à 3 % et plus de 10 % des cas respectivement), carbonate de lithium (prévalence de l'hypothyroïdie sous lithium estimée à 2 % par an), interféron et de le répéter tous les 6 mois. La présence d'ATPO prédispose aux hypothyroïdies induites par ces médicaments, mais leur détermination préalable n'est pas recommandée, car le risque d'hypothyroïdie ne constitue pas une contre-indication à leur prescription ;
- la surveillance annuelle du taux de TSH est également recommandée chez les patients qui ont bénéficié d'un traitement radio-isotopique pour hyperthyroïdie et chez les sujets porteurs d'anticorps antithyroïdiens ;
- la rentabilité du dépistage est aussi reconnue chez tous les patients âgés hospitalisés, tant il est vrai que la fréquence des dysfonctions thyroïdiennes est alors élevée et que la symptomatologie est souvent peu évocatrice, parfois masquée par le contexte polyopathologique. Un élargissement de l'intervalle de référence de la TSH entre 0,05 et 10 mUI/L a été recommandé ;
- dans les *guidelines* cliniques publiées [10], aucune étude n'établit le bénéfice d'un dépistage universel des femmes enceintes vis-à-vis de pathologies thyroïdiennes. En revanche il est recommandé de dépister les femmes à haut risque de dysfonction thyroïdienne (encadré 2.3). Une hypothyroïdie serait en effet présente chez 2,5–3 % des femmes enceintes en début de grossesse, et cette situation apparaît préjudiciable au développement

ENCADRÉ 2.3

Femmes à haut risque de dysfonction thyroïdienne pour qui un dépistage biologique de la fonction thyroïdienne est recommandé lors d'une grossesse

- Femmes aux antécédents d'hyper- ou d'hypothyroïdie, de thyroïdite du post-partum, de lobectomie
- Femmes avec antécédents familiaux de pathologie thyroïdienne
- Femmes avec goitre
- Femmes avec anticorps antithyroïdiens détectés
- Femmes présentant des signes cliniques évocateurs d'une dysfonction thyroïdienne
- Femmes avec un diabète de type I
- Femmes avec une autre pathologie auto-immune
- Femmes avec infertilité
- Femmes avec antécédents d'irradiation de la tête et du cou
- Femmes avec antécédents d'accouchement prématuré

intellectuel de l'enfant. L'hyperthyroïdie maternelle est plus rare (0,2%) ;

- seule l'ATA a recommandé le dosage de TSH, tous les 5 ans, à partir de 35 ans, et plus fréquemment encore chez les sujets à risque de dysfonction thyroïdienne.

Lorsqu'un taux de TSH a été mesuré en dehors des normes (bas ou élevé), une dysthyroïdie est probable. Pour confirmer et quantifier la dysfonction, le seul dosage de la T4 libre est requis en cas d'hypothyroïdie, ceux de FT4 et éventuellement de FT3 en cas d'hyperthyroïdie. L'étiologie est précisée par le contexte clinique et par la mise en évidence d'anticorps antithyroïdiens.

Certaines situations particulières, rares, nécessiteront la réalisation d'autres actes à prescrire à l'occasion de consultations spécialisées : iodurie pour la détection de surcharge iodée occulte, thyroglobuline sérique en cas de thyrotoxicose factice, dosages de TSH et de chaîne

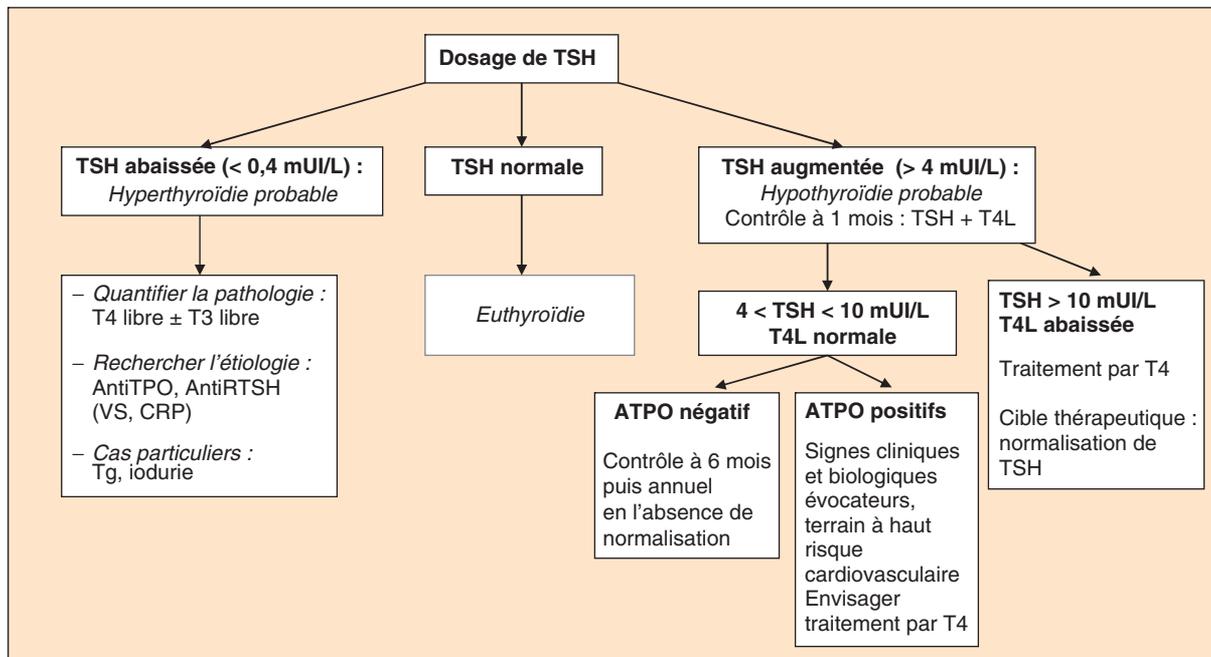


Fig. 2.2. – Organigramme décisionnel.

alpha lors d'un test de stimulation par la TRH en cas d'hyperthyroïdies centrales par résistance aux hormones thyroïdiennes ou adénome thyroïdote, recherches de mutation du récepteur de TSH ou de TR β , etc. Un organigramme décisionnel est présenté sur la figure 2-2.

Les marqueurs de cancers thyroïdiens

Cancers différenciés de la glande thyroïde

Les cancers thyroïdiens différenciés sont les cancers endocriniens les plus fréquents. Leur incidence s'est accrue ces dernières années sous l'effet d'un repérage plus actif et d'une modification des pratiques. On découvre, en France, environ annuellement 4 000 à 5 000 nouveaux cas chaque année. Leur pronostic d'ensemble est bon. Cinq pour cent des patients meurent de leur cancer, et 10 à 20 % d'entre eux feront l'objet de récurrence. Les cancers papillaires sont les plus fréquents (85–90 %). La prise en charge doit être adaptée au niveau du risque du patient. Sont apparus de nouveaux outils diagnostiques qui ont radicalement modifié les modalités de la prise en charge et de la surveillance : échographie, TSH recombinante, imagerie par tomographie d'émission de positrons, nouveaux dosages de TG et d'ATG, etc. Des recommandations européennes et françaises pour la prise en charge des cancers différenciés de souche vésiculaire ont été publiées [7, 8].

La présentation la plus classique du cancer thyroïdien différencié est celle d'un nodule palpable euthyroïdien. Le dosage de TG, marqueur de la présence, de l'activité et de la masse parenchymateuse thyroïdienne, n'a pas d'intérêt dans la reconnaissance préopératoire des cancers. La surveillance biologique des cancers traités est permise par les mesures de TSH et de TG (après vérification des taux d'ATG). La thyroglobuline n'existe que dans le follicule thyroïdien. Après thyroïdectomie et destruction radio-isotopique des résidus thyroïdiens, le taux de TG est en principe indétectable. Sa permanence ou sa réapparition signe la récurrence ou la métastase. Il n'est pas utile d'évaluer le taux de TG à moins de 3 mois de la thyroïdectomie. Afin d'éviter les variations interméthodes, il est essentiel que la surveillance de TG des patients non guéris se fasse dans le même laboratoire. L'adaptation de la posologie de thyroxine doit tenir compte de l'inertie de l'axe hypothalamo-hypophysaire : le taux de TSH ne doit être apprécié qu'au-delà de 6 à 8 semaines de toute modification de la posologie hormonale. Les taux de TG circulante doivent toujours être interprétés en fonction des taux de TSH (majorés par l'augmentation de TSH), et d'ATG (possiblement minorés en présence d'ATG). Dans cette dernière situation, il importe de suivre le titre des ATG dont la progression ou la régression possède une bonne valeur pronostique.

Le dosage de TG dans le liquide de rinçage des aiguilles de ponction des nodules ou ganglions se généralise. En complément de la cytologie, la présence de TG révèle d'excellentes performances pour l'affirmation des métastases ganglionnaires.

Cancers médullaires de la thyroïde

La calcitonine est le marqueur du cancer médullaire de la thyroïde (CMT). La prévalence du CMT est faible, proche de 0,4 % (un sur 300 nodules thyroïdiens explorés). En Europe particulièrement, ce dosage s'est généralisé en pathologie nodulaire thyroïdienne afin d'optimiser la détection précoce de CMT, le geste chirurgical, ce qui a contribué à l'amélioration de la survie. Une relation linéaire entre la concentration sérique de CT et la masse tumorale a été mise en évidence. Un μCMT ($< 1 \text{ cm}$) correspond, en général, à des CT comprises entre 5 et 100 pg/mL.

Mais l'augmentation de la calcitonémie n'est pas spécifique du CMT, et peut s'observer dans d'autres circonstances. La prévalence de ces hypercalcitonémies non liées à un CMT a été évaluée dans deux séries européennes à 4,5 % [11, 12]. Les hypercalcitoninémies sont soit tumorales, soit fonctionnelles liées à une hyperplasie des cellules C dites physiologiques ou réactionnelles. Les principaux facteurs pouvant influencer un taux de CT sérique sont reportés dans l'encadré 2.4. Les plus fréquents sont l'insuffisance rénale chronique, l'hypergastrinémie, l'existence d'une autre tumeur endocrine et le tabac. Une hypercalcitoninémie modérée est aussi couramment constatée chez l'homme d'âge mûr obèse, fumeur ou ancien fumeur.

ENCADRÉ 2.4

Facteurs susceptibles d'influencer le taux de calcitonine sérique

- Méthode de dosage
- Sexe
- Âge et BMI
- Tabac
- Insuffisance rénale
- Hypergastrinémie
- Hypercalcémie
- Pseudohypoparathyroïdie
- Auto-immunité thyroïdienne
- Coïncidence d'un cancer différencié de la thyroïde
- Présence d'une autre tumeur endocrine extrathyroïdienne

Conclusion

On dispose désormais d'outils biologiques fiables et précis. Il faut en bien connaître les indications et les limites pour une prescription et une utilisation optimales.

RÉFÉRENCES

- 1 NACB (National Academy of Clinical Biochemistry). Guidelines Development. International Thyroid Testing Guidelines. Implications for Clinical Practice. *Thyroid*. 2003; 13 (1) : 3-126.
- 2 ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé), décembre 1998. Diagnostic et Surveillances Biologiques de l'Hypothyroïdie de l'Adulte. 61 pages.
- 3 ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé), février 2000. Diagnostic et Surveillance Biologiques de l'hyperthyroïdie de l'Adulte. 44 pages.
- 4 ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé), avril 2007 : www.has-sante.fr.
- 5 Andem (Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale), décembre 1995. La prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien. Recommandations pour la pratique clinique. Editions Norbert ATTALI, 256 pages.
- 6 SOR (Standards, Options et Recommandations). Marqueurs tumoraux sériques des cancers de la thyroïde. Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer. *Bull Cancer*. 2001 : 775-92.
- 7 PACINI F, SCHLUMBERGER M, DRALLE H, ELISEI R, SMIT JW, WIERSINGA W; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154 (6) : 787-803.
- 8 Recommandations pour la prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire. *Annales d'Endocrinologie*. 2007; 68 (Suppl 2) : S53-S94.
- 9 Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86 : 5658-91.
- 10 Les Guidelines cliniques pour le management des dysfonctions thyroïdiennes pendant la grossesse et le post-partum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; suppl : S1-47.
- 11 COSTANTE G, MERINGOLO D, DURANTE C, BIANCHI D, NOCERA M, TUMINO S, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 : 450-5.
- 12 VIERHAPPER H, NIEDERLE B, BIEGLMAYER C, KASERER K, BAUMGARTNER-PARZER S. Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders. *Thyroid*. 2005; 15 (11) : 1267-72.

Depuis déjà 10 ans, les sondes d'échographie larges bandes (offrant sur une même sonde une plage de fréquences de 7 à 15 MHz) avec logiciel de reconstruction de tirs multiples (angulation du faisceau d'ultrason) permettent une analyse sémiologique extrêmement fine et précise des parties molles du cou, en superficie comme en profondeur, en particulier pour l'étude de la thyroïde et des chaînes ganglionnaires cervicales (la définition spatiale est largement supérieure aux autres méthodes d'imagerie, notamment scanner et IRM [imagerie par résonance magnétique]).

On visualise ainsi aisément des nodules de moins de 2 mm, des logettes liquidiennes de moins de 1 mm et le hile échogène des ganglions normaux. La ponction cytologie sous contrôle échographique en temps réel est devenue facile permettant de viser une zone précise, choisie, dans un nodule par exemple. De même, l'amélioration de la sensibilité du Doppler permet maintenant une cartographie des microvaisseaux au sein du parenchyme de la thyroïde et des ganglions.

L'échographie est ainsi devenue un examen de référence dans l'évaluation de toutes les pathologies de la thyroïde. Rappelons toutefois que malgré la sensibilité extraordinaire de cet examen, la spécificité des signes reste malheureusement médiocre, malgré quelques cas particuliers; ainsi, dans les situations difficiles, le diagnostic de la pathologie devra s'appuyer sur un faisceau convergent d'arguments cliniques, échographiques, scintigraphiques, biologiques et cytologiques.

Avant d'aborder la sémiologie échographique des différentes pathologies, rappelons, en référence avec les recommandations des sociétés savantes et de l'Andem, que le compte rendu échographique comporte nécessairement :

1. l'énoncé de l'indication de l'examen ;
2. l'appréciation de la thyroïde dans sa globalité :
 - volume de la glande : le volume de chaque lobe est facilement calculé par le logiciel à partir des mesures des trois axes (l'isthme ne sera mesuré que s'il présente une hypertrophie significative),
 - étude de l'échostructure globale de la glande appréciant l'intensité de la réflexion des ultrasons qui doit être homogène et franchement supérieure à celle des muscles adjacents à la thyroïde,
 - en cas de gros goitre, retentissement sur la trachée et éventuel caractère plongeant,
 - en fonction de la pathologie étudiée : Doppler couleur et Doppler pulsé des artères principales ;
3. l'étude individuelle de tous les nodules supérieurs à 5 mm, cette limite pouvant être repoussée à 10 mm en

cas de goitre contenant de multiples nodules (à condition que leur structure apparaisse banale) :

- mesure de la plus grande dimension de chaque nodule (pour certains les trois) et sa topographie clairement précisée (côté, tiers supérieur, moyen ou inférieur) et imagée par des coupes sagittales représentatives, ce qui est indispensable pour assurer une surveillance efficace (le schéma annoté adjoint au compte rendu est idéal mais n'est plus vraiment adapté au stockage numérique moderne),
 - échogénicité (hyper, hypo, ou isoéchogène) qui représente l'intensité de la réflexion des ultrasons dans le nodule par rapport au parenchyme adjacent : on imagine volontiers qu'un adénome macrovésiculaire contenant de multiples vésicules réalisant autant d'interfaces liquide/solide sera très réfléchissant alors qu'un cancer indifférencié contenant des cellules identiques sera très peu réfléchissant, d'où la valeur de ce signe que nous retrouverons plus loin,
 - échostructure du contenu du nodule ; calcifications,
 - contours (flous, festonnés, halo) du nodule,
 - aspect Doppler de la vascularisation avec quatre groupes : absence, périnodulaire, intranodulaire, anarchique ;
4. enfin, l'étude des chaînes ganglionnaires, absolument indispensable : il n'est pas rare de découvrir une adénopathie secondaire avant le cancer, celui-ci n'étant pas visible ou correspondant à un nodule peu suspect. Les circonstances les plus fréquentes où une évaluation échographique est demandée sont les suivantes :
 1. découverte d'un nodule thyroïdien clinique ou lors d'un autre examen ;
 2. surveillance après cancer thyroïdien traité ;
 3. évaluation d'un goitre ;
 4. évaluation d'une thyroïdite ;
 5. maladie de Basedow ;
 6. autres hyperthyroïdies non iatrogènes ;
 7. hypothyroïdie ;
 8. thyropathies iatrogènes.

Nodule de la thyroïde et cancer

L'échographie est surtout requise pour apprécier le risque de malignité des nodules, qu'ils soient palpables (5 %) ou maintenant découverts lors d'autres imageries (tomodensitométrie, IRM, TEP [tomographie par émission de positons]).

Elle intervient aussi en cas de nodule hyperfonctionnel et pour la gestion des hématoécèles.

Différents types de nodule

L'échographie apprécie parfaitement le contenu et les contours d'un nodule ce qui conditionne le pronostic et la prise en charge de ces formations :

1. nodules liquidiens purs sans contingent solide décelable : transsonique homogène ou contenant des ponctuations brillantes avec « queue de comète » et dans ce cas typique de colloïde ou avec un dépôt échogène, non vascularisé au Doppler, postéro-inferieur correspondant à la sédimentation d'une hématoécèle ancienne. Ils sont sûrement bénins ;
2. nodule solide en totalité ou en partie : on apprécie son échogénicité par rapport au parenchyme thyroïdien adjacent et ses contours ; souvent le nodule sera hyperéchogène homogène avec contours nets et présence d'un halo complet et dans ce cas, le risque de cancer est extrêmement faible. Dans les autres cas, il faut envisager la cytoponction.

Critères de malignité/cytoponction

Le couple échographie/cytoponction est la référence pour apprécier le risque de malignité.

Critères de malignité/ponction recommandée

Aucun des signes pris isolément n'a de valeur pathognomonique hormis le franchissement des limites thyroïdiennes et/ou la présence d'adénopathies de structure identique au nodule suspect ; en pratique, il est important de décrire les signes qui font recommander la cytoponction [1-6] :

1. quelle que soit la taille au-delà de 5 mm dès qu'un nodule présente les signes suivants :
 - hypoéchogénicité vraie (l'analyse fine permet d'éliminer la présence de logettes liquidiennes donnant

une fausse impression globale de faible échogénicité et également les pseudonodules des foyers de thyroïdites dont les contours sont en carte de géographie),

- contours mal limités ou festonnés (même sur une petite partie de la circonférence) (fig. 3-1) et/ou absence de halo (bande hypoéchogène périnodulaire correspondant aux vaisseaux refoulés),
 - très fines microcalcifications de répartition souvent hétérogènes en mottes (fig. 3-2) ou en « tempête de neige » (qu'il ne faut pas confondre avec la ponctuation brillante avec artéfacts en queue de comète des nodules colloïdes) ; la présence de macrocalcifications n'a de valeur ni péjorative ni rassurante,
 - une vascularisation centrale anarchique
 - un rapport diamètre antéro-postérieur/largeur supérieur à 1 ;
2. si un nodule augmente franchement de taille lors de la surveillance (>20 % en un an), notamment si cette augmentation est discordante par rapport à la « tranquillité » des autres nodules présents ;
 3. si sa taille, isolément, est supérieure à 3 cm : la taille ne constitue pas un critère prédictif de cancer, mais influence son pronostic ; c'est la raison pour laquelle, il importe particulièrement de ne pas méconnaître les cancers volumineux ;
 4. s'il existe une adénopathie associée de structure analogue au nodule (fig. 3-3) : c'est alors un signe pathognomonique de cancer ;
 5. parfois la clinique et certains examens paracliniques :
 - nodule dur, fixé, douloureux, d'évolution rapide, avec adénopathie, paralysie récurrentielle, antécédents familiaux,
 - en scintigraphie : vaste nodule hypofixant au sein d'un goitre multinodulaire,
 - calcitonine plasmatique élevée (et dans ce cas le dosage de la CT intranodulaire lors de la cytoponction peut s'envisager).

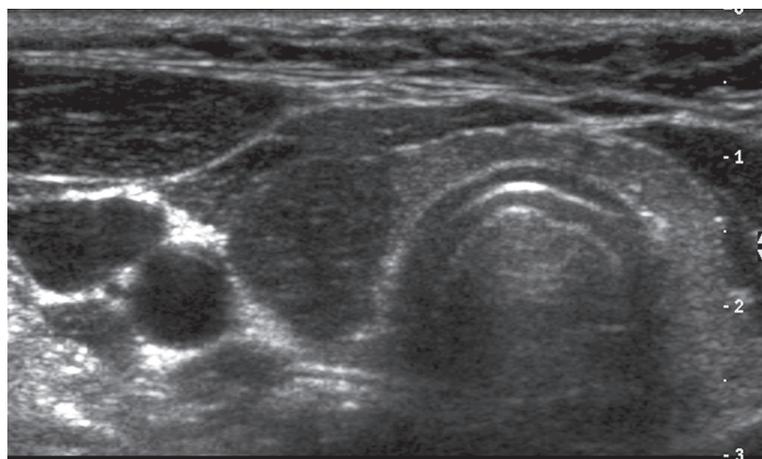


Fig. 3.1. – Nodule thyroïdien typiquement suspect de malignité : contours mal limités et festonnés.

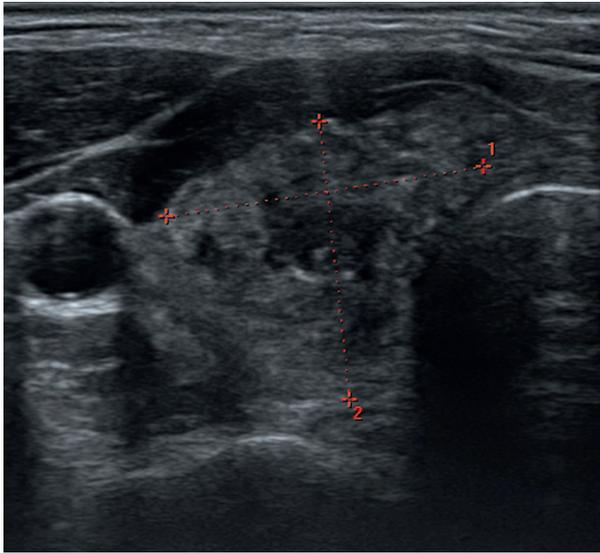


Fig. 3.2. – Microcalcifications néoplasiques en mottes.

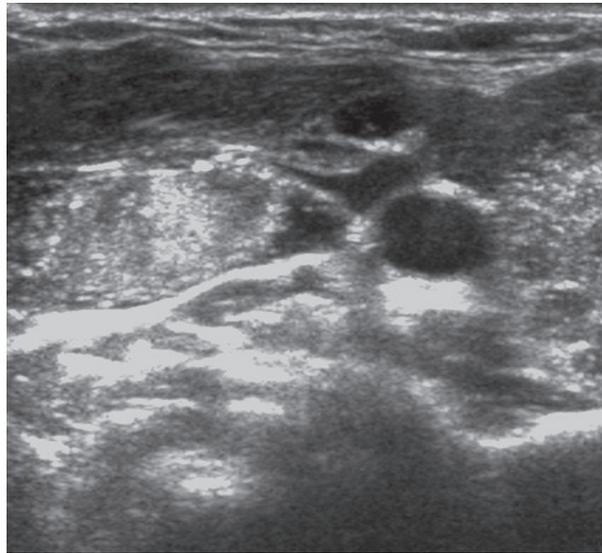


Fig. 3.3. – Coupe transversale d'un cancer infiltrant le lobe droit (à droite) et adénopathie de structure identique en dehors de la carotide (à gauche); ils présentent tous les deux des calcifications en tempête de neige.

Cytoponction à l'aiguille fine sans aspiration par capillarité

C'est la technique la plus employée en France (fig. 3-4).

Elle doit être réalisée par un opérateur entraîné (au moins 5 ponctions hebdomadaires), si l'on souhaite obtenir un nombre suffisant de résultats interprétables (90 %).

Le guidage échographique est devenu indispensable donnant une quasi-certitude d'efficacité « balistique »; il nécessite un apprentissage et son efficacité repose sur l'expérience, ce qui impose quasiment une « spécialisation » du praticien; il permet l'étude de la cytologie intranodulaire mais aussi les dosages biologiques intranodulaires et intraganglionnaires (thyroglobuline, calcitonine, etc.).

Le déroulement de l'examen est le suivant :

1. consentement éclairé du patient;
2. élimination des contre-indications liées à une coagulation insuffisante thérapeutique ou non; il faut noter que le *Kardégic* n'est pas une contre-indication sauf peut-être en cas de nodule difficilement compressible après ponction; de même, on pourra parfois éviter d'arrêter le *Plavix* si le nodule est superficiel, très facilement compressible, sans axe vasculaire adjacent; en revanche, l'arrêt des anticoagulants est impératif si l'examen cytologique apparaît indispensable;
3. règles d'asepsie : aseptie cutanée avec un liquide antiseptique abondant remplaçant le gel (l'emploi de gel stérile n'est pas conseillé car il perturbe la lecture des lames), nettoyage de la sonde et préservatif obligatoire sur la sonde (transmission des germes, l'aiguille pouvant toucher le bord de la sonde), gants stériles;
4. explications au patient pour le rassurer (la ponction n'est pas douloureuse avec un opérateur entraîné et une

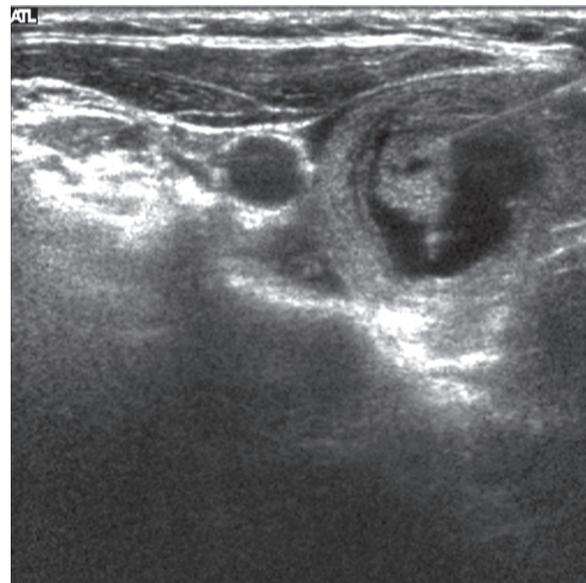


Fig. 3.4. – Exemple de ponction.

Le spot de l'extrémité de l'aiguille est visible au centre de la zone charnue de ce nodule mixte.

5. utilisation d'une aiguille très fine, entre 23 et 27 gauges, ce qui permet la capillarité et rend les complications quasi inexistantes;

pommade antalgique est inutile sauf chez un patient très pusillanime), notamment sur la nécessité de ne pas déglutir et de se concentrer sur le maintien de sa tête en hyperextension (très efficace pour éviter un mouvement de retrait lors de la ponction);

6. réalisation de 2 à 3 ponctions par nodule avec idéalement plusieurs déplacements radiaux dans le nodule à chaque fois ; l'aiguille est retirée dès qu'une très petite goutte apparaît dans le culot ;
7. projection du contenu sur une ou deux lames permettant de réaliser un frottis qu'on laisse sécher à l'air libre sans ajouter de fixateur ;
8. compression franche après ponction pendant 3 min, le patient étant invité à la poursuivre lui-même pendant 15 min (l'efficacité d'un pansement compressif apparaît très relative).

Les complications sont exceptionnelles ; une douleur peut apparaître dans les heures qui suivent par hématome péri ou sous-capsulaire de la thyroïde, le plus souvent parce que la compression a été insuffisamment prolongée.

Une cytoponction ininterprétable doit être refaite ; si c'est à nouveau un échec, l'expérience a prouvé qu'une troisième ne sera guère plus cellulaire.

Si elle s'avère bénigne dans un nodule présentant des critères suspects, elle doit être refaite à 6 mois/un an.

L'association des données échographiques et de la cytoponction permet d'atteindre, dans l'évaluation de la bénignité et de la malignité des nodules thyroïdiens, une sensibilité de plus de 90 % et une spécificité de plus de 75 % [7, 8].

Cas particulier de l'hématocèle

Elle est souvent de découverte banale au sein d'un goitre, n'ayant entraîné aucun retentissement pour le patient ; mais elle est parfois inaugurale de la pathologie thyroïdienne, responsable d'une tuméfaction douloureuse brutale inquiétante, la douleur s'estompant en quelques jours.

L'échographie révèle typiquement un nodule transsonique avec renforcement postérieur et dépôt déclive échogène avasculaire au Doppler correspondant à la sédimentation naturelle du sang au bout de quelques jours ; parfois, si le patient est vu précocement, on observe un

contenu finement échogène du sang frais, dans ce cas, le renforcement postérieur et l'absence de vascularisation au Doppler permettront de le distinguer d'un nodule solide.

Sauf en cas de douleur importante ou de signes compressifs, il faut éviter de ponctionner cette hématocèle d'emblée car le risque de récurrence est alors très élevé. Il vaut mieux se donner quelques semaines d'attente (éventuellement sous traitement freinateur) avec fréquemment la bonne surprise de voir la formation se résorber spontanément en grande partie ou en totalité, autorisant l'abstention.

Si elle ne se résorbe pas spontanément, on peut alors l'évacuer par ponction sous échographie. Si l'hématocèle est apparue dans un nodule solide, il faut impérativement réaliser d'abord une ponction cytologique de la zone solide car les cancers papillaires peuvent se révéler sur ce mode ; il peut même arriver que des adénopathies de cancers papillaires présentent une hématocèle et soient intimement accolées à la thyroïde faisant croire à tort à une hématocèle intrathyroïdienne banale. C'est l'analyse attentive des contours qui montrera le caractère extrathyroïdien, donc très suspect, le cancer primitif pouvant par ailleurs ne pas être visible.

Un nouveau contrôle est réalisé 3 mois après constatant souvent un bon résultat sans récurrence ; s'il réapparaît, l'*alcoolisation* (fig. 3-5) peut être une alternative à la chirurgie après concertation multidisciplinaire [9-11]. Dans ce cas, une deuxième cytologie de sécurité en zone solide (si elle existe) sera réalisée tout d'abord.

Le geste proprement dit est simple :

1. précautions d'asepsie déjà décrites ;
2. ponction évacuation sous contrôle échographique par cathlon 21 G ;
3. injection d'alcool absolu par le cathlon : environ 50 % du volume évacué avec un maximum de 5 mL ;
4. après quelques minutes, évacuation de l'alcool par le cathlon laissé en place : cette évacuation est souvent partielle, ce qui a peu d'importance ; certaines équipes ne l'évacuent même pas et obtiennent d'aussi bons résultats [12] ;
5. puis compression prolongée par le patient pendant 15 min.

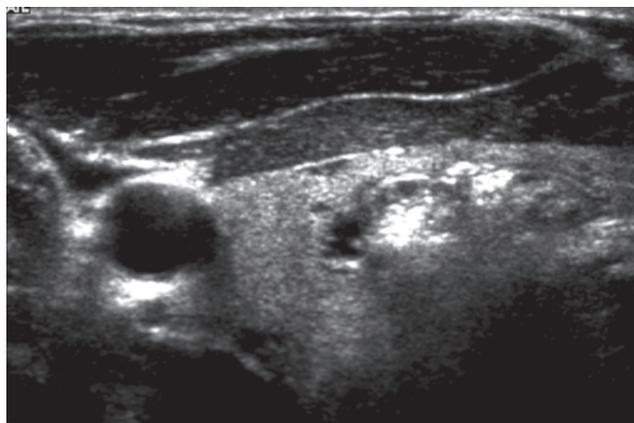


Fig. 3.5. – Alcoolisation : l'hématocèle est devenue totalement hyperéchogène.

Les résultats sont souvent excellents ; en cas de récurrence, certains proposent une nouvelle alcoolisation, pour d'autres, la récurrence d'une formation kystique implique un risque de cancer élevé et donc une indication chirurgicale.

Surveillance des cancers traités

L'échographie contribue à la surveillance des cancers [13], que ce soit après chirurgie partielle ou thyroïdectomie totale suivie d'une irathérapie.

Elle consiste en une étude très minutieuse de la loge thyroïdienne et de toutes les chaînes ganglionnaires cervicales évaluées jusque dans les régions spinales, occipitales, rétrosternales, sus et rétroclaviculaires.

L'étude de la loge comprend également les prolongements supérieurs et inférieurs du tractus depuis la base de langue à la région rétrosternale. On évoque une récurrence devant un nodule qui apparaît sphérique, hypoéchogène, et/ou hypervasculaire ; parfois elle présente un contenu liquidien et/ou des microcalcifications pathognomoniques.

L'étude des chaînes ganglionnaires grâce aux nouvelles sondes hautes fréquences s'attache à une analyse fine de la structure des ganglions :

1. sûrement bénins, s'ils sont aplatis ou réniformes avec une petite lame hyperéchogène centrale correspondant au hile central ; parfois elle n'est pas visible mais le hile normal peut être objectivé par le Doppler couleur qui montre une arborisation harmonieuse des quelques vaisseaux centraux ;
2. présentant des signes de malignité (fig. 3-6) :
 - caractère sphérique,
 - hypoéchogénicité marquée,
 - hypervasculature anarchique : très bonne spécificité contrairement au cas des nodules intrathyroïdiens ; à ne pas confondre avec l'hypervasculature harmonieuse du hile d'un ganglion inflammatoire banal qui a par ailleurs gardé sa forme ovale.

La ponction et l'étude cytologique sont ici essentielles pour affirmer la malignité :

1. par capillarité comme pour les nodules thyroïdiens ou avec aspiration lorsque le matériel cellulaire ne remonte pas spontanément ;
2. par réalisation d'étalements sur lame mais également dosage de la thyroglobuline (ou de la calcitonine pour les cancers médullaires) dans le liquide de rinçage du culot de l'aiguille, cette dernière méthode s'avère souvent la plus efficace en particulier lors des métastases ganglionnaires de contenu liquidien qui sont fréquentes [14, 15].

Évaluation d'un goitre

Définition

La forme d'une thyroïde étant très variable, de très allongée et étroite à quasiment sphérique, la mesure de la hauteur des lobes ne donne pas une appréciation suffisante. Il faut donc mesurer le volume, facilement calculé par le logiciel de l'appareil ou par la formule simplifiée $L \times l \times H \times 0,5$.

On convient de parler de goitre à partir de 16 mL chez l'adolescent, 18 mL chez la femme et 20 mL chez l'homme, cette appréciation pouvant être modulée en fonction de la taille de l'individu.

Étude de la structure du goitre

Un goitre simple correspond à une structure bien échogène homogène franchement plus échogène que les muscles adjacents.

Il s'agit très souvent d'un goitre multinodulaire (les thyroïdes multinodulaires de volume normal sont fréquentes et dans ce cas on parle de « dystrophie » multinodulaire). Le parenchyme en dehors des nodules est normal échogène homogène ; chaque nodule sera étudié individuellement pour apprécier son risque de malignité comme détaillé plus haut. Il peut s'agir d'une hématocele,

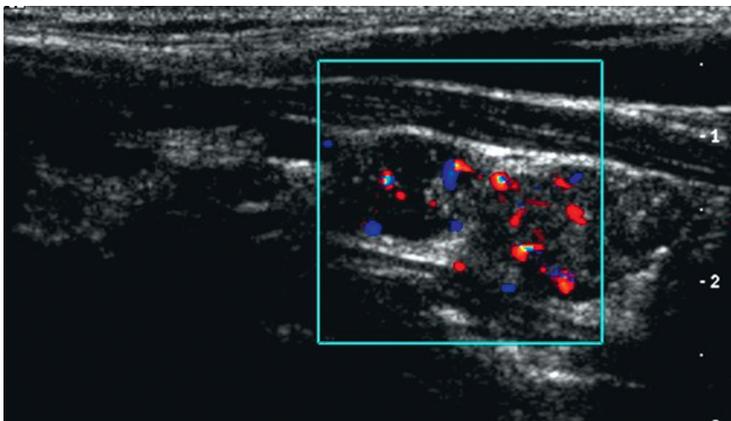


Fig. 3.6. – Deux adénopathies adjacentes très suspectes : sphériques, hypoéchogènes avec microcalcifications et hypervasculaires au Doppler.



Fig. 3.7. – Cancer sclérosant diffus : aspect en « tempête de neige » des microcalcifications.

qui peut être la circonstance de découverte du goitre, et qui sera éventuellement ponctionnée.

Un goitre (sans ou avec nodule) dont le parenchyme est globalement altéré peut correspondre :

1. à une thyroïdite avec ses multiples types de présentation : soit hypoéchogène homogène, soit le plus souvent hétérogène, alternant les zones de parenchyme normal et pathologique prenant fréquemment des aspects pseudonodulaires : *cf. infra* ;
2. à une maladie de Basedow : glande sphérique très hypoéchogène et hypervasculaire : *cf. infra* ;
3. à une thyropathie iatrogène secondaire à l'amiodarone principalement : *cf. infra* ;
4. à un cancer infiltrant diffus :
 - cancer papillaire sclérosant diffus (fig. 3-7) : forme rare du sujet jeune, hypoéchogène à limites imprécises, repéré grâce au contraste avec une zone persistante de parenchyme normale dans un lobe et par la présence éventuelle de microcalcifications en tempête de neige,
 - lymphome : hypoéchogène homogène, d'augmentation rapide, douloureux, de diagnostic difficile souvent repéré parce qu'il persiste une petite zone de thyroïde normale le distinguant d'une thyroïdite ; mais parfois présent au sein d'une thyroïdite et difficile à visualiser,
 - cancer anaplasique : cliniquement dur et fixé, douloureux, hypoéchogène, volumineux et très infiltrant s'étendant dans l'autre lobe et en périthyroïdien notamment en rétrotrachéal et à l'œsophage, s'accompagnant ordinairement d'envahissement ganglionnaire.

Étude des chaînes ganglionnaires de drainage

Elle est indispensable concernant essentiellement les chaînes jugulocarotidiennes adjacentes à la thyroïde. Il n'est pas rare de découvrir un cancer à partir d'une

adénopathie évocatrice alors que la lésion thyroïdienne n'avait pas été initialement repérée.

Doppler couleur et pulsé

Cette évaluation de la vascularisation contribue :

1. au diagnostic différentiel des hyperthyroïdies (Basedow, nodule toxique, hyperthyroïdie liée à l'amiodarone ou aux cytokines) ;
2. à l'évaluation de l'état de rémission d'une maladie de Basedow ;

Bilan du retentissement de l'hypertrophie

Il recherche :

1. une compression trachéale et œsophagienne ;
2. un caractère plongeant, étudié par des coupes récurrentes, parfois difficile à apprécier ; le scanner (sans injection) et l'IRM sont plus performants ; ils sont parfois les seuls à visualiser un goitre ectopique endotrachéal.

Thyroïdites

Leur expression échographique et Doppler est très polymorphe et d'un apport majeur pour le diagnostic positif et la surveillance. Le signe essentiel est l'hypoéchogénéité de tout ou partie du parenchyme qui est constante.

Thyroïdite aiguë bactérienne

Très rare, elle survient soit sur terrain immunodéprimé, soit à partir d'une cause locale ORL et en particulier la persistance d'une fente branchiale responsable d'une fistule laryngée aboutissant au contact de la thyroïde.

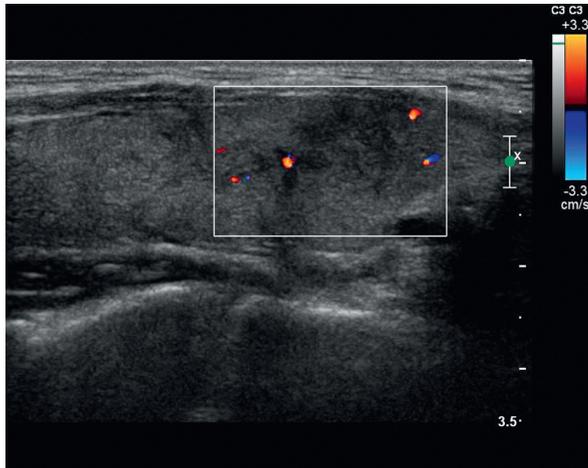


Fig. 3.8. – Coupe sagittale d'une TSA : plage hypoéchogène mimant un nodule suspect.

On observe une plage hypoéchogène au niveau du foyer infectieux avec une possible évolution vers l'abcédation réalisant un nodule avasculaire au Doppler au contenu finement échogène avec parfois quelques spots que l'on peut voir se déplacer sous la pression de la sonde.

Thyroïdite subaiguë de de Quervain (TSA)

La forme typique réalise des plages hypoéchogènes prédominant aux pôles supérieurs des lobes alternant avec des zones d'échogénicité normale dans une hypertrophie globale modérée ; en concordance avec la clinique, ces plages hypoéchogènes sont douloureuses à la pression de la sonde et peuvent varier sur deux examens successifs voire passer d'un lobe à l'autre (thyroïdite «à bascule»). Le Doppler ne révèle pas d'hypervascularisation.

Parfois les signes peuvent se limiter à une seule plage hypoéchogène (fig. 3-8), non douloureuse, d'allure suspecte pseudonodulaire générant l'inquiétude de l'échographiste avec un patient souvent déjà angoissé lui-même dans cette pathologie : il faut alors penser au diagnostic de TSA devant les signes cliniques et les autres évaluations. La régression des signes échographiques et les données de la ponction pour étude cytologique (en prévenant le cytologiste du contexte) contribueront au diagnostic [16].

Thyroïdite lymphocytaire (TLC)

Le diagnostic est facilement évoqué puisque, quel que soit le type de ces multiples formes de thyroïdite secondaires à un conflit immunitaire, elles présentent toujours des remaniements hypoéchogènes (fig. 3-9) :

1. parenchyme totalement hypoéchogène homogène (avec souvent des petites interfaces linéaires réfléchissantes) ;
2. plages en carte de géographie pseudonodulaires alternant avec du parenchyme sain ;

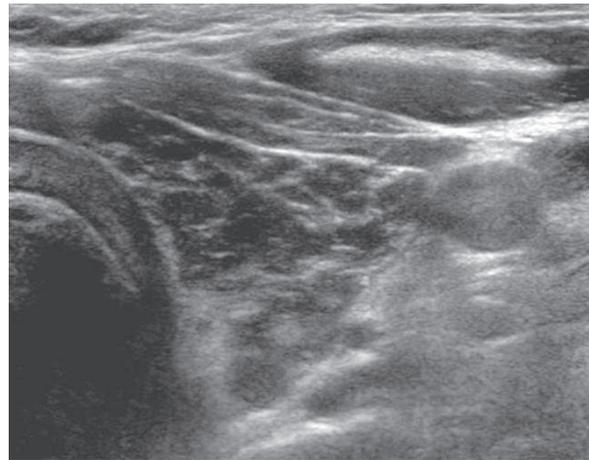


Fig. 3.9. – Aspect franc très hypoéchogène de TLC avec interfaces linéaires.

3. micronodulation diffuse parfois limitée aux seules régions sous-capsulaires donnant un aspect « festonné » des contours de la capsule [17, 18].

En revanche, la contribution échographique au démembrement étiologique n'est pas fiable.

De même, il n'existe pas de critère permettant de prédire l'évolution de la pathologie notamment vers la chronicité. On remarque que l'accroissement de la TSH est souvent corrélé à l'intensité de l'hypoéchogénicité.

L'aspect Doppler n'est pas, non plus, très spécifique ; l'hypervascularisation oriente plus vers une thyroïdite de Hashimoto.

Thyroïdite fibreuse de Riedel

Très rare, elle réalise une fibrose extensive des enveloppes. Elle donne, mais pas constamment, un aspect très spécifique en « manchonnage » hypoéchogène d'un ou

des deux lobes thyroïdiens, ce manchonnage se poursuivant autour des axes carotidiens avec parfois rétrécissement de la lumière carotidienne. Il peut s'étendre ensuite à la trachée et la sténoser [19].

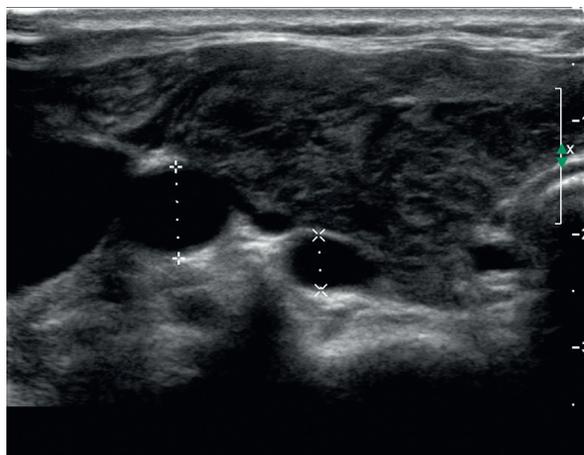
Maladie de Basedow

L'échographie est très performante pour le diagnostic et la surveillance [20-22].

Diagnostic

Il repose sur les éléments suivants :

1. hypertrophie modérée (20 à 60 mL) prenant un aspect un peu « soufflé », sphérique (fig. 3-10);
2. hypoéchogénicité très marquée avec parfois un aspect réticulé;
3. hypervascularisation très intense au Doppler couleur (*tiroide inferno* des Italiens) confirmée au pulsé avec des vitesses systoliques maximums (VSM) supérieures



à 100 cm/s (souvent 150 cm/s) et un index de résistance abaissé (fig. 3-11). Le plus souvent, l'artère thyroïdienne inférieure est le site idéal de mesure car facilement reproductible lors de la surveillance.

Suivi évolutif

Les signes régressent très vite sous traitement (ce qui rend le diagnostic initial plus hésitant si le patient est déjà traité avant le premier examen échographique).

L'échographie est utile :

1. pour confirmer la guérison avant de décider l'arrêt du traitement : la moindre anomalie résiduelle noir et blanc et/ou Doppler implique un risque de récurrence élevé;
2. à l'inverse pour confirmer la récurrence avec la réapparition des signes.

Diagnostic différentiel

À la limite du diagnostic différentiel se situent certaines thyrotoxicoses au début de la maladie de Hashimoto.

Fig. 3.10. – Maladie de Basedow : glande hypertrophiée sphérique hypoéchogène homogène. Dans cette forme évoluée, l'artère thyroïdienne inférieure (x) a un diamètre supérieur à la moitié de celui de la carotide (+) (« thyroïde voleuse »).

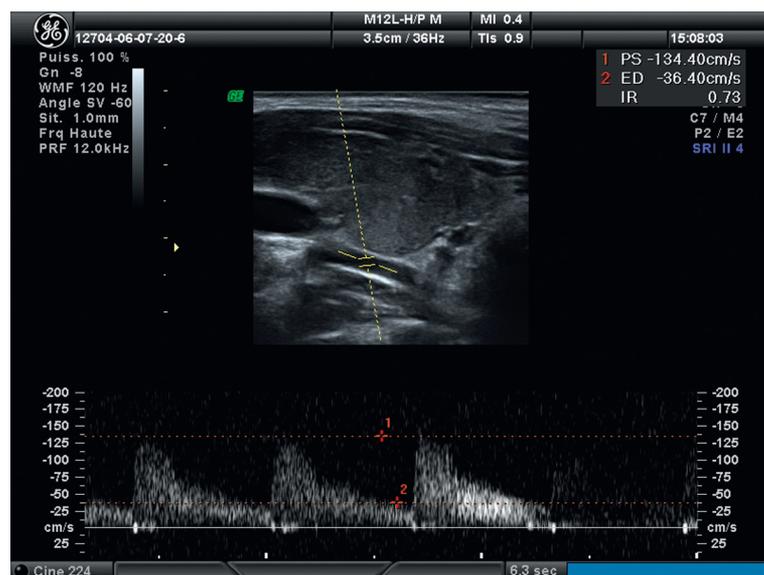


Fig. 3.11. – Maladie de Basedow : VSM > 100 cm/s dans l'artère thyroïdienne inférieure.

Typiquement, le volume de la thyroïde est plus modeste et sa forme est plus volontiers « triangulaire » que sphérique, la VSM est inférieure à 100 cm/s au Doppler (60 à 70 cm/s le plus souvent).

Mais le diagnostic est plus difficile dans les maladies de Basedow dont les signes sont discrets ou lorsqu'un traitement a déjà été institué.

Autres hyperthyroïdies en dehors des causes iatrogènes

Thyroïdite subaiguë de de Quervain

Elle est responsable d'un état thyrotoxique transitoire parfois. Les signes échographiques en ont déjà été précisés.

Thyroïdite de Hashimoto

C'est une thyroïdite lymphocytaire chronique d'origine auto-immune qui associe un goître et conduit ordinairement progressivement à l'hypothyroïdie :

1. l'échogénicité du parenchyme est variable de très hypoéchogène homogène à quelques ponctuations hypoéchogènes disséminées en passant par des pseudonodules aux contours en carte de géographie ;
2. les contours de la glande sont souvent mal différenciés des muscles adjacents en raison du caractère hypoéchogène et prennent parfois un aspect lobulé ;
3. il existe fréquemment de nombreux petits ganglions adjacents à la thyroïde surtout au niveau des chaînes récurrentielles qui sont ovalaires, peu vascularisées et ne doivent pas inquiéter à tort (notamment lorsqu'il existe un pseudonodule !);
4. le Doppler montre typiquement une riche vascularisation cependant moindre qu'en cas de Basedow; la VSM est d'environ 65 cm/s ;
5. l'évolution peut être atrophiante à long terme.

Nodule toxique

De structure variable, volontiers remanié en son centre au cours du temps avec des zones liquidiennes et/ou des macrocalcifications, ses contours sont nets avec halo. Il existe volontiers une atrophie controlatérale de la glande. Il est hypervasculaire au Doppler mais sans qu'il existe un aspect pathognomonique.

En pratique, l'échographie est peu spécifique et la scintigraphie est plus performante. Rappelons que, lorsque la TSH est diminuée, le dépistage préalable scintigraphique de ces nodules hyperfixants doit être réalisé en premier, ce qui permet d'éviter la cytoponction.

Goitre multinodulaire toxique

Il constitue l'évolution naturelle de nombreux goitres. Son évaluation initiale est scintigraphique. L'échographie peut jouer un rôle dans l'appréciation du volume avant iatérapie.

Hypothyroïdie en dehors des causes iatrogènes

L'échographie est très sensible, exceptionnellement normale dans une hypothyroïdie périphérique confirmée. Le plus souvent, l'altération de l'échostructure est directement proportionnelle à l'élévation de la TSH; elle peut aller d'un aspect très hypoéchogène homogène à de rares petits nodules hypoéchogènes à prédominance sous-capsulaire. Elle distingue mal les différentes étiologies :

1. évolution naturelle fréquente de la maladie de Hashimoto vers la « thyroïdite atrophiante » (fig. 3-12) : à terme, les deux lobes peuvent être à peine visibles de moins de 0,5 cm³;
2. myxœdème primitif : hypotrophie évolutive, c'est une situation où l'altération de structure est souvent à peine visible;

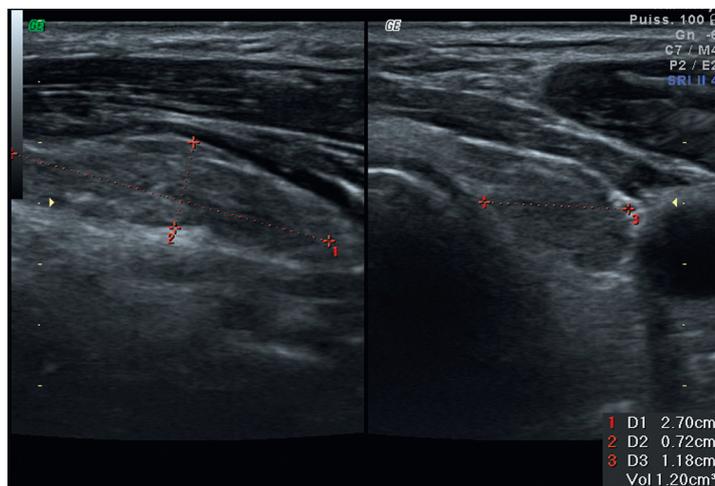


Fig. 3.12. – Évolution atrophiante de thyroïdite : le volume de ce lobe gauche hypoéchogène est de 1,2 mL.

3. thyroïdite lymphocytaire de l'adolescent : signes échographiques très francs avec un goitre nettement hypoéchogène souvent avec de nombreux septa réfléchissants contrastant avec une TSH normale ou peu élevée ;
4. thyroïdite du post-partum : avec une phase initiale d'hyperthyroïdie souvent méconnue puis hypothyroïdie ; elle est volontiers franchement hypoéchogène.

Thyropathies iatrogènes

Thyropathies iodo-induites, surtout liées à l'amiodarone [23]

En cas d'hyperthyroïdie, l'échographie a surtout un but préthérapeutique car le traitement est différent s'il s'agit :

1. d'une décompensation provoquée d'une thyropathie préexistante : nodule, goitre multinodulaire ou aspect

de thyropathie auto-immune avec au Doppler une hypervascularisation modérée ;

2. d'une thyroïde normale préexistante et on observe alors un petit goitre discrètement hypoéchogène voire normal avec une vascularisation plutôt diminuée (appréciation subjective).

Parfois, il s'agit d'une hypothyroïdie : la glande est ordinairement d'aspect normal.

Thyropathies liées au lithium

On observe une absence de particularité échographique avec une glande normale, mais des aspects de thyroïdite ou de maladie de Basedow typiques sont possibles.

Thyropathies liées à l'interféron

L'aspect est celui d'une thyroïdite avec altération diffuse de l'échogénicité et vascularisation normale ou discrètement accentuée.

RÉFÉRENCES

- 1 TRAMALLONI JM. Échographie de la thyroïde. Encycl Med Chir Paris, 2003, p. 22.
- 2 TOMIMORI EK, BISI H, MEDEIROS-NETO G, CAMARGO RY. [Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules : comparison with cytologic and histologic diagnosis.] Arq Bras Endocrinol Metabol. 2004; 48 (1) : 105-13. Epub 2004 Jun 1. [Portuguese]
- 3 KIM EK, PARK CS, CHUNG WY, OH KK, KIM DI, LEE JT, YOO HS. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. AJR Am J Roentgenol. 2002; 178 (3) : 687-91.
- 4 KWAK JY, KIM EK, HONG SW, OH KK, KIM MJ, PARK CS, et al. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid : ultrasound features with histopathological correlation. Clin Radiol. 2007; 62 (4) : 382-6. Epub 2007 Feb 7.
- 5 TAMSEL S, DEMIRPOLAT G, ERDOGAN M, NART D, KARADENIZ M, ULUER H, et al. Power Doppler US patterns of vascularity and spectral Doppler US parameters in predicting malignancy in thyroid nodules. Clin Radiol. 2007; 62 (3) : 245-51.
- 6 DE NICOLA H, SZEINFELD J, LOGULLO AF, WOLOSZER AM, SOUZA LR, CHIFERI V Jr. Flow pattern and vascular resistive index as predictors of malignancy risk in thyroid follicular neoplasms. J Ultrasound Med. 2005; 24 (7) : 897-904.
- 7 CAMARGO RY, TOMIMORI EK, KNOBEL M, MEDEIROS-NETO G. Preoperative assessment of thyroid nodules : role of ultrasonography and fine needle aspiration biopsy followed by cytology. Clinics. 2007; 62 (4) : 411-8.
- 8 SANGALLI G, SERIO G, ZAMPATTI C, BELLOTTI M, LOMUSCIO G. Fine needle aspiration cytology of the thyroid : a comparison of 5469 cytological and final histological diagnoses. Cytopathology. 2006; 17 (5) : 245-50.
- 9 VALCAVI R, FRASOLDATI A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. Endocr Pract. 2004; 10 (3) : 269-75.
- 10 SUNG JY, BAEK JH, KIM YS, JEONG HJ, KWAK MS, LEE D, MOON WJ. One-step ethanol ablation of viscous cystic thyroid nodules. AJR Am J Roentgenol. 2008; 191 (6) : 1730-3.
- 11 NIU LJ, LI HL, LI ZJ, TANG PZ. [Sonographically guided percutaneous ethanol injection for therapy of thyroid benign lesion.] Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2008; 43 (6) : 428-31. [Chinese]
- 12 KIM DW, RHO MH, KIM HJ, KWON JS, SUNG YS, LEE SW. Percutaneous ethanol injection for benign cystic thyroid nodules : is aspiration of ethanol-mixed fluid advantageous? AJNR Am J Neuroradiol. 2005; 26 (8) : 2122-7.
- 13 CALEO O, MAUREA S, KLAIN M, SALVATORE B, STORTO G, MANCINI M, et al. Postsurgical diagnostic evaluation of patients with differentiated thyroid carcinoma : comparison of ultrasound, iodine-131 scintigraphy and PET with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. Radiol Med. 2008; 113 (2) : 278-88. Epub 2008 Apr 2.
- 14 KIM MJ, KIM EK, KIM BM, KWAK JY, LEE EJ, PARK CS, et al. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspirate washouts : the criteria for neck node dissection for patients with thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf). 2009; 70 (1) : 145-51. Epub 2008 May 8.
- 15 KUDO T, MIYAUCHI A, ITO Y, TAKAMURA Y, AMINO N, HIROKAWA M. Diagnosis of medullary thyroid carcinoma by calcitonin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens. Thyroid. 2007; 17 (7) : 635-8.
- 16 NISHIHARA E, OHYE H, AMINO N, TAKATA K, ARISHIMA T, KUDO T, et al. Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. Intern Med. 2008; 47 (8) : 725-9. Epub 2008 Apr 16.

- 17 YEH HC, FUTTERWEIT W, GILBERT P. Micronodulation : ultrasonographic sign of Hashimoto thyroiditis. *J Ultrasound Med.* 1996; 15 (12) : 813-9.
- 18 CARLÉ A, PEDERSEN IB, KNUDSEN N, PERRILD H, OVESEN L, JØRGENSEN T, et al. Thyroid volume in hypothyroidism due to auto-immune disease follows a uni-modal distribution : evidence against primary thyroid atrophy and auto-immune thyroiditis being distinct diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 16. [Epub ahead of print]
- 19 PÉREZ FONTÁN FJ, CORDIDO CARBALLIDO F, POMBO FELIPE F, MOSQUERA OSES J, VILLALBA MARTIN C. Riedel thyroiditis : US, CT, and MR evaluation. *J Comput Assist Tomogr.* 1993; 17 (2) : 324-5.
- 20 CAPPELLI C, PIROLA I, DE MARTINO E, AGOSTI B, DELBARBA A, CASTELLANO M, et al. The role of imaging in Graves' disease : a cost-effectiveness analysis. *Eur J Radiol.* 2008; 65 (1) : 99-103. Epub 2007 Apr 24.
- 21 SALEH A, COHNEN M, FÜRST G, GODEHARDT E, MÖDDER U, FELDKAMP J. Differential diagnosis of hyperthyroidism : Doppler sonographic quantification of thyroid blood flow distinguishes between Graves' disease and diffuse toxic goiter. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2002; 110 (1) : 32-6.
- 22 CARUSO G, ATTARD M, CARONIA A, LAGALLA R. Color Doppler measurement of blood flow in the inferior thyroid artery in patients with auto-immune thyroid diseases. *Eur J Radiol.* 2000; 36 (1) : 5-10.
- 23 LOY M, PERRA E, MELIS A, CIANCHETTI ME, PIGA M, SERRA A, et al. Color-flow Doppler sonography in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Acta Radiol.* 2007; 48(6) : 628-34.

La raison d'être des explorations radio-isotopiques est qu'elles savent décrire la fonction d'un organe avec précision et sensibilité. Dans le cas de la thyroïde, l'iode radioactif est utilisé depuis plus de 60 ans pour en apprécier la fonction. Mais l'évolution des autres techniques d'évaluation de la glande autant que l'évolution propre des explorations radio-isotopiques ont largement modifié le périmètre et les modalités d'application de ces dernières. Nous passerons en revue les indications actuelles, les radiotraceurs disponibles et les aspects pratiques.

Indications

La médecine nucléaire, en particulier associée aux dosages radio-immunologiques, a longtemps été le passage obligé d'une approche de la thyroïde : tout nodule, tout goitre, toute dysthyroïdie bénéficiaient de ces explorations.

Aujourd'hui, l'évaluation scintigraphique de la thyroïde permet encore, selon les nécessités, de repérer la topographie thyroïdienne, d'apprécier le volume fonctionnel de la glande (en particulier afin d'optimiser un traitement radiométabolique par iode 131), d'identifier des dysfonctions en caractérisant un foyer nodulaire ou un trouble diffus de l'hormonogénèse.

Repérer la topographie du parenchyme thyroïdien

L'imagerie morphologique, ultrasonore ou tomodensitométrique, est habituellement suffisante, mais dans certaines situations la scintigraphie reste essentielle : l'identification de métastases de cancer différencié de la thyroïde (fig. 4-1), de certaines extensions endothoraciques, de l'ectopie du nouveau-né (fig. 4-2) ou des rares goitres thoraciques ou ovariens ; dans ces derniers cas, il faut noter qu'en pratique de telles ectopies ne sont visibles en scintigraphie qu'en l'absence de parenchyme orthotopique, celui-ci captant l'essentiel du traceur et son activité fonctionnelle freinant la fonction du parenchyme ectopique.

Apprécier le volume fonctionnel de la thyroïde

La scintigraphie permet d'apprécier le parenchyme réellement actif dans la masse de la glande. Pour une volumétrie, le calcul à partir de la surface de projection scintigraphique est une estimation grossière, applicable à

des volumes réguliers. Mais, sans être en général ni suffisante ni indispensable, cette mesure reste utile pour un goitre volumineux et surtout dont de larges plages sont peu fonctionnelles. Elle permet également d'apprécier l'évolution du volume de la glande sous traitement. Ce suivi évolutif peut en général être assuré par échographie : celle-ci est facile à réitérer (quoique fortement opérateur-dépendante), elle n'expose pas aux rayonnements ionisants, elle fournit une mesure précise ; toutefois elle peut prendre en compte du parenchyme non fonctionnel, autant que la tomodensitométrie — encore plus précise dans ses mesures que les techniques ultrasonores.

Dans la perspective d'un traitement radiométabolique, par exemple d'un goitre toxique diffus, afin d'estimer sommairement la quantité d'iode 131 nécessaire à la réduction

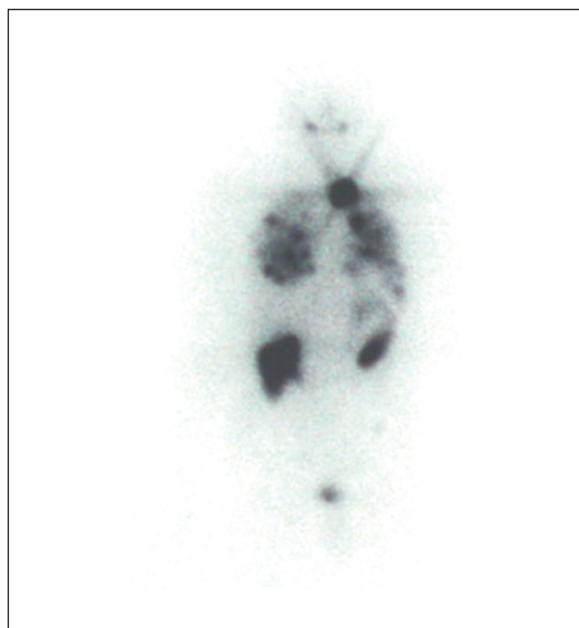


Fig. 4.1. – Métastases ganglionnaires et pulmonaires d'un carcinome papillaire vues 4 jours après administration d'une activité thérapeutique d'iode.

Quoiqu'un carcinome thyroïdien fixe moins l'iode que le parenchyme normal (réalisant un nodule « froid »), après thyroïdectomie, les lésions cancéreuses défreinées fixent suffisamment l'iode 131 pour être visualisées et traitées. Le patient étant en hypothyroïdie, la constipation favorise l'accumulation digestive et accroît l'exposition de la muqueuse colique aux rayonnements ionisants.

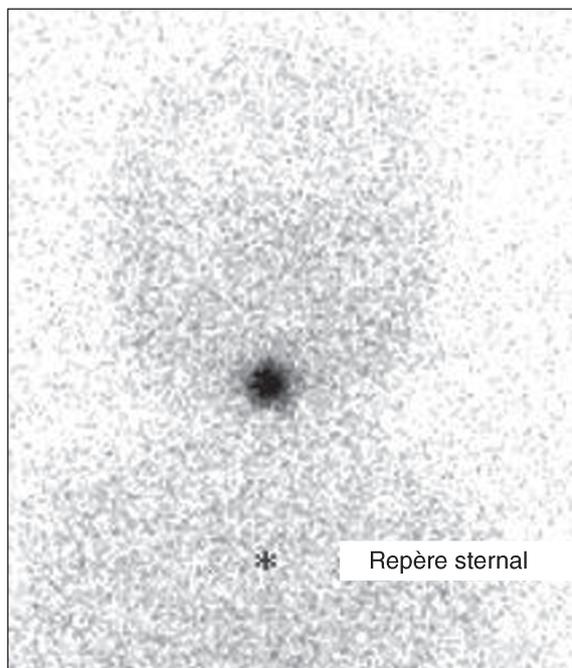


Fig. 4.2. – Ectopie thyroïdienne mise en évidence chez un nouveau-né sans que soit retardé pour autant le traitement substitutif. La position médiane et l'aspect circulaire de la fixation sont caractéristiques.

de cet hyperfonctionnement, il est nécessaire de connaître la concentration de l'iode radioactif dans la glande. Pour cette analyse dosimétrique, on doit donc apprécier l'avidité globale de la thyroïde pour l'iode administré (autour de 40 % pour un sujet normal) et la durée de sa rétention dans l'organe, ce qui est classiquement réalisé par une étude préliminaire du taux et de la cinétique de la fixation thyroïdienne de l'iode; on utilise en général l'iode 123 quoique sa courte période limite l'évolution observée et nécessite une extrapolation des mesures. D'autre part, il faut connaître le volume de la thyroïde dans lequel se diluera l'iode thérapeutique administré; l'exposition de la thyroïde aux rayonnements ionisants ne posant ici guère de problème, la détermination du volume fonctionnel peut être réglée dans le même temps dosimétrique (d'autant que la précision volumétrique assez approximative de la scintigraphie n'est pas réellement critique). Les protocoles diffèrent d'un centre à l'autre, fonction de son expérience et de son équipement. Le protocole est parfois simplifié à l'extrême mais il ne serait pas acceptable de donner à l'aveugle une dose thérapeutique d'iode 131. À l'inverse, dans quelques protocoles de recherche clinique, des mesures vraiment précises peuvent être requises et il est alors fait appel aux examens morphologiques pour apprécier le volume de la glande, et au suivi précis de la fixation de l'iode sur plusieurs jours — c'est-à-dire en utilisant de l'iode 131.

En fait, les traitements radiométaboliques ne sont plus réservés aux thyroïdes toxiques, mais aussi aux goitres en

général, qu'ils soient prétoxiques ou compressifs, voire les deux. Le service de médecine nucléaire se trouve alors au point d'équilibre entre le chirurgien et son équipe d'anesthésistes déjà très sollicités et l'Autorité de sûreté nucléaire qui, ayant le souci de ne pas laisser divulguer sans justification une technique utilisant les rayonnements ionisants, émet en ce sens des recommandations de radioprotection, parfois pour répondre aux inquiétudes sociétales issues de l'accident de Tchernobyl. Et il ne faut pas négliger la propre charge des services de médecine nucléaire, certes sensibles aux arguments cliniques mais relevant majoritairement d'un service public en difficulté de fonctionnement.

Rechercher un dysfonctionnement localisé du parenchyme thyroïdien

Il y a encore quelques années, l'identification du caractère hypo- ou hyperfixant l'isotope d'un nodule était le préalable à la définition de la conduite à tenir. Actuellement la caractérisation fine du nodule par les diverses techniques échographiques voire cytologiques, et l'appréciation de la fonction globale thyroïdienne par la détermination de la TSH selon les modalités les plus sensibles ont déplacé l'intervention de la scintigraphie, à laquelle il pourra être encore nécessaire de faire appel à un niveau plus spécialisé. Mais il n'est plus question de rechercher par une scintigraphie première le nodule froid mieux examiné par l'échographie; de même, la recherche d'un nodule chaud sera d'abord validée par la mise en évidence d'une TSH abaissée et par l'identification de nodules. En conclusion, la scintigraphie de première ligne fait place au couple TSH (selon une technique dite ultrasensible ou de 3^e génération)/échographie (réalisée par un praticien expérimenté).

Analyser un trouble diffus d'hormonogénèse

On retrouve la problématique des hypothyroïdies néonatales, celle des troubles d'hormonogénèse de révélation parfois plus tardive, qu'ils soient congénitaux ou acquis, celle d'une thyroïdite assez souvent maintenant iatrogène.

De précieuses indications peuvent être rapidement tirées de la seule analyse de la fixation scintigraphique de l'iode 123 : par exemple devant une hypothyroïdie néonatale [1], on vérifiera par un champ large que la présence de fixation gastrique écarte un défaut généralisé de captage par les symporteurs de l'iode, tandis que l'hypoplasie, l'agénésie, l'ectopie thyroïdienne sont aisées à reconnaître; dans les diverses thyroïdites [2], la fixation abaissée, effondrée (scintigraphie dite blanche) ou très hétérogène peut contraster avec une éventuelle thyrotoxicose clinique; la saturation iodée, parfois iatrogène, responsable d'une faible fixation sera suspectée à l'interrogatoire et reconnue par l'iodurie.

Inversement, le suivi sur plusieurs jours de l'évolution thyroïdienne de l'iode 131 est devenu rarement pertinent, et souvent la courbe de fixation thyroïdienne de l'iode

^{123}I limitée aux heures suivant l'injection du traceur suffit à identifier les troubles précoces de l'hormonogénèse ; de plus, pour ce test, le traceur injecté fournit une meilleure précision temporelle, alors que l'iode ^{131}I est de préférence ingéré (car moins de manipulation réduit l'exposition des intervenants aux rayonnements).

La compréhension des troubles de l'hormonogénèse a encore été approfondie récemment [2-4]. Selon le modèle classique, le défaut de transfert de l'iode se traduit par un captage fugace, n'atteignant pas 4 % à la première heure. Une anomalie d'organification, par exemple par défaut de pendrine, transporteur d'iode dans les thyrocytes, est démontrée par l'ingestion de perchlorate qui rompt la croissance du captage thyroïdien en chassant au moins 10 % de l'iode entré dans la thyroïde. Ce test est classiquement réalisé dans les heures suivant l'administration de l'iode radioactif (fig. 4-3) ; un défaut partiel serait mis en évidence avec plus de sensibilité en administrant le perchlorate très tôt, 60 minutes après l'iode, toutefois l'interprétation est ainsi rendue plus délicate, d'une part en raison d'une statistique de comptage défavorable (puisque peu d'iode est alors capté par la thyroïde), d'autre part par l'ignorance dans laquelle on reste du caractère encore ascendant de la courbe de fixation ; seule une étude préliminaire aurait levé le doute.

L'étude de la fixation thyroïdienne de l'iode, comprenant éventuellement le test de chasse des iodures thyroïdiens non organifiés par le perchlorate, permet encore d'éclaircir certains aspects de l'hormonogénèse au cours de l'évolution de thyroïdites, ou au décours de traitements comme la radiothérapie, l'amiodarone ou l'interféron.

Radiotraceurs disponibles pour la scintigraphie thyroïdienne

Les questions posées à la médecine nucléaire sont donc manifestement plus précises et plus spécifiques qu'autrefois. Or l'exploration isotopique repose sur des radiotraceurs qui, administrés par voie générale, se distribuent en

fonction de leur métabolisme et de la physiopathologie du patient ; le médecin nucléaire dispose ainsi d'un grand nombre de marqueurs de pathologies diverses. Concernant la thyroïde, en voici une liste.

Iode ^{131}I

C'est le plus ancien radiotraceur du domaine ; son métabolisme est exactement celui de l'iode stable, sa durée de vie est relativement longue (un peu plus de 8 jours), lui permettant de prendre en compte l'ensemble du métabolisme de l'iode. Son émission γ est d'énergie suffisamment élevée pour sortir de l'individu et suffisamment basse pour interagir avec sensibilité sur les détecteurs (quoique les images scintigraphiques soient de qualité médiocre par rapport à celles obtenues avec d'autres radio-isotopes), le rayonnement β^- peu pénétrant voit son énergie absorbée par les cellules qui hébergent l'atome radioactif — caractère déterminant son effet destructeur ou délétère. L'iode ^{131}I n'est aujourd'hui pratiquement plus utilisé que pour les traitements, ou exceptionnellement pour la dosimétrie fine de certains protocoles de recherche.

Dans les suites de l'accident de Tchernobyl, l'iode ^{131}I a permis :

1. par son rayonnement β^- d'être à l'origine d'indiscutables effets cancérigènes chez les enfants de la région (près de 5 000 cancers de la thyroïde à ce jour, dont moins d'une dizaine mortels) dus aux effets aléatoires du rayonnement ionisant, à l'avidité des thyroïdes pour l'iode dans ces pays de carence iodée, et à la sensibilité particulière des thyrocytes à cet âge ;
2. par son rayonnement γ de détecter ces effets en mettant en évidence par scintigraphie des nodules peu fonctionnels ou après thyroïdectomie des métastases fixant l'iode (fig. 4-1) ;
3. par son rayonnement β^- de traiter ces mêmes cancers ou leurs métastases, en particulier pulmonaires, en leur appliquant l'effet destructeur des rayonnements ionisants, effet dit déterministe, c'est-à-dire déterminé par la dose d'exposition par opposition aux effets aléatoires qui en sont indépendants.

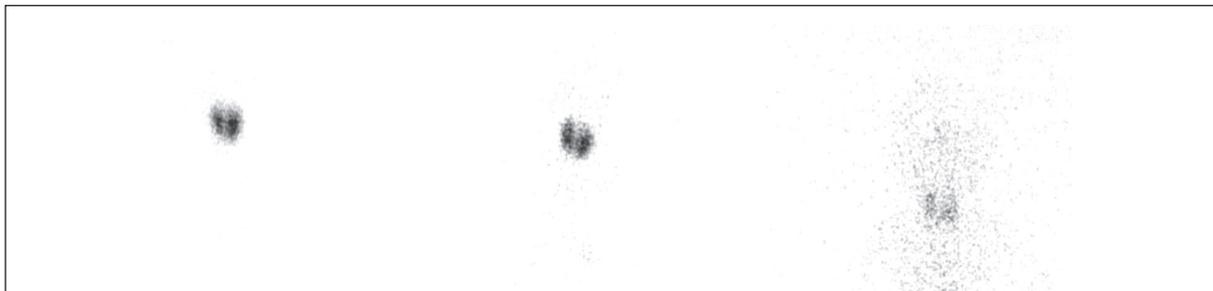


Fig. 4.3. – Test au perchlorate positif chez un nouveau-né présentant un goitre dépisté in utero, antécédents familiaux de syndrome de Pendred.

5 heures après administration d'iode ^{123}I , la fixation thyroïdienne était de 30 % (image de gauche) ; 15 minutes après ingestion de 20 mg de perchlorate, elle est réduite de moitié (image du centre) ; 30 minutes après l'ingestion elle ne sera plus que de 4 % (image de droite).

ENCADRÉ 4.1

L'exposition aux rayonnements ionisants : quelques ordres de grandeur

- Exposition naturelle annuelle moyenne en France : 2,4 mSv avec des variations de 1,5 à 5 mSv.
- Exposition naturelle quotidienne moyenne en France : 6,5 μ Sv.
- Exposition médicale annuelle moyenne en France : 1 mSv.
- Limite supérieure des doses « faibles » (niveaux significatifs reconnus d'exposition) : 100 mSv.
- Exposition d'une radiographie de thorax : 0,1 mSv.
- Exposition d'une tomодensitométrie : de 5 à 25 mSv.
- Exposition lors d'une TEP au FDG (18 F-fluoro-déoxyglucose) : 5 à 8 mSv.

Iode 123

C'est encore de l'iode radioactif, de période plus brève (12 heures), émetteur γ pur dont l'énergie fournit avec une bonne qualité des images scintigraphiques de la distribution de l'iode dans les premières heures de son métabolisme ; il est modérément coûteux (25 € la dose en 2009) ; il permet de suivre à moindre irradiation le métabolisme iodé des 24 heures qui suivent son administration. Pour une activité injectée à un adulte de l'ordre de 5 MBq (150 μ Ci), l'exposition est de l'ordre du dixième de millisievert (encadré 4.1).

Iode 124

Ce radio-isotope est un émetteur de positons auquel l'avenir est volontiers promis car il donne accès à la tomographie par émission de positons, qui fournit en principe une image nettement mieux résolue que la gammascintigraphie ; par ailleurs, il s'agit toujours d'iode, dont la période de 4,2 jours permet un suivi métabolique et facilite l'approvisionnement. Cependant, au-delà de sa disponibilité actuellement réduite, son usage est limité par la haute énergie de l'émission β^+ qui détériore la résolution des images obtenues et alourdit les contraintes de radioprotection. De fait, son usage est restreint à ce jour [5].

 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ou pertechnétate de technétium 99m

Cet ion, chimiquement analogue au perchlorate ClO_4^- , est un succédané de l'iodure dont il reproduit le captage thyroïdien initial par le NIS (mais non l'organification, d'où un faible taux de fixation, de l'ordre de 3,5 %), l'atome de ^{99m}Tc a une période de quelques heures, et l'énergie de son émission gamma est particulièrement bien adaptée aux détecteurs classiques ; enfin, pour un coût modeste, il est disponible à partir d'un générateur chargé en molybdène 99, élément père du ^{99m}Tc (en 2008–2009, une rupture de production du molybdène européen a entraîné de sévères difficultés dans tous les services de médecine

nucléaire concernés). L'exposition à laquelle conduit le $^{99m}\text{TcO}_4^-$ reste faible (même en tenant compte des électrons de basse énergie issus de sa décroissance, longtemps négligés). L'exposition chez un adulte est de l'ordre du dixième de millisievert.

Thallium 201 et isonitriles technétiés (sestaMIBI ou tetrofosmin- ^{99m}Tc)

Ces radiotraceurs marquent l'activité cellulaire, ils sont d'ailleurs essentiellement utilisés à ce titre pour les scintigraphies myocardiques. Le thallium qui, dans le tableau de Mendeleïev, est proche du potassium dans la colonne des alcalins, est un traceur de l'activité Na-K-ATPase tandis que les isonitriles qui sont un substrat de la P-glycoprotéine entrent dans la cellule sous le contrôle de la MultiDrugResistant mitochondriale qui la code. Thallium et MIBI (méthoxy-isobutyl isonitrile) sont occasionnellement utilisés pour confirmer une lésion de carcinome médullaire de la thyroïde ou pour caractériser la cellularité d'un nodule thyroïdien [6] ; ils marquent volontiers les lésions vésiculaires oncocytaïres de la thyroïde, mais révèlent également les adénomes parathyroïdiens. Dans tous ces cas, on pratique volontiers une technique de double traceur en utilisant d'un côté un marqueur du métabolisme thyroïdien (iode 123 ou pertechnétate) et de l'autre un marqueur de cellularité : tel nodule thyroïdien ne fixant pas l'iode mais fixant le MIBI sera donc plus volontiers suspect de malignité que tel autre nodule ne fixant aucun des traceurs ou les fixant identiquement (fig. 4-4).

 ^{18}F -fluoro-déoxyglucose

Ce radiotraceur est une variante non métabolisable du glucose qui, dans les cellules au métabolisme accru, s'accumule pour une double raison : accélération du transport transmembranaire des hexokinases par les transporteurs GLUT, *a priori* équilibrée par un catabolisme accru *via* le G6P (glucose 6-phosphate) avec production d'ATP

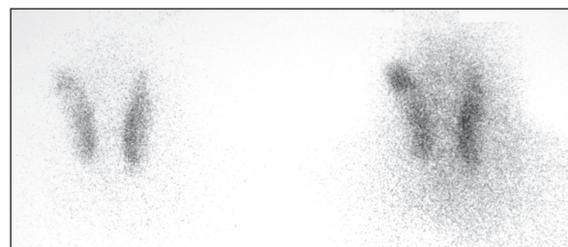


Fig. 4.4. – Nodules lobaires supérieurs droits douteux en échographie et à la ponction.

À gauche : scintigraphie à l'iode 123 marquée par une encoche externe hypofixante lobaire supérieure droite ; à droite, scintigraphie au MIBI technétié montrant, au-dessus d'une zone un peu moins fixante également vis-à-vis de ce traceur, un renforcement de sa fixation, témoignant de la cellularité abondante du nodule tout à fait au pôle supérieur du lobe droit.

(adénosine triphosphate) et alimentation de la voie des pentoses pour la synthèse de bases puriques ; mais cet équilibre ne s'applique pas aux déoxyglucoses qui s'arrêtent au DG6P (déoxyglucose 6-phosphate). Un foyer d'accumulation du FDG correspond donc à un foyer de cellules hypermétaboliques, par exemple cancéreuses en renouvellement rapide (mais aussi éventuellement de leucocytes d'un site infectieux ou d'inflammation active). Par ailleurs, l'isotope radioactif est un émetteur β^+ , ce qui permet sa détection en coïncidence par un tomographe à émission positons ; celui-ci fournit une image d'une résolution de 4 à 7 mm, jusque-là ignorée en médecine nucléaire. La période de l'isotope ^{18}F est de 2 heures environ, ce qui limite au voisinage d'un cyclotron de production la disponibilité de la molécule radiofluorée. Le FDG est utilisé en thyroïdologie pour mettre en évidence des lésions carcinomateuses évolutives lorsque leur différenciation ne leur permet plus de fixer l'iode et les fait échapper à la détection classique, voire aux déterminations de thyroglobuline [7].

Gallium 67

Sous forme de citrate, il a longtemps été utilisé comme traceur des processus infectieux ou inflammatoires, il tend à être maintenant supplanté par le FDG ; il a en particulier été utilisé comme marqueur des lésions évolutives de thyroïdite de Hashimoto, sans cependant pouvoir résoudre ses relations avec le lymphome [8]. Le gallium pourra également être utilisé par la technique TEP grâce à son radionucléide gallium 68.

Autres

Les analogues de la somatostatine radiomarqués par l'indium 111, le DMSA (acide dimercaptosuccinique) marqué par le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en état pentavalent, les anticorps anti-antigène carcino-embryonnaire marqués par l'iode 131 (et en particulier sous leur forme bispécifique vis-à-vis

de l'ACE et de l'haptène radiomarqué), ont également été proposés pour l'identification ou le traitement de certaines formes de carcinome thyroïdien, en particulier des cancers médullaires, mais leur usage n'est pas défini à ce jour [9].

Équipements utilisés

Le plus courant est la gammacamera qui fonctionne comme un appareil photo susceptible d'enregistrer en quelques minutes des images numérisées de la répartition d'un émetteur γ , de balayer l'ensemble du corps, ou d'effectuer en une vingtaine de minutes une tomographie 3D. Il s'agit de l'équipement de base des services de médecine nucléaire. À cet appareil photographique particulier, on associe un « objectif », soit d'usage général, soit spécifique pour optimiser la détection : collimateur sténopéique dit *pin-hole* (trou d'épingle) pour une meilleure résolution (fig. 4-5), collimateur haute énergie pour l'iode 131.

Les caméras à semi-conducteurs, depuis longtemps annoncées, apparaissent sur le marché ; elles devraient accroître nettement la résolution des gammacaméras qui deviendrait concurrentielle par rapport aux tomographes à émission de positons.

Les TEP sont maintenant bien répartis sur l'ensemble du territoire national (une petite centaine à ce jour), systématiquement couplés à un tomodensitomètre *a minima* qui assure rapidement la correction d'atténuation, et simultanément facilite le repérage anatomique des foyers hyperfixants (fig. 4-6). Le problème du coût des traceurs doit être pris en compte : en 2009, il est de l'ordre de 350 € pour la dose de FDG. L'indication de l'examen est essentiellement carcinologique et il doit être effectué en défreinage pour favoriser le métabolisme général de la cellule : dans la recherche d'un foyer ne fixant pas ou plus l'iode 131, plutôt qu'après suspension du traitement substitutif, cet examen est idéalement effectué sous



Fig. 4.5. – Gammacamera équipée d'un collimateur sténopéique.

La résolution est meilleure que 8 mm pour un organe superficiel comme la thyroïde ; elle est renforcée par l'usage du collimateur *pin-hole* ; elle devrait encore progresser avec la technologie des caméras à semi-conducteurs.

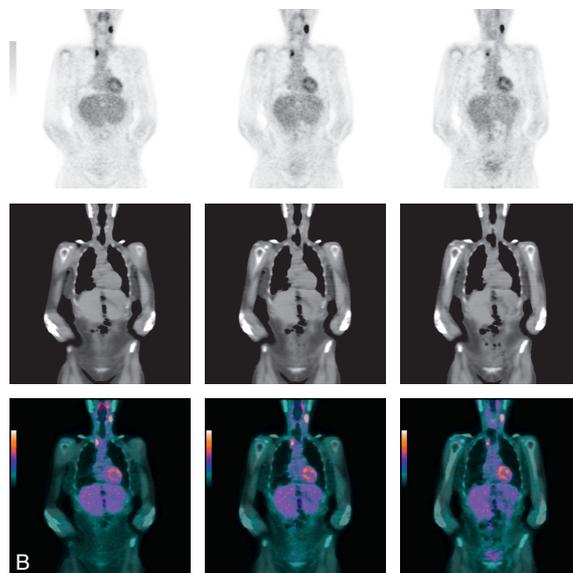
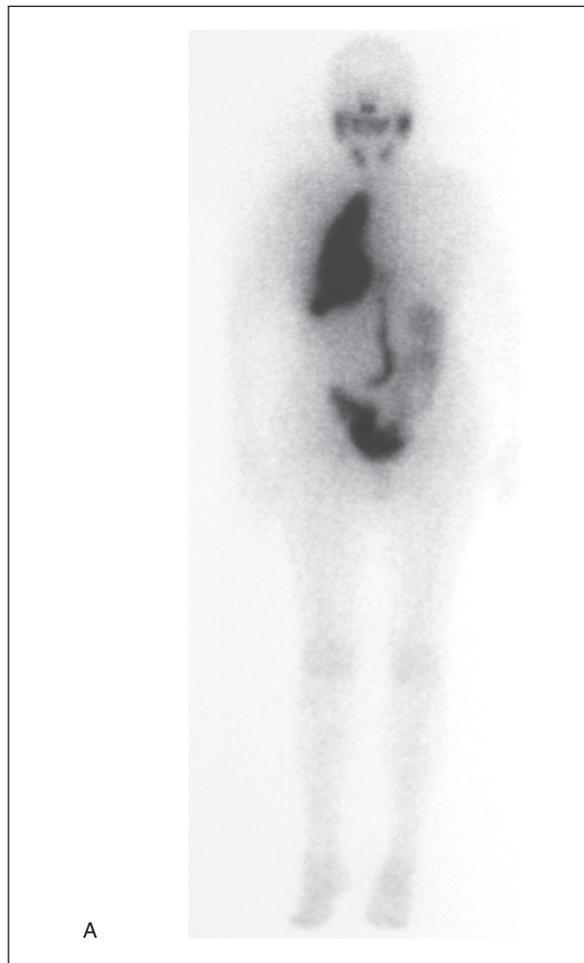


Fig. 4.6. – *Patiente opérée par œsophagectomie avec gastroplastie pour néoplasie œsophagienne.*

Des métastases ganglionnaires cervicales ont fait découvrir et opérer un cancer papillaire ; malgré une thyroglobuline à 2900 ng/mL, la scintigraphie à l'iode 131 (fig. 4-6a) ne révèle pas de foyer anormal, ce qui encombre le thorax droit correspondant à la gastroplastie.

L'examen TEP au FDG (fig. 4-6b, ligne supérieure, coupes coronales de la TEP) révèle deux fixations, latéro-cervicale gauche et latéro-trachéale droite, témoignant d'une évolution rapide et correspondant à des anomalies tomодensitométriques (fig. 4-6b).

thyroïdostimuline (voir *infra*), ce qui multiplie par près de 3 le coût des consommables; *a priori*, le transfert par ambulance ou l'hospitalisation ne sont pas justifiés.

À l'opposé, les simples et presque historiques équipements monosondes (fig. 4-7) ne fournissent pas d'image mais permettent de mesurer avec sensibilité et précision le taux de fixation thyroïdien de l'iode et de suivre son évolution; ils ont tendance à disparaître car sous-employés: ils étaient indispensables pour suivre l'iode 131 sur plusieurs jours, ce qui n'est plus guère mis en œuvre (pour des raisons autant de radioprotection que de pertinence médicale). Ils sont injustifiés pour le technétium 99m trop peu spécifique de la fonction thyroïdienne, surdimensionnés pour l'iode 123 pour lequel une petite caméra serait mieux adaptée. En pratique, ces équipements relèvent d'une recherche que même un CHU (Centre hospitalier universitaire) peine à assumer.

Aspects pratiques

Les conditions proprement physiques de mise en œuvre des explorations radio-isotopiques seraient presque négligeables sans les contraintes réglementaires découlant du «principe de précaution», précautions vis-à-vis de risques imputables aux rayonnements ionisants (cf. encadré 4.1), mais aussi vis-à-vis des risques supposés du «médicament»



Fig. 4.7. – Équipement monosonde.

Peu utilisé et devenant donc rare, il peut se révéler indispensable pour des mesures précises des taux de fixation.

administré (pour mémoire la dose diagnostique d'iode 123 contient moins d'un milliardième de gramme d'iode).

Réalisation pratique

Durée

Le métabolisme de l'iode étant indépendant à court terme de l'apport calorique, il n'est pas nécessaire d'être à jeun pour l'étudier par scintigraphie (en dehors de la TEP au FDG qui utilise un compétiteur du glucose et requiert une glycémie normale). L'agression se résume à l'administration du radiotraceur par voie IV. Les délais nécessaires entre l'administration du traceur et la réalisation de l'examen varient selon le métabolisme et la période biologique du traceur: une vingtaine de minutes pour les traceurs technétiés, une heure pour le ^{18}F -FDG, deux heures pour l'iode 123, 24 heures pour l'octroïtide-indium 111, 72 heures pour le citrate de gallium 67, 4 jours environ pour l'iode 131. Le patient est généralement allongé sous le collimateur-objectif de la caméra durant les 15 à 25 minutes nécessaires à l'acquisition des données.

« Allergie à l'iode »

La très classique allergie dite à l'iode ne se manifeste pratiquement jamais en médecine nucléaire, pour les deux raisons suivantes: d'une part, les quantités d'iode administrées sont infinitésimales; d'autre part, l'allergie à l'iode sous forme d'iodure est rarissime: aussitôt après la catastrophe de Tchernobyl, en avril 1986, les militaires ont invité 18 millions de Polonais à ingérer une tablette de 100 mg d'iode sous forme d'iodure de potassium: deux cas seulement de réactions allergiques ont été enregistrés. Ce constat ne doit cependant pas être confondu avec les conséquences d'une charge significative d'iode sur des sujets à l'équilibre thyroïdien fragile.

Interférences médicamenteuses et saturation iodée

Pour la scintigraphie à l'iode, les antithyroïdiens de synthèse doivent parfois être transitoirement suspendus (posologie élevée, toxicose associée à une surcharge iodée). En cas de traitement par hormones thyroïdiennes, on tiendra compte du taux de TSH pour connaître la durée d'interruption du traitement (de l'ordre de 2 semaines pour la T4 et une TSH autour de $1 \mu\text{UI/mL}$).

En cas de saturation iodée connue, l'examen scintigraphique peut toujours être réalisé en augmentant l'activité administrée, mais il n'est pas habile d'entreprendre une exploration plus fine chez un patient dont on peut penser qu'il est soumis à une imprégnation iodée importante. Moyennant un minimum de communication, l'imprégnation par les produits de contraste radiologiques iodés ne sera pas un problème: d'une part,

les produits de contraste lipophiles à résorption lente ne sont plus utilisés ; d'autre part, s'il n'est pas souhaitable d'injecter des produits de contraste radiologique iodés juste avant de programmer l'administration d'un radiotraceur iodé, il suffit de reculer l'exploration isotopique de 3 à 5 semaines. Si nécessaire, la détermination de l'iodurie (imprégnation sévère au-delà de 1 mg/L, soit un peu moins de 10 $\mu\text{mol/L}$) peut être utile.

L'exposition à l'amiodarone engendre un phénomène plus complexe dont la saturation iodée est loin d'être le seul déterminant [10]. Elle se traduit souvent par une fixation plus ou moins effondrée de l'iode, d'une durée imprédictible, faisant obstacle à tout traitement radiométrabolique de l'hyperthyroïdie qui était éventuellement à l'origine de la prescription d'amiodarone.

Radioprotection

Bien entendu, la possibilité d'une grossesse retardera l'exploration radio-isotopique. Mais une fois l'examen diagnostique justifié (c'est-à-dire son intérêt étant apparu supérieur à celui d'un examen non ionisant), on se souviendra que les seuils des effets déterministes et en particulier des malformations radio-induites se situent très au-delà des doses de la scintigraphie (cf. encadré 4.1).

En revanche, pour les activités d'iode 131, des recommandations écrites sont remises au patient, lui indiquant les précautions à prendre pour limiter l'exposition ou la contamination des proches. Les détecteurs imposés par la réglementation à l'entrée des déchetteries sont réglés pour détecter une radioactivité juste supérieure au bruit de fond, et déclencheront alors une alarme. Il convient donc de se méfier de la « subversivité » de l'hyperthyroïdien incontinent ayant reçu de l'iode 131 et dont les couches se retrouveraient indûment à la poubelle alors qu'il était recommandé de les mettre en décroissance au fond du jardin.

Par ailleurs, compte tenu de la multiplication des contrôles, aéroportuaires par exemple, un patient ayant reçu un radionucléide de période assez longue (iode 131, gallium 67, indium 111, thallium 201) pourra

trouver intérêt à disposer d'une attestation médicale le dédouanant en principe de toute suspicion de malveillance.

Enfin, compte tenu du passage de la plupart des radiotraceurs dans le lait maternel et de la radiosensibilité des nourrissons, l'allaitement devra être suspendu pendant un temps fonction de la période du radiotraceur ; pour les traceurs à décroissance lente (iode 131, gallium 67, et même l'iode 123 par ses contaminants), ceci revient à une suspension définitive.

rhTSH : hormone thyroïdienne recombinante humaine

Autrefois, devant un nodule chaud isolé mais au caractère éteint incertain à la scintigraphie, il pouvait être utile d'administrer de la TSH bovine pour « réveiller le papillon thyroïdien » et dévoiler l'ensemble du parenchyme. Ce test a disparu devant la sensibilité des gammacaméras qui permettent de deviner le parenchyme éteint. Mais il est ressuscité sous forme de thyrotropine alpha, TSH recombinante humaine, qui permet en 2 injections de stimuler la fonction thyroïdienne. La molécule, actuellement à prescription restreinte et uniquement disponible en pharmacie hospitalière, est très utilisée pour préparer les traitements par iode 131 des cancers différenciés de la thyroïde : elle permet d'éviter l'inconfort de la durable hypothyroïdie d'une suspension du traitement freinateur [11] ; il détermine peu d'effets indésirables mais le coût du médicament le fait encore souvent prescrire en fonction d'éléments subjectifs. Toujours dans les cancers différenciés de la thyroïde, la rhTSH est utile en diagnostic pour les seules scintigraphies à la recherche de localisations secondaires (iode 131 ou ^{18}F -FDG). En dehors de ces applications cancérologiques, l'intérêt de la stimulation par rhTSH n'a pas encore abouti à des conclusions établies, quoique des pistes soient ouvertes à la recherche clinique (réduction des activités injectées pour traiter une hyperthyroïdie ou un goitre compressif, augmentation de l'efficacité ablative d'un traitement par iode 131, etc.).

- 1 GRÜTERS A, BIEBERMANN H, KRUDE H. Neonatal thyroid disorders. *Horm Res.* 2003; 59 suppl 1 : 24-9.
- 2 SARKAR SD. Benign thyroid disease : what is the role of nuclear medicine? *Semin Nucl Med.* 2006; 36 (3) : 185-93.
- 3 RADETTI G, ZAVALLONE A, GENTILI L, BECK-PECCOZ P, BONA G. Foetal and neonatal thyroid disorders. *Minerva Pediatr.* 2002; 54 (5) : 383-400.
- 4 CAVARZERE P, CASTANET M, POLAK M, RAUX-DEMAY MC, CABROL S, CAREL JC, et al. Clinical description of infants with congenital hypothyroidism and iodide organification defects. *Horm Res.* 2008; 70 (4) : 240-8.
- 5 FREUDENBERG LS, ANTOCH G, FRILLING A, JENTZEN W, ROSENBAUM SJ, KÜHL H, et al. Combined metabolic and morphologic imaging in thyroid carcinoma patients with elevated serum thyroglobulin and negative cervical ultrasonography : role of 124I-PET/CT and FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35 (5) : 950-7.
- 6 HURTADO-LÓPEZ LM, MARTÍNEZ-DUNCKER C. Negative MIBI thyroid scans exclude differentiated and medullary thyroid cancer in 100 % of patients with hypofunctioning thyroid nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34(10) : 1701-3.
- 7 LIND P, KOHLFÜRST S. Respective roles of thyroglobulin, radio-iodine imaging, and positron emission tomography in the assessment of thyroid cancer. *Semin Nucl Med.* 2006; 36 (3) : 194-205.
- 8 NISHIYAMA Y, YAMAMOTO Y, YOKOE K, SATOH K, OHKAWA M. Diagnosis of thyroid lymphoma and follow-up evaluation using Ga-67 scintigraphy. *Ann Nucl Med.* 2003; 17 (5) : 351-7.
- 9 BOZKURT MF, UUR O, BANTI E, GRASSETTO G, RUBELLO D. Functional nuclear medicine imaging of medullary thyroid cancer. *Nucl Med Commun.* 2008, 29 (11) : 934-42.
- 10 TRIP MD, WIERSINGA W, PLOMP TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med.* 1991; 91 (5) : 507-11.
- 11 TAIEB D, GUILLET BA, TESSONNIER L, MUNDLER O. Utilisation de la thyrostimuline humaine recombinante dans la préparation au traitement par iode-131 des pathologies thyroïdiennes. *Med Nucl.* 2008; 32 : 101-10.

La cytoponction thyroïdienne à l'aiguille fine a démontré sa contribution majeure dans la prise en charge des patients porteurs de nodules thyroïdiens. Son premier objectif est d'identifier, parmi les nombreux patients porteurs d'un nodule thyroïdien en apparence banal, ceux qui sont porteurs d'un nodule malin justifiable de la chirurgie. Le second objectif est de définir, avant l'intervention, la nature et l'étendue de la résection chirurgicale requise. Sa place dans la surveillance des nodules non opérés est moins parfaitement précisée.

La rédaction de ce chapitre s'est appuyée très largement sur les mises au point publiées par les différents comités d'experts réunis à Bethesda en octobre 2007, lors d'une conférence rapportant «l'état de la science» sur la cytoponction thyroïdienne, sous l'égide du *National Cancer Institute* (NCI) — [http : //thyroidfna.cancer.gov](http://thyroidfna.cancer.gov), accessible depuis le 24 décembre 2008 — [1-3].

Technique de la cytoponction thyroïdienne à l'aiguille fine

La cytoponction thyroïdienne à l'aiguille fine est effectuée avec ou sans aspiration, avec ou sans échographie [1,4-6]. Cette cytoponction nécessite l'utilisation d'une aiguille, montée ou non sur une seringue à piston. En règle générale, le calibre de l'aiguille est compris entre 22 et 25 gauges [1,4-6]. Des mouvements de va-et-vient très courts sont imprimés à l'aiguille afin de recueillir le matériel cellulaire. En l'absence d'aspiration, le matériel cellulaire monte dans l'aiguille par capillarité. Dès que le matériel cellulaire apparaît dans l'embout de l'aiguille, celle-ci est retirée [1,4-6]. Ce matériel est alors chassé sur une lame de verre préalablement identifiée (nom, prénom du patient) puis étalé sur la lame de verre comme un frottis sanguin (fig. 5-1). Entre 2 et 5 ponctions sont effectuées par nodule [1].

Les cellules du carcinome anaplasique de la thyroïde sont positives avec un anticorps anticytokeratine 19 (objectif 40). La fixation des cellules, indispensable pour une bonne préservation cellulaire, est ensuite réalisée par un séchage rapide à l'air pendant quelques minutes ou par un fixateur alcoolique. Après séchage à l'air, la coloration utilisée est la méthode de May Grunwald Giemsa (MGG). Après fixation alcoolique, il s'agit de la coloration par le Papanicolaou [1] (tableau 5-1). Lorsque le matériel de cytoponction est liquidien, il est préconisé d'effectuer 1 à 2 étalements sur lames, séchés à l'air puis d'effectuer une cytocentrifugation et une éventuelle inclusion du culot



Fig. 5.1. – Deux exemples d'étalements sur lames. À gauche : étalement imparfait, irrégulier et coagulé. À droite : étalement de bonne qualité.

cellulaire en paraffine [1]. Le liquide doit être adressé rapidement (idéalement dans la demi-heure) dans un service d'anatomie et cytologie pathologiques pour que ces différentes modalités de prise en charge technique puissent être réalisées.

Une cytoponction thyroïdienne peut également être suivie d'un recueil des cellules en milieu liquide, le matériel

TABLEAU 5-1

Description des différents outils diagnostiques utilisés en cytopathologie thyroïdienne et leurs modalités techniques.

Outil diagnostique	Modalités techniques
Cytologie conventionnelle	Fixation à l'air, coloration par le MGG ou fixation alcoolique et coloration par le Papanicolaou
Cytologie monocouche	Recueil en milieu liquide
Immunocytochimie	Étalements cellulaires ou recueil en milieu liquide, sous réserve d'une validation spécifique Fixation puis inclusion du culot cellulaire en paraffine possible en cas de prélèvement liquidien

MGG : May Grunwald Giemsa

cellulaire ramené étant placé dans un liquide spécifique lors d'un rinçage de l'aiguille. Cette technique par recueil des cellules en milieu liquide permet de réaliser une monocouche de cellules sur une seule lame et facilite les colorations complémentaires ainsi que d'éventuels immunomarquages [1] (tableau 5-1).

La technique d'inclusion du culot cellulaire en paraffine, qui peut parfois être réalisée à partir d'un prélèvement liquidien, permet d'effectuer des techniques immunocytochimiques complémentaires selon des modalités identiques à celles développées sur les tissus inclus en paraffine. Les techniques immunocytochimiques peuvent également être réalisées sur des étalements cellulaires conservés au froid à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou à partir d'étalements monocouches. Les résultats d'une technique immunocytochimique sont fiables et reproductibles lorsqu'ils sont effectués à partir d'un culot cellulaire inclus en paraffine. Par contre, les résultats d'une étude immunocytochimique réalisée sur des étalements conventionnels ou sur des étalements monocouches, doivent être interprétés avec précaution et nécessitent une validation spécifique car l'immunoréactivité peut être différente de celle observée dans les tissus inclus en paraffine [2] (tableau 5-1).

L'examen est contre-indiqué en cas d'altération majeure des fonctions d'hémostase et chez les patients soumis à un traitement anticoagulant. L'interruption des traitements antiagrégants, si elle est possible, est conseillée une semaine avant la ponction. Avant de réaliser la cytoponction par l'aiguille fine, il est nécessaire de faire un nettoyage cutané avec une solution alcoolique [1]. Lorsque la cytoponction est réalisée lors d'une échographie, l'aiguille utilisée ne doit pas passer à travers la couche de gel déposé en surface de la peau, car ce gel est à l'origine d'importants artéfacts pouvant gêner l'interprétation cytologique ultérieure (fig. 5-2) [1]. Après chaque cytoponction, il est nécessaire de réaliser une compression du point de ponction pour éviter la constitution d'un éventuel hématome.

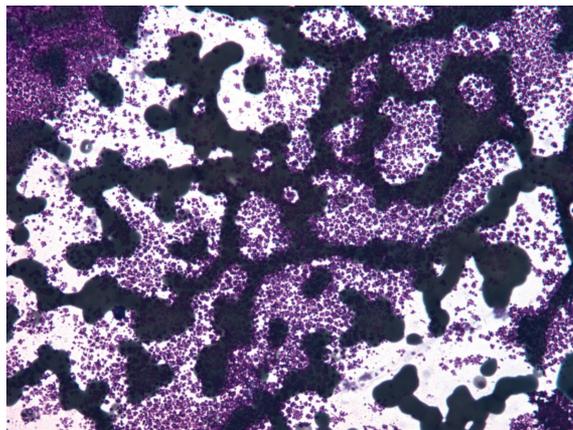


Fig. 5.2. – Présence de gel utilisé lors de l'échographie, déposé sur le fond de la préparation et pouvant gêner l'interprétation cytopathologique (objectif 40).

L'évaluation immédiate de la qualité du matériel de cytoponction fait l'objet d'une controverse. Cette évaluation immédiate a pour avantage de limiter les prélèvements inadéquats mais présente l'inconvénient de nécessiter une disponibilité immédiate du pathologiste [1].

Les complications secondaires à la cytoponction à l'aiguille sont d'autant plus fréquentes que le calibre de l'aiguille est important. Elles sont rares pour la cytoponction thyroïdienne à l'aiguille fine. Il peut s'agir d'une douleur ou d'une ecchymose sur le site de la cytoponction, d'un hématome profond, d'une réaction vagale, d'une infection, d'une paralysie du nerf laryngé récurrent ou encore d'un essaimage tumoral sur le trajet de ponction [1]. Une nécrose du nodule peut également survenir après la ponction, en particulier pour les tumeurs à cellules oxyphiles.

La conférence qui s'est réunie en octobre 2007, à Bethesda, sous l'égide du NCI a mis en avant les données d'identification et cliniques devant accompagner toute demande d'interprétation cytopathologique [7].

Les données d'identification associent :

1. nom(s), prénom du patient ou numéro identifiant unique ;
2. sexe du patient ;
3. date de naissance du patient ;
4. nom et coordonnées du médecin prescripteur ;
5. nom de l'analyse demandée ;
6. nature du prélèvement (site de ponction) ;
7. date du prélèvement.

Les nom(s) et prénom du patient doivent être indiqués sur les lames d'étalement elles-mêmes et non pas sur un éventuel matériel d'emballage ou de transport de ces lames. Ceci permet d'éviter les erreurs d'attribution des lames pour un patient, à l'arrivée du prélèvement dans le service d'anatomie et de cytologie pathologiques. Lorsque pour un même patient, plusieurs cytoponctions de topographies différentes sont effectuées, il est également indispensable de l'indiquer en clair sur chaque lame d'étalement correspondante. Cela est particulièrement important, par exemple, lorsque la cytoponction de la thyroïde est associée à celle d'un ganglion lymphatique satellite.

Certains renseignements cliniques, biologiques ou échographiques sont indispensables, d'autres sont utiles pour une interprétation cytopathologique fiable [7] (encadré 5.1).

Certaines lésions cytopathologiques de nature bénigne peuvent en effet mimer une lésion carcinomateuse, telle qu'un cancer papillaire de la thyroïde. Il s'agit en particulier des lésions observées au cours des thyroïdites, au cours d'une maladie de Basedow, secondairement à un traitement par de l'iode radioactif ou à une irradiation cervicale [7]. Les antécédents personnels de cancer doivent être mentionnés car certaines métastases peuvent mimer des lésions thyroïdiennes primitives : c'est le cas de la métastase d'un carcinome rénal simulant une tumeur folliculaire thyroïdienne, de la métastase d'un mélanome mimant un carcinome médullaire de la thyroïde, ou encore de la métastase d'un cancer pulmonaire confondue avec un carcinome anaplasique de la thyroïde [7].

ENCADRÉ 5.1**Renseignements cliniques, biologiques ou échographiques indispensables ou utiles pour une interprétation cytopathologique fiable****Renseignements indispensables**

- Localisation du (ou des) nodule(s)
- Taille du (ou des) nodule(s)
- Contexte d'hypothyroïdie, de thyroïdite auto-immune ou de maladie de Basedow
- Présence d'anticorps antithyroïdiens
- Antécédent de traitement par de l'iode radioactif
- Antécédent d'irradiation cervicale
- Antécédent personnel de cancer
- Antécédent familial de cancer

Renseignements utiles

- Résultat d'une éventuelle cytoponction antérieure
- Traitement concomitant par des hormones thyroïdiennes
- Taux de TSH
- Résultats de l'échographie thyroïdienne

Qualité des prélèvements

La qualité des prélèvements est un facteur primordial qui conditionne la fiabilité des résultats de la cytologie thyroïdienne. Lorsqu'une cytoponction ne comporte pas assez de cellules épithéliales, elle est jugée non représentative. Dans ce cas, la réponse anatomopathologique peut être formulée de plusieurs façons :

1. « cytoponction non contributive » ;
2. « cytoponction non représentative » ;
3. « cytodagnostic impossible ».

L'interprétation des prélèvements qualitativement ou quantitativement insuffisants est à l'origine de résultats faussement négatifs de la cytoponction thyroïdienne [5]. Lorsqu'une cytoponction est jugée non représentative, un diagnostic de malignité sera finalement porté dans 10 % des cas en moyenne [5]. Il est donc important de bien individualiser ces résultats de cytoponction non représentative, qui nécessitent de renouveler le prélèvement. Il existe néanmoins un petit pourcentage de nodules pour lesquels il sera impossible d'obtenir un matériel cellulaire identifiable, malgré des cytoponctions répétées. C'est le cas, en particulier, des lésions calcifiées ou fibreuses, ou encore des cytoponctions hémorragiques de nodules volumineux avec hypervascularisation périphérique [6].

Le nombre de cytoponctions non représentatives varie entre 3 et 20 % selon les équipes [5]. Certaines équipes défendent l'évaluation de la qualité du matériel immédiatement après la réalisation de la cytoponction, pour limiter le nombre de ces prélèvements non représentatifs.

Actuellement, un prélèvement est jugé représentatif lorsqu'il comporte 5 ou 6 placards cellulaires, chaque placard comportant plus de 10 cellules. Ce seuil quantitatif

considéré comme représentatif est surtout très important lorsqu'il s'agit de cellules thyroïdiennes normales afin d'exclure la malignité. À l'inverse, un diagnostic de malignité peut être porté sur un petit nombre de cellules, dès lors que ces cellules présentent certaines caractéristiques d'un type précis de cancer [1]. Idéalement, une cytoponction réussie permet de réaliser un à deux étalements. L'obtention d'un plus grand nombre d'étalements peut être en relation avec le caractère hématique du prélèvement, source de coagulation et d'artéfacts liés à une mauvaise préservation cellulaire [1].

Éléments d'analyse et d'interprétation d'une cytoponction thyroïdienne à l'aiguille fine

Classification préconisée pour la présentation des résultats

L'interprétation de la cytoponction doit être réalisée après connaissance du contexte clinique et radiologique [1].

Les principaux paramètres à analyser et devant figurer dans le compte rendu cytologique sont la qualité et la richesse des étalements, la composition du fond des étalements, la texture et l'architecture des placards cellulaires, l'aspect individuel des éléments cellulaires et de leurs composants [4].

Il n'existe pas de standardisation unanimement reconnue pour la réalisation du compte rendu d'une cytoponction thyroïdienne. Plusieurs classifications ont été proposées comportant de 3 à 6 catégories diagnostiques [3]. La plus utilisée, également préconisée lors de la conférence de Bethesda de 2007, comporte 6 catégories (encadré 5.2).

Lésions bénignes

Cette catégorie diagnostique présente un faible risque de malignité (évalué à moins de 1 %). Elle comprend en

ENCADRÉ 5.2**Classification préconisée par la conférence de Bethesda en 2007 pour la présentation des résultats de cytoponction thyroïdienne**

Catégories diagnostiques :

- lésion bénigne ;
- lésion folliculaire de signification indéterminée ;
- tumeur folliculaire ;
- lésion suspecte de malignité ;
- lésion maligne ;
- cytoponction non représentative.

particulier les lésions hyperplasiques d'un goitre nodulaire et les lésions de thyroïdite chronique.

L'aspect cytologique des lésions hyperplasiques est caractérisé par la présence de colloïde abondant sur le fond de l'étalement, des cellules épithéliales disposées en amas bien étalés ou sous la forme de cellules isolées, des cellules épithéliales folliculaires régulières et de petite taille, la possibilité d'arrangements folliculaires en petit nombre (fig. 5-3), la présence occasionnelle de cellules dystrophiques, de quelques cellules oxyphiles et/ou de macrophages.

L'aspect cytologique d'une thyroïdite chronique est caractérisé par de rares dépôts de colloïde, la présence d'un mélange de cellules folliculaires, de cellules oxyphiles, de cellules lymphoïdes avec parfois quelques plasmocytes. Les cellules folliculaires et oxyphiles peuvent présenter quelques irrégularités cytonucléaires qui, dans un contexte inflammatoire, ne doivent pas être interprétées comme malignes.

Lésions folliculaires de signification indéterminée

Dans cette catégorie, le risque de malignité est évalué entre 5 et 10 %. Il s'agit d'une catégorie diagnostique hétérogène qui comprend des cas ne pouvant être placés ni dans la catégorie des lésions bénignes ni dans celle des tumeurs folliculaires. Certains cas sont intégrés dans cette catégorie diagnostique en raison d'artéfacts, liés à une mauvaise préservation cellulaire (prélèvement sanglant et coagulé, étalement imparfait, défaut de fixation cellulaire).

Tumeurs folliculaires

Dans cette catégorie, le risque de malignité est faible ou modéré, évalué à 20–30 %. Ces tumeurs folliculaires incluent les tumeurs folliculaires à cellules oxyphiles. Dans cette catégorie diagnostique, la cytologie ne permet

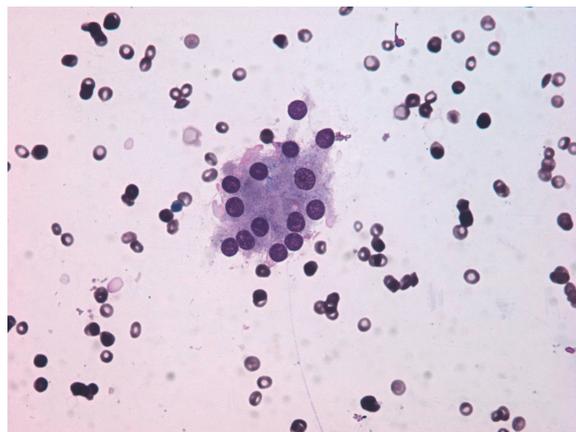


Fig. 5.3. – Amas de cellules folliculaires régulières disposées en « rosette » ou « follicule ». Coloration par le May Grunwald Giemsa (objectif 40).

pas de distinguer formellement les tumeurs folliculaires bénignes des tumeurs folliculaires malignes. Le diagnostic de malignité d'une tumeur folliculaire repose en effet sur la démonstration d'un franchissement capsulaire complet et/ou d'une invasion vasculaire, ces éléments du diagnostic positif n'étant observés qu'après une étude histopathologique conventionnelle.

La cytoponction d'une tumeur folliculaire présente habituellement plusieurs caractéristiques :

1. une cellularité supérieure à celle des lésions bénignes ;
2. une absence (ou quasi-absence) de colloïde ;
3. une population homogène de cellules folliculaires ;
4. des cellules folliculaires disposées en amas tridimensionnels avec de fréquents arrangements des cellules en « rosettes » (ou follicules).

Dans le cas particulier des tumeurs folliculaires à cellules oxyphiles, la cytoponction est constituée exclusivement ou très majoritairement de cellules folliculaires au cytoplasme éosinophile abondant et au noyau arrondi avec un nucléole proéminent. Les cellules oxyphiles présentent souvent des irrégularités cytonucléaires sans que cela soit nécessairement corrélé à un diagnostic de malignité.

Lésions suspectes de malignité

Le risque de malignité est évalué entre 50 et 75 %. Il peut s'agir d'une suspicion de carcinome papillaire, de carcinome médullaire, de lymphome, de carcinome anaplasique ou de métastase.

Lésions malignes

Carcinome papillaire de la thyroïde

L'aspect cytopathologique du carcinome papillaire de la thyroïde présente plusieurs caractéristiques : la cellularité est habituellement plus importante que celle des lésions bénignes, le fond des étalements peut être colloïde, le colloïde est habituellement dense, les amas cellulaires sont de contours anguleux et apparaissent tridimensionnels, des macrophages peuvent être observés associés à d'éventuelles cellules géantes, les cellules tumorales sont d'assez grande taille avec un cytoplasme bien étalé aux limites nettes avec parfois des aspects « d'emboîtement cellulaire », les noyaux des cellules tumorales sont souvent ovalaires avec un renforcement de la membrane nucléaire, une clarification de la chromatine, la présence d'incisures et de pseudo-inclusions intranucléaires (fig. 5-4), le nucléole des cellules tumorales est habituellement de petite taille et excentré. Les incisures et inclusions intranucléaires ne sont pas totalement spécifiques du cancer papillaire et peuvent être observées dans d'autres lésions bénignes ou malignes de la thyroïde. Il peut s'agir de lésions de thyroïdite, de goitre, d'adénome trabéculaire hyalinisant de Carney, de lésions à cellules oxyphiles ou de carcinome médullaire. Dans le cas particulier des carcinomes papillaires d'architecture folliculaire, les caractéristiques nucléaires du carcinome papillaire sont souvent moins démonstratives et moins nombreuses.

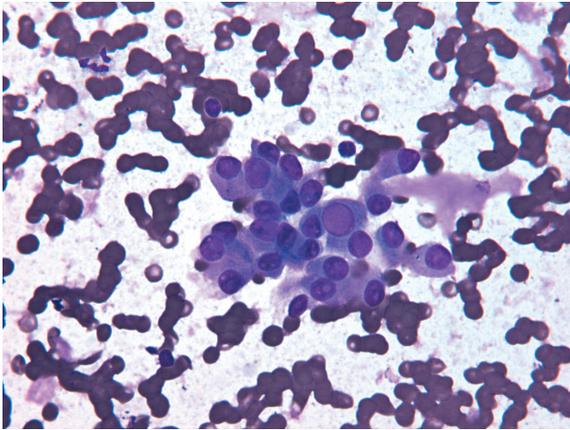


Fig. 5.4. – Aspect cytopathologique d'un carcinome papillaire de la thyroïde. Présence d'une pseudo-inclusion intranucléaire. Coloration par le May Grunwald Giemsa (objectif 100).

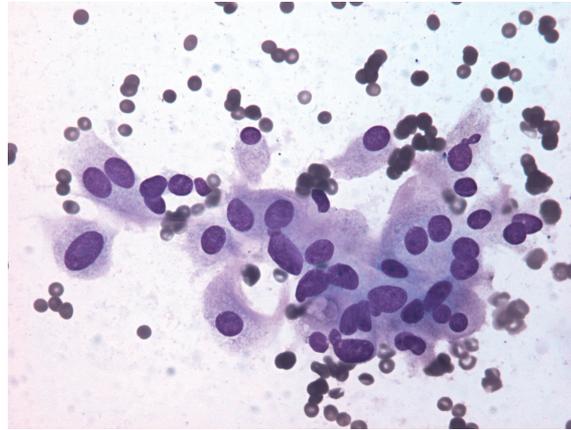


Fig. 5.6. – Aspect cytopathologique d'un carcinome médullaire de la thyroïde. Les cellules sont de forme variable. Coloration par le May Grunwald Giemsa (objectif 40).

Carcinome médullaire de la thyroïde

La plupart des carcinomes médullaires de la thyroïde présentent en cytologie une population cellulaire constituée de cellules arrondies ou fusiformes distribuées de façon isolée ou regroupées en petit nombre (fig. 5-5 et 5-6). Les cellules tumorales présentent un cytoplasme abondant parfois granuleux. Les noyaux sont déjetés à un pôle de la cellule réalisant un aspect plasmocytoïde. La chromatine nucléaire est celle des tumeurs neuroendocrines, c'est-à-dire finement granuleuse avec présence éventuelle d'un petit nucléole. On peut parfois observer la présence de dépôts amyloïdes.

Le diagnostic du carcinome médullaire peut être facilité par la réalisation d'une technique immunocytochimique complémentaire, effectuée idéalement à partir d'un

culot cellulaire inclus en paraffine. Dans cette situation diagnostique, l'étude immunocytochimique est positive sur les cellules tumorales avec les anticorps antichromogranine A, antisynaptophysine et anticalcitonine.

Carcinome anaplasique (ou carcinome indifférencié) de la thyroïde

Ce carcinome est caractérisé en cytologie par une cellularité variable, un fond d'étalement nécrotique comportant une inflammation suppurée avec de nombreux polynucléaires altérés, des cellules épithéliales tumorales de forme très variable (épithélioïdes ou fusiformes) associées éventuellement à la présence de cellules géantes ostéoclaste-like (fig. 5-7). Les cellules tumorales sont très pléiomorphes et très anisocaryotiques.

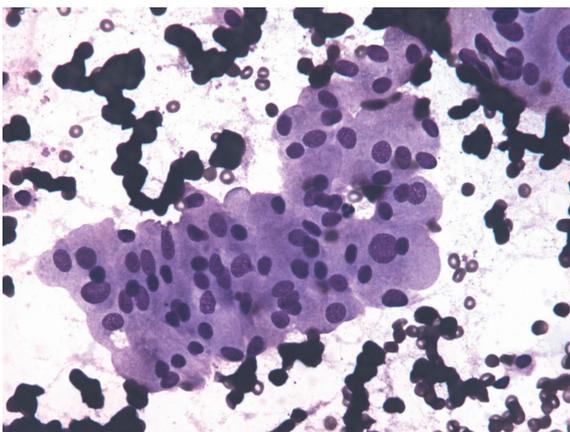


Fig. 5.5. – Aspect cytopathologique d'un carcinome médullaire de la thyroïde. Cellules d'aspect plasmocytoïde avec un cytoplasme abondant. Coloration par le May Grunwald Giemsa (objectif 40).

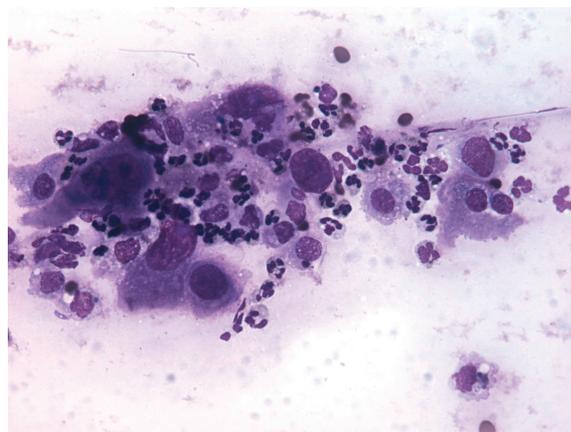


Fig. 5.7. – Aspect cytopathologique d'un carcinome anaplasique de la thyroïde. Cellules très pléiomorphes mêlées à de nombreux polynucléaires neutrophiles. Coloration par le May Grunwald Giemsa (objectif 40).

Ce diagnostic peut être conforté par une étude immunocytochimique complémentaire. Les cellules tumorales d'un carcinome anaplasique peuvent être positives avec un immunomarquage pour les cytokératines en particulier pour la cytokératine 19. Ces mêmes cellules sont habituellement négatives pour la thyroglobuline et TTF1. Cette étude immunocytochimique a également pour intérêt d'éliminer les diagnostics différentiels tels un lymphome, une métastase thyroïdienne d'un autre carcinome, un mélanome ou encore un sarcome, en s'assurant de la négativité des cellules tumorales pour les marqueurs correspondant à ces différents diagnostics.

Analyse des performances de la cytoponction thyroïdienne à l'aiguille fine

Les données chiffrées de la littérature concernant les performances de la cytoponction thyroïdiennes sont variables selon les études. Leur interprétation est délicate en raison de la variabilité des classifications utilisées, de la variabilité des méthodes employées dans les analyses statistiques et d'autres biais [5, 6]. La sensibilité de la cytoponction thyroïdienne pour le diagnostic de malignité est évaluée entre 84,6 et 97,7 %, la spécificité entre 51,1 et 87,8 %, la valeur prédictive positive entre 37,7 et 76 %, la valeur prédictive négative entre 93,9 et 97,4 % [6].

Techniques complémentaires

Actuellement, une étude immunocytochimique complémentaire peut être réalisée en pratique de « routine diagnostique », lorsqu'un culot cellulaire est inclus en paraffine à partir d'un prélèvement liquidien (fig. 5-8). Cette étude immunocytochimique est performante pour identifier l'expression de certaines protéines cellulaires, caractéristiques de tel ou tel diagnostic. C'est le cas par exemple d'une expression de la chromogranine A et de la calcitonine par les cellules tumorales d'un carcinome médullaire de la thyroïde, d'une expression inconstante des cytokératines par les cellules d'un carcinome anaplasique de la thyroïde (fig. 5-9), d'une expression de parathormone par les cellules d'une lésion ou d'un tissu parathyroïdien, d'une expression de marqueurs lymphoïdes par des cellules lymphomateuses, d'une expression de la protéine S100 et/ou de l'HMB45 pour les cellules d'un mélanome malin. L'absence d'expression de TTF1 oriente vers la métastase thyroïdienne d'un cancer d'une autre origine (à l'exception des adénocarcinomes bronchopulmonaires).

D'autre part, la prise en charge thérapeutique des patients dont la cytoponction thyroïdienne est celle d'une « lésion folliculaire de signification indéterminée », d'une « tumeur folliculaire » reste difficile. Des techniques

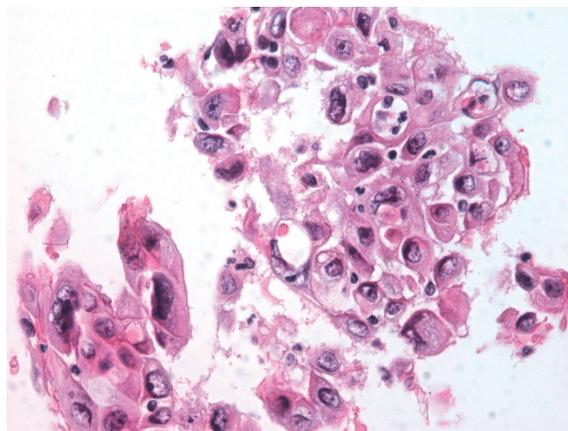


Fig. 5.8. – Résultat d'une inclusion de culot cellulaire en paraffine.

Aspect cytopathologique d'un carcinome anaplasique de la thyroïde. Coloration Hématéine Eosine Safran (objectif 40).

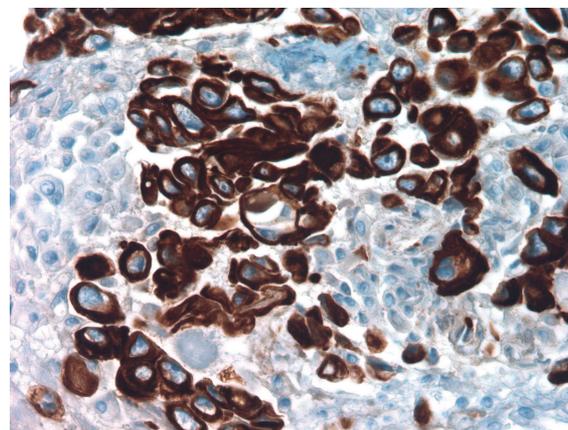


Fig. 5.9. – Résultat d'une étude immunohistochimique complémentaire effectuée sur les mêmes cellules que la fig. 5-8, à partir du culot cellulaire inclus en paraffine.

complémentaires sont ainsi proposées dans la littérature afin de mieux classer ces lésions en les rapprochant des catégories des lésions bénignes ou malignes. Cependant l'utilisation de ces techniques complémentaires, qu'il s'agisse de techniques d'immunocytochimie ou de techniques de biologie moléculaire, est actuellement controversée dans ce cadre plus restreint de lésions difficiles à classer [2]. Plusieurs marqueurs ont ainsi été proposés : galectine 3, cytokératine 19, HBME1, thyroperoxydase, DAPIV, mutations de *BRAF* ou de *RAS*, réarrangements chromosomiques *RET-PTC* ou *PAX8/PPAR*. Parmi ces différents marqueurs, la détection des mutations de *BRAF* est prometteuse en raison de sa spécificité pour le diagnostic du cancer papillaire de la thyroïde. Ce marqueur doit cependant encore être validé plus largement avant de pouvoir être totalement intégré aux pratiques de routine diagnostique [2].

RÉFÉRENCES

- 1 PITMAN MB, ABELE J, ALI SZ, DUICK D, ELSHEIKH TM, JEFFREY RB, et al. Techniques for thyroid FNA : a synopsis of the National Cancer Institute thyroid fine-needle aspiration state of the science conference. *Diagn Cytopathol.* 2008; 36 : 407-24.
- 2 FILE AC, ASA SL, GEISINGER KR, LOGANI S, MERINO M, NIKIFOROV YE, et al. Utilization of ancillary studies in thyroid fine needle aspirates : a synopsis of the National Cancer Institute thyroid fine-needle aspiration state of the science conference. *Diagn Cytopathol.* 2008; 36 : 438-41.
- 3 BALOCH ZW, LIVOLSI VA, ASA SL, ROSAI JR, MERINO MJ, RANDOLPH G, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions : a synopsis of the National Cancer Institute thyroid fine-needle aspiration state of the science conference. *Diagn Cytopathol.* 2008; 36 : 425-37.
- 4 Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. La prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien. *J Chir.* 1996; 133 : 324-32.
- 5 DE MICCO C. La cytologie thyroïdienne : bilan et perspectives. *Ann Endocrinol.* 1993; 54 : 258-63.
- 6 FRANC B, LEENHARDT L, AURENGO A, HEIBLUM G. Cytologie du nodule thyroïdien. *Met Endocrinologie.* 2000; 2 : 102-10.
- 7 CIBAS ES, ALEXANDER EK, BENSON CB, PATRICIO DE AGUSTIN P, DOHERTY GM, FAQUIN WC, et al. Indications for thyroid FNA and pre-FNA requirements : a synopsis of the National Cancer Institute thyroid fine-needle aspiration state of the science conference. *Diagn Cytopathol.* 2008; 36 : 390-9.

Épidémiologie des maladies de la thyroïde

J.-L. Wémeau

L'épidémiologie des thyropathies est mal connue, diversement appréciée.

Il y a lieu de tenir compte des populations étudiées, de leurs spécificités génétiques, mais aussi des facteurs environnementaux, notamment de la charge en iode. Une difficulté majeure réside encore dans les critères retenus pour considérer comme pathologiques le volume de la thyroïde, l'état de la fonction thyroïdienne, le degré d'auto-immunité, etc.

Malgré tout, de grandes enquêtes conduites en Grande-Bretagne (Whickham Survey) [1], aux États-Unis (NHANES III, Colorado Study) [2, 3], en France (SU-VI-MAX) [4] ont apporté des informations plus précises sur la prévalence des affections, l'âge de leur survenue, les prédominances dans l'un ou l'autre sexe.

Goîtres

Ils constituent la plus fréquente des maladies de la thyroïde. Leur prévalence atteignait 23 % des femmes adultes, 3 % des hommes dans l'enquête prospective de la Wickham Survey conduite en 1973, 16,7 % de la population étudiée en France par le Pr Mornex [5], 12,4 % des adultes évalués au plan échographique dans l'enquête SU-VI-MAX en 2001 [4]. Malgré cette haute prévalence, l'Europe Occidentale est un pays de goitre sporadique, car l'endémie goitreuse est définie non pas chez l'adulte mais lorsque plus de 5 % des enfants d'âge scolaire ont un goitre (critères de l'OMS [Organisation mondiale de la santé], de l'IDDICC [*International Council of Control of Iodine Deficiency Disorder*]). Or chez les enfants et les adolescents français, âgés de 6 à 14 ans, une hypertrophie thyroïdienne n'est repérée à l'échographie que chez 4,1 % des garçons, 3,1 % des filles ; à cet âge il n'était pas détecté de carence iodée [6].

La proportion de goîtres est 4 à 5 fois plus importante dans le sexe féminin, ce qu'explique le rôle trophique des œstrogènes sur le parenchyme thyroïdien, leur effet inhibiteur sur la pénétration intrathyroïdienne en iode, et les grossesses. De fait, dans l'enquête réalisée en Midi-Pyrénées en 1997, le volume thyroïdien excédait 18 mL chez 30 % des femmes enceintes, 22 mL chez 10 % des femmes parvenues au terme de la grossesse. La prévalence de ces hypertrophies thyroïdiennes était inversement corrélée avec la charge en iode au 1^{er} trimestre de la grossesse [7]. Des constatations analogues ont été effectuées à Bruxelles [8].

Nodules

Les nodules thyroïdiens sont détectés par la palpation cervicale chez 2 à 6 % des adultes, en moyenne 4 %. Cette prévalence s'accroît avec l'âge, dans le sexe féminin, en carence iodée, et après irradiation [9].

En réalité, les nodules palpables ne constituent que l'émergence la plus évidente des dystrophies nodulaires découvertes par l'échographie ou l'autopsie. La proportion de nodules infracliniques est en effet 10 fois plus élevée, atteignant 40 à 50 % des populations adultes, s'accroît également avec l'âge : on considère que la prévalence des nodules détectables à l'échographie est analogue à celle de la décennie des sujets que l'on examine [10]. Une enquête réalisée en France dans la région dunkerquoise par les médecins du travail avait noté une prévalence de 2 % des nodules palpables [11]. Dans l'étude SU-VI-MAX, chez les adultes entre 35 et 60 ans, la prévalence des nodules détectés par des sondes de 7,5 MHz n'était que de 14,5 % de la population étudiée [4]. Cependant avec une sonde de 13 MHz, dans la région niçoise, 50 à 68 % des adultes examinés avaient un nodule détectable à l'échographie [12].

Cancers

Le cancer de la thyroïde est réputé rare, constituant 1 % des cancers diagnostiqués en France, représentant 3 700 nouveaux cas par an, et responsable annuellement de 400 décès.

En réalité, il est plus juste de dire que le cancer de la thyroïde est rarement diagnostiqué. En effet les enquêtes autopsiques ont montré qu'en fonction des populations étudiées, de la charge en iode, des critères histopathologiques retenus, la prévalence des cancers occultes atteint 3 à 37 % des individus [11]. Cette haute prévalence est liée à celle des microcancers papillaires, ceux dont le diamètre est inférieur à 10 mm.

Malgré tout, la reconnaissance des cancers de la thyroïde est en augmentation constante depuis 1978. En 1993 le cancer de la thyroïde se situait au 10^e rang des cancers de la femme, au 17^e rang des cancers de l'homme ; en 2002, il représentait le 4^e cancer de la femme (après les cancers mammaires, colorectaux et de l'endomètre), au 15^e rang des cancers de l'homme [13]. Le nombre de cancers peu différenciés et anaplasiques tend à se réduire, celui des cancers vésiculaires est

TABLEAU 6-1

Prévalence de l'hypothyroïdie.						
Étude	Année	Pays	Critère	Moyenne (%)	Hommes (%)	Femmes (%)
Wickham study	1995	Grande-Bretagne	TSH > 6 mUI/L		2,8	7,5
Colorado Study	2000	États-Unis	TSH > 5,1 mUI/L	9,5	3 (20 ans) 16 (> 75 ans)	4 (20 ans) 21 (> 75 ans)
NHANES III	2002	États-Unis	TSH > 4,5 mUI/L	4,3	3,4	5,8
SU-VI-MAX	2004	France	TSH > 5,5 mUI/L		1,9	3,3

stable, mais c'est l'augmentation de la reconnaissance des cancers papillaires, surtout des microcancers qui est observée. Cette meilleure reconnaissance des cancers est liée aux modifications des pratiques : palpation plus systématique de la loge thyroïdienne, recours à l'échographie, ponction pour étude cytologique, étude en coupes sériées des pièces de thyroïdectomie [14]. Elle n'est en rien en relation avec l'accident de Tchernobyl, puisqu'elle est en effet partout constatée dans le Monde [15]. Il faut souligner que cette reconnaissance diagnostique des cancers n'a pas réduit la mortalité qui reste stable. On est de ce fait conduit à s'interroger sur le bénéfice de cette meilleure reconnaissance des cancers de souche vésiculaire.

Différente est la situation des cancers médullaires de la thyroïde, développés aux dépens des cellules C. Ils représentent 7 à 10 % des cancers de la thyroïde. Ils sont familiaux dans 30 % des cas. Le dosage de la calcitonine, le dépistage familial par la recherche de mutation du gène *Ret* ont contribué à améliorer la reconnaissance. Elle permet une prise en charge thérapeutique plus adaptée et contribue à améliorer le pronostic de cette situation grave.

Hypothyroïdie

On estime qu'un enfant sur 3 600 naît en situation d'hypothyroïdie congénitale, ce que repère la mesure systématique de la TSH vers le 3^e-5^e jour après la naissance. Les évaluations ultérieures en préciseront les mécanismes : athyréose, ectopie, anomalie congénitale de la biosynthèse hormonale, etc., et leur caractère éventuellement familial. L'hypothyroïdie congénitale atteint les deux sexes avec une égale fréquence. Le dépistage méconnaît les rares causes centrales d'hypothyroïdie.

Chez l'enfant, l'adolescent et à l'âge adulte, l'hypothyroïdie prédomine largement chez les femmes, en liaison avec la prévalence accrue de l'auto-immunité dans le sexe féminin.

La prévalence de l'hypothyroïdie est élevée, estimée entre 2,5 et 14 % de la population (tableau 6-1). Cette disparité est liée à l'âge des populations étudiées, aux critères

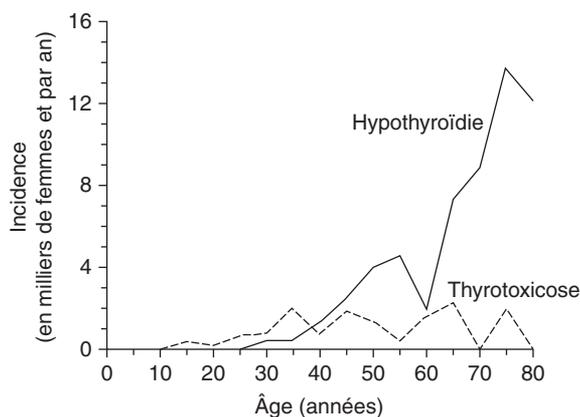


Fig. 6.1. – Incidences de l'hyper- et de l'hypothyroïdie dans la communauté féminine de la Wickham Survey [1].

retenus pour le diagnostic. La prévalence augmente avec l'âge et atteint jusqu'à 16 % des femmes au-delà de la soixantaine (fig. 6-1).

Hyperthyroïdie

Elle est traditionnellement estimée entre 0,5 et 2 % de la population adulte, avec une prédominance 7 fois plus élevée chez la femme. Les enquêtes épidémiologiques récentes aux États-Unis et en Europe révèlent des chiffres qui varient entre 0,1 et 4 %, fonction de la prise en compte des formes cliniques ou subcliniques, de l'âge des sujets, de l'environnement (tableau 6-2). La prévalence de l'hyperthyroïdie apparaît plus élevée dans les régions de carence en iode : 6 % dans le Sud de l'Italie, le plus souvent du fait de goitres multinodulaires, 10 % dans la région du Jütland au Danemark [16]. Les hyperthyroïdies s'observent avec des fréquences presque égales à tout âge (fig. 6-1). La maladie de Basedow constitue l'étiologie la plus fréquente (40 à 60 % des cas). Elle concerne avec prédilection l'adulte jeune, mais s'observe aussi à l'adolescence, et chez le sujet âgé. Les nodules toxiques et les goitres multinodulaires prédominent chez les sujets âgés dans les régions de carence en iode [17].

TABLEAU 6-2

Prévalence de l'hyperthyroïdie.					
Étude	Origine géographique	Année	Nombre de sujets	Hyperthyroïdie clinique (%)	Hyperthyroïdie subclinique
Wickham Survey	Grande-Bretagne	1995	1877	2,7 femmes 0,23 hommes	2 (TSH < 0,17 mUI/L)
Laurberg	Danemark	1998	423 100		9,7 Jutland 1 Island (TSH < 0,4 mUI/L)
Colorado Study	États-Unis	2000	25862	0,1	2,1 (TSH < 0,3 mUI/L)
NHANES III	États-Unis	2002	16533	0,2	0,7 (TSH < 0,1 mUI/L)
SU-VI-MAX	France	2004	10346		4,2 (TSH < 0,3 mUI/L)

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey.

Auto-immunité antithyroïdienne

Elle prédomine dans le sexe féminin, se développe après la puberté, s'atténue à l'occasion des grossesses, s'exacerbe dans le post-partum, aussi en période ménopausique. Elle s'accroît progressivement avec l'âge. Cependant, on a souligné la rareté des autoanticorps antithyroïdiens circulants chez les centenaires [18]. Ceci ne semble pas lié à une diminution de l'auto-immunité liée à l'âge, mais

traduit plutôt une longévité accrue des sujets indemnes d'auto-immunité.

L'auto-immunité antithyroïdienne s'exprime par la présence dans l'infiltrat lymphoplasmocytaire au sein du parenchyme thyroïdien responsable de la production des autoanticorps antithyroïdiens : antithyroperoxydase (10 à 20 % de la population adulte féminine), antithyroglobuline (3 à 5 %), plus rarement antirécepteur de la TSH. L'aspect globalement hypoéchogène de la glande constitue sans doute l'indice le plus précocement détectable de l'auto-immunité

RÉFÉRENCES

- VANDERPUMP MPJ, TUNBRIDGE WMG, FRENCH JM, APPLTON D, BATES D, CLARK F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community : a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol*. 1995; 43 : 55-68.
- HOLLOWELL JG, STAELING NW, FLANDERS WD, HANNON WH, GUNTER EW, SPENCER CA, et al. Serum TSH, T (4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994) : National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87 (2) : 489-99.
- CANARIS GJ, MANOWITZ NR, MAYOR G, RIDGWAY EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000; 160 : 526-34.
- VALEIX P, ZAREBSKA M, BENSIMON M, COUSTY C, BERTRAIS S, GALAN P, et al. Nodules thyroïdiens à l'échographie et statut en iode des adultes volontaires de l'étude SU-VI-MAX. *Ann Endocrinol*. 2001; 62 : 499-506.
- MORNEX R. Étude de la prévalence des goîtres en France. *Bull Acad Natl Med*. 1987; 171 : 301-6.
- CARON P, JAFFIOL C, LECLÈRE J, ORGIAZZI J, DELANGE F. Iodine consumption in France. National results of the Thyromobile project in a population of school-children aged 6-14 years]. *Ann Endocrinol (Paris)*. 1996; 57 : 228-33.
- CARON P, HOFF M, BAZZI S, DUFOR A, FAURE G, GHANDOUR I, et al. Urinary iodine excretion during normal pregnancy in healthy women living in the southwest of France : correlation with maternal thyroid parameters. *Thyroid*. 1997; 7 : 749-54.
- GLINOER D, DE NAYER P, BOURDOUX P, LEMONE M, ROBYN C, VAN STEIRTEGHEM A, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 71 : 276-87.
- DEAN DS, GHARIB H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008; 22 : 901-11.
- MAZZAFERRI EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*. 1993; 328 : 553-9.
- ANDEM. La prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien. Recommandation pour la pratique clinique. Paris : Norbert Attali; 1995.
- BRUNETON JN, BALU-MAESTRO C, MARCY PY, MARCY PY, MELIA P, MOUROU MY. Very high frequency (13 MHz) ultrasonographic examination of the normal neck : Detection of normal lymph nodes

- and thyroid nodules. *J Ultrasound Med.* 1994; 13 : 87-9.
- 13 COLONNA M, DANZON A, DELAFOSSE P, MITTON N, BARA S, et al. Cancer prevalence in France : time trend, situation in 2002 and extrapolation to 2012. *Eur J Cancer.* 2008; 44 : 115-22.
- 14 LEENHARDT L, BERNIER MO, BOIN-PINEAU MH, CONTE DEVOLX B, MARÉCHAUD R, NICCOLI-SIRE P, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150 : 133-9.
- 15 WÉMEAU JL, CARON P, HELAL B, BALARAC N, LEENHARDT L, MALTHIERY Y, et al. Thyroïde et Tchernobyl. *Ann Endocrinol (Paris).* 2001; 62 : 435-6.
- 16 LAURBERG P, PEDERSEN KM, HREIDARSSON A, SIGFUSSON N, IVERSEN E, KNUDSEN PR. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders : a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83 : 765-9.
- 17 WÉMEAU JL, C BAUTERS, M D'HERBOMEZ, P PERIMENIS, Fl Velayoudom. Hyperthyroïdie. EMC–Endocrinologie 2006 10-003-A-10.
- 18 MARIOTTI S, SANSONI P, BARBESINO G, CATUREGLI P, MONTI D, COSSARIZZA A, et al. Thyroid and other organ-specific autoantibodies in healthy centenarians. *Lancet.* 1992; 339 : 1506-8.

Les nodules thyroïdiens constituent une hypertrophie localisée, s'individualisant au sein de la glande thyroïde (*nodulus* = petit nœud). La majorité de ces formations sont bénignes (95 % des cas) correspondant à des adénomes, parfois à des formations kystiques. Elles sont rarement isolées, s'inscrivent plutôt dans le cadre de dystrophies thyroïdiennes diffuses qui se constituent progressivement au fil des années et des décennies. Un petit nombre correspond aux cancers, ordinairement bien différenciés et de bon pronostic. Il importe de les repérer, car c'est au stade nodulaire que les cancers thyroïdiens pris en charge au plan thérapeutique ont le meilleur pronostic.

Le rapport de l'Agence nationale d'évaluation en 1995, les recommandations formulées par l'*American Thyroid Association* en 2008 et par la Société française d'endocrinologie (SFE) en 2009 ont précisé les modalités pratiques des évaluations et des prises en charge adaptées à ces situations.

Epidémiologie

Les nodules thyroïdiens sont d'une extrême fréquence. Leur prévalence a été évaluée entre 3 et 7 % par la palpation cervicale, entre 20 et 76 % par l'évaluation échographique, et aux alentours de 50 % lors des enquêtes autopsiques. Cette fréquence s'accroît proportionnellement à l'âge : la prévalence équivaut grossièrement à celle de la décennie des sujets. Le sexe féminin (entre 1,2 : 1 et 4,3 : 1 selon les séries), la parité (la proportion est 3 fois moindre chez les nullipares), l'irradiation cervicale (avec un risque relatif multiplié par 2 ou 3), la carence relative en iode accroissent la prévalence des nodules. En France, une enquête réalisée en médecine du travail dans la région dunkerquoise avait fait état de 2 % de nodules palpables. Dans l'étude SU-VI-MAX avec des sondes échographiques de 7,5 MHz, la prévalence des nodules était de 14,5 % des individus examinés (16,8 % dans le sexe féminin, 11 % chez les hommes). À Nice, avec l'utilisation de sondes de 13 MHz, a été observée une prévalence de 25 % de nodules avant 50 ans, de 68 % au-delà. De nombreux nodules en apparence cliniquement solitaires ne sont que l'émergence d'une dystrophie plurinodulaire. Dans l'enquête du Groupe de recherche sur la thyroïde (GRT) concernant 123 nodules palpables de plus de 3 cm de diamètre, un ou plusieurs autres nodules étaient caractérisés en échographie chez 37 % des patients.

Le risque de malignité a été diversement apprécié, fonction du recrutement et des critères diagnostiques. Dans l'étude autopsique de la Mayo Clinic, 4,2 % des nodules correspondaient à des cancers. En Lorraine,

4,3 % des 393 nodules solitaires systématiquement opérés étaient cancéreux. La proportion de sujets atteints de microcancers découverts par l'examen systématique de la glande thyroïde en coupes sériées a été estimée entre 2,5 et 37 % des populations étudiées, ce qui dépend beaucoup des critères histopathologiques retenus. En pratique, le risque qu'un nodule soit malin est proche de 5 %, indépendamment de sa taille qui intervient seulement dans le pronostic du cancer. La proportion de cancers apparaît aussi importante dans les nodules solitaires qu'au sein des goitres multinodulaires.

Par contraste, l'incidence de cancers thyroïdiens diagnostiqués est faible : elle est estimée en France par an et pour 100 000 personnes à 7,5 chez la femme, et 2,1 chez l'homme. La mortalité par cancer thyroïdien est très réduite : 0,3 pour 100 000 habitants et par an, soit un peu plus de 400 décès par an. En définitive, les cancers nodulaires de la thyroïde sont très fréquents, mais rarement diagnostiqués, et exceptionnellement cause de décès. C'est pourquoi il n'apparaît pas légitime de dépister les nodules et les cancers de la thyroïde.

L'histoire naturelle des nodules thyroïdiens fait l'objet de réflexions. Le caractère dystrophique plurinodulaire du parenchyme thyroïdien s'accroît avec l'âge. Mais la régression spontanée de nodules est possible dans 8 à 52 % des cas, en moyenne dans un tiers des cas. L'accroissement des dimensions des nodules est plus habituel. Cependant, contrairement à l'opinion excessivement répandue, cette augmentation ne constitue pas un argument en faveur de la malignité. L'élévation de la charge en iode et l'apport d'hormone thyroïdienne constituent au moins dans les zones de carence en iode des facteurs susceptibles de prévenir l'aggravation de certaines dystrophies nodulaires du parenchyme thyroïdien.

La transformation d'une formation initialement bénigne en cancer est-elle possible ? Ceci apparaît peu vraisemblable : un argument majeur est que la majorité des adénomes sont de type vésiculaire et les cancers vésiculaires sont bien moins fréquents que les cancers papillaires. En revanche, la transformation des cancers papillaires en cancers anaplasiques est bien documentée.

Les causes des nodules thyroïdiens sont résumées dans l'encadré 7.1.

Pathogénie

La constitution des nodules est imparfaitement comprise. Le caractère monoclonal des adénomes est inconstant. La participation de facteurs locaux de la croissance tissulaire (EGF [*Epidermal Growth Factor*], VEGF [*Vascular*

ENCADRÉ 7.1

Causes habituelles de nodules thyroïdiens

Nodules bénins

- Adénomes vésiculaires
- Kystes simples et hémorragiques (hématocèles)
- Thyroïdites aiguës ou subaiguës

Nodules malins

- Cancers papillaires, vésiculaires, médullaires, anaplasiques
- Lymphomes
- Métastases

Endothelial Growth Factor], etc.) est évoquée. Mais l'implication d'IGF-1 (dans l'acromégalie mais aussi en l'absence d'hypersomatotropisme), de l'insuline (la nodulogénèse est plus fréquente si l'index de masse corporelle s'accroît), des œstrogènes et de l'HCG placentaire (chez la femme jeune et lors des grossesses), de la TSH est évidente. Des facteurs génétiques (mutations du récepteur de TSH favorisées par la carence iodée, réarrangements *Ret/PTC 1* ou *3* liés à l'irradiation, etc.) sont aussi évoqués.

Évaluation clinique

L'Andem avait nettement précisé un certain nombre de situations cliniques où une enquête anamnestique, une analyse du contexte suffisent à orienter vers un diagnostic précis, limitant les explorations : hématocèle, thyroïdite subaiguë à forme nodulaire, nodule toxique, nodule cancéreux (fig. 7-1).

Mais la majorité des nodules sont asymptomatiques, fortuitement découverts par le patient ou à l'occasion

d'une consultation médicale. Un certain nombre d'arguments conduisent d'emblée à remettre en cause l'habituelle bénignité du nodule : antécédent d'irradiation, jeune âge ou au contraire apparition dans le grand âge, caractères du nodule, coïncidence de maladie générale, etc. Ces éléments sont synthétisés dans l'encadré 7.2.

Évaluation biologique

La primauté est donnée au dosage de la TSH. Celui-ci permet de détecter précocement une dysfonction thyroïdienne même infraclinique :

1. une valeur accrue oriente vers un contexte de thyroïdite lymphocytaire justifiant alors seulement la recherche des anticorps antithyroperoxydase, et lorsque celle-ci

ENCADRÉ 7.2

Marqueurs cliniques du risque de cancer en présence d'un nodule thyroïdien

- Âge < 16 ans ou > 65 ans
- Sexe masculin
- Hérité de carcinome papillaire (plus de 2 sujets dans la famille), d'épithélioma médullaire ou de néoplasie endocrinienne multiple de type 2
- Coïncidence de maladie de Cowden, de polyadénomatose colique familiale isolée ou dans le cadre du syndrome de Gardner, de complexe de Carney, de maladie de von Recklinghausen
- Antécédent d'irradiation cervicale
- Nodule récemment apparu ou rapidement évolutif
- Nodule dur, irrégulier, ou fixé
- Paralysie récurrentielle
- Adénopathie proximale

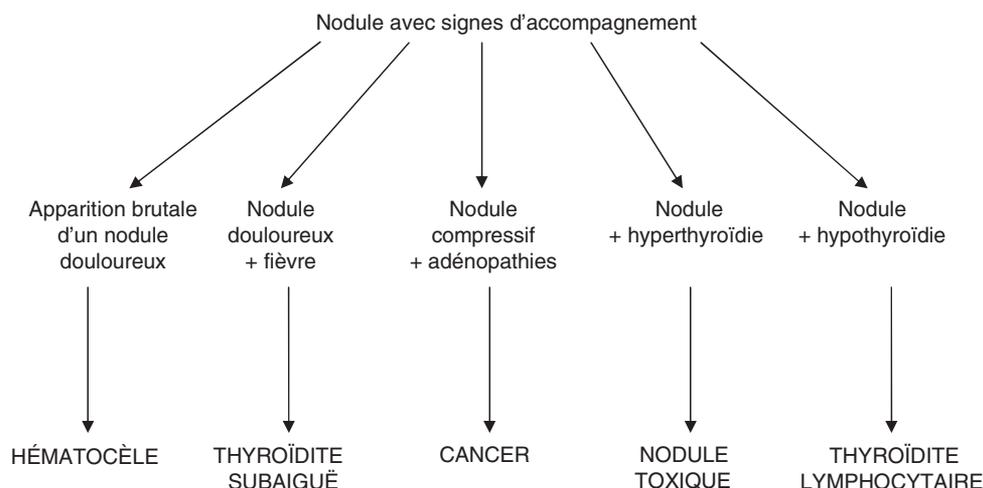


Fig. 7.1. – Évaluation clinique initiale des nodules thyroïdiens.

est négative celle des anticorps antithyroglobuline. Le problème est de préciser la signification des nodules dans ce contexte de thyroïdite lymphocytaire : nodule « vicariant » préservé par le processus de thyroïdite, correspondant à un nodule fonctionnel captant les isotopes, régressif sous traitement hormonal substitutif ; nodule de thyroïdite ; épithélioma associé (2 à 4 % des cas), lymphome ;

- une valeur basse de la TSH est suggestive d'un nodule fonctionnel, producteur d'hormone thyroïdienne. La confirmation en est obtenue typiquement par la scintigraphie thyroïdienne, même si l'évaluation en échodoppler couleur révèle aussi des aspects orientant vers cette situation ;
- si la TSH est normale, le problème est d'ordre morphologique, en faveur d'un nodule tumoral sans dysfonction thyroïdienne. Dans des populations de sujets consultant pour nodule thyroïdien, il a été montré que le risque de cancer est plus élevé si la TSH est dans les valeurs hautes de la normale, plus faible en cas de valeurs normales basses. Mais ceci ne saurait être utilisé pour l'évaluation d'un individu. Dans ces circonstances, ce sont les examens échographiques et cytologiques qui apportent les meilleures informations sur les caractéristiques morphologiques du nodule et du reste du parenchyme.

L'opportunité du dosage de la calcitonine a fait l'objet de débats. En effet, une augmentation franche de la calcitonine circulante (> 200 pg/mL) oriente fortement vers l'épithélioma médullaire de la thyroïde, impose la chirurgie, conditionne le choix d'une thyroïdectomie totale et d'un curage lymphatique bilatéral et du compartiment central à confier à un chirurgien spécialisé. L'ambiguïté du dosage de la calcitonine provient des augmentations modérées (20–100 pg/mL), indépendamment de toute altération fonctionnelle rénale. Celles-ci peuvent résulter de microcarcinomes médullaires ou d'hyperplasies des cellules C, isolées ou favorisées par le tabagisme. La réponse à la stimulation par la pentagastrine ou le calcium constitue un argument en faveur de l'origine primitivement thyroïdienne, mais ne permet pas la distinction entre hyperplasie et carcinome médullaire. En définitive le dosage de la calcitonine est indispensable en cas de contexte familial de NEM 2 (néoplasie endocrinienne multiple de type 2) ou de CMT, en cas de diarrhée ou de flush, ou en cas de suspicion de malignité. Mais sa mesure de principe devant tout nodule thyroïdien, largement prônée en Europe, a contribué à la détection précoce du cancer médullaire et à l'amélioration de son pronostic.

La thyroglobuline circulante ne constitue pas un marqueur de malignité. Elle sera utile simplement dans la surveillance des nodules cancéreux opérés. Toutefois sa valeur diagnostique mérite d'être appréciée dans les situations de métastase diffuses : son taux est ordinairement très élevé (< 1500 ng/mL) lorsque l'origine est primitivement constituée par un cancer de souche vésiculaire différencié ; une valeur normale permet raisonnablement d'exclure cette origine, même en présence d'un nodule occulte fortuitement découvert.

Évaluation échographique

L'échographie précise si la formation nodulaire palpée est unique ou s'associe déjà à une dystrophie du reste de la glande. Elle apporte aussi des informations sur les caractéristiques du nodule : situation, dimensions, échogénicité, aspect des contours. Sont considérés comme plutôt bénins : le caractère hyperéchogène ou anéchogène du nodule, la présence d'un halo périphérique complet, l'absence d'hypervascularisation, la multiplicité des lésions. À l'inverse sont plutôt suspects : le caractère solide hypoéchogène et ovalaire, l'irrégularité des contours, le halo incomplet, l'hypervascularisation, la présence de microcalcifications ou d'adénopathies (encadré 7.3).

ENCADRÉ 7.3

Signes échographiques faisant suspecter la malignité (recommandations de la SFE)

- Caractère solide et hypoéchogène du nodule
- Limites floues et festonnées
- Effraction capsulaire
- Envahissement des structures adjacentes
- Disparition de la mobilité lors de la déglutition
- Diamètre antéropostérieur (AP) > diamètre transverse (T)
- Microcalcifications
- Macrocalcifications périphériques
- Vascularisation de type IV (hypervascularisation nodulaire exclusive ou prédominante)
- Index de résistance vasculaire (RV) > 0,8
- Index de dureté élevé en élastographie
- Adénopathie(s) dans les territoires de drainage

L'élastographie quantitative apporte des informations chiffrées sur la dureté du nodule, et parallèlement sur son risque de malignité.

Ces examens dégagent les nodules les plus éligibles pour la ponction et l'évaluation cytologique (encadré 7.4). En cas de tumeur mixte, comportant une zone liquidienne, les ponctions doivent porter électivement sur la

ENCADRÉ 7.4

Indications de la ponction pour étude cytologique lors de l'évaluation échographique (recommandations de la SFE)

- Nodule solide supracentimétrique
- Nodule mixte à composante kystique
- Nodule infracentimétrique suspect à l'échographie : recherche d'un cancer thyroïdien en raison d'adénopathies cervicales ou à l'occasion de métastases d'origine indéterminée

portion charnue. Certains cystadénocarcinomes papillaires se présentent sous cette forme et sont à suspecter particulièrement lorsque le liquide est hémorragique et se reproduit rapidement après ponction (15 % de cancers).

Évaluation cytologique

Elle est permise par la ponction à l'aiguille fine (25–27 gauges) des nodules suspects ou indéterminés cliniquement ou à l'échographie. Deux ou trois ponctions sont effectuées au niveau de chaque nodule à évaluer. Le matériel recueilli et étalé sur lames est considéré significatif et interprétable s'il comporte au moins 5 amas cellulaires par nodule (cependant la constatation d'un seul amas suspect est significative). De nouveaux prélèvements sont recommandés en cas d'examen ininterprétable, idéalement couplés à l'examen cytologique extemporané. La présentation des résultats est standardisée (encadré 7.5).

De nouvelles cytoponctions peuvent être proposées soit de principe après 6 mois ou un an, soit en cas d'évolution du nodule : apparition de caractéristiques cliniques ou échographiques suspectes, augmentation de taille supérieure à 20 % dans le plus grand diamètre ou à 2 mm dans deux diamètres (recommandation de l'ATA).

Les études en immunocytochimie ont quelques indications reconnues, dans l'affirmation de certaines tumeurs médullaires ou neuroendocrines (étude de l'immunoréactivité vis-à-vis de CT, ACE, synaptophysine, chromogranine), tumeurs anaplasiques (disparition de l'expression de TTF1 et de TG), lymphomes (cytométrie de flux), métastases (présence de TTF1 en cas de tumeur pulmonaire ou thyroïdienne), la reconnaissance de tissu parathyroïdien (TTF1, TG, PTH [parathormone]). L'aide de l'immunocytochimie pour la reconnaissance des tumeurs folliculaires (galectine, HBME1, DPP4 [dipeptidylpeptidase-4], TPO, etc.) est globalement considérée comme insuffisamment performante. Pour cette variété de tumeurs, l'expression d'un panel de marqueurs génétiques de bénignité ou de malignité fait l'objet d'études. En revanche, l'expression de *BRaf* (ainsi que les translocations *Ret/PTC*) est très caractéristique des cancers

papillaires qui posent à vrai dire moins de difficultés de reconnaissance cytopathologique.

Évaluations scintigraphiques

La scintigraphie (technétium ou iode 123) est un examen désuet qui n'a plus d'indication de première intention, sauf en cas d'anomalie du taux de la TSH. En effet seule a une signification le caractère fixant du nodule, en faveur de sa bonne différenciation et de la bénignité. La majorité des nodules sont hypofixants (80 à 90 % des cas), dont seuls 5 à 15 % sont malins, ce qui apparaît beaucoup moins performant que l'évaluation clinique, échographique ou cytologique.

Si la TSH est basse (ou proche de la limite inférieure des normes), la scintigraphie (utilisant idéalement l'iode 123) peut affirmer son caractère fonctionnel, captant les isotopes et partiellement extinctif vis-à-vis du reste du parenchyme thyroïdien. Le patient est surtout à risque d'évoluer vers la thyrotoxicose. Le recours actuel ou futur au traitement radio-isotopique est envisageable.

Si la TSH est accrue, dans un contexte de thyroïdite auto-immune dont attestent la présence d'anticorps, éventuellement aussi les aspects échographiques, la scintigraphie permet de reconnaître le caractère vicariant du nodule, préservé par le processus inflammatoire et contribuant à assurer les besoins en hormones thyroïdiennes. Sa régression sera obtenue par l'hormonothérapie substitutive.

En cas de doute diagnostique (cytologies indéterminées, ou non réalisables du fait d'altérations des fonctions d'hémostase...) sont prônées des évaluations scintigraphiques dites de « 2^e intention ». La fixation du technétium ou de l'iode 123 laisse penser que le tissu thyroïdien est différencié, et non massivement malin. L'examen peut être couplé à l'étude de la fixation du thallium ou du MIBI, électivement captés par les cellules en division : la fixation du thallium ou du MIBI est un indice de la cellularité des nodules. Le risque de malignité est faible, estimé à moins de 15 % pour les nodules captant le technétium ou l'iode, à 5 % pour les nodules ne captant pas le thallium.

ENCADRÉ 7.5

Présentation des résultats d'un examen cytologique (consensus de Bethesda et recommandations de la SFE)

- Prélèvement non satisfaisant (7–20 % des cas)
- Bénin (risque de cancer < 1 % des cas)
- Lésion vésiculaire de signification indéterminée (risque de cancer : 5–10 % des cas)
- Tumeur vésiculaire ou oncocytaire (risque de cancer : 20–30 % des cas)
- Lésion suspecte de malignité (risque de cancer : 50–75 % des cas)
- Malin (100 % de cancer)

Autres évaluations

L'examen tomодensitométrique et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire n'ont pas de place dans l'évaluation des nodules thyroïdiens, sauf pour l'évaluation de rares nodules plongeants et à développement médiastinal.

La découverte lors d'un examen par tomographie d'émissions de positrons (TEP au 18-FDG) pour une pathologie néoplasique ou inflammatoire non thyroïdienne d'un foyer de fixation cervical n'est pas exceptionnelle (1–4 % des cas). Le risque de malignité de ces incidentalomes thyroïdiens a été évalué entre 14 et 56 %, à plus de 30 % dans la majorité des études. Cependant les

enquêtes pour l'évaluation par la TEP des nodules thyroïdiens font état d'une bonne sensibilité pour la détection de cancers, mais d'une mauvaise spécificité (30–60 %), notamment en cas de foyers de thyroïdite.

Stratégies thérapeutiques

Elles sont imparfaitement codifiables, fonction de l'ensemble des informations recueillies par l'enquête clinique et les explorations, des habitudes des thérapeutiques, du contexte clinique, de la psychologie du malade et du médecin.

Chirurgie

Elle s'impose pour tous les nodules suspects cliniquement, à l'échographie et/ou la cytologie, si la calcitonine est franchement accrue, corrélée avec la taille du nodule. Mais ses indications peuvent être plus larges.

La lobectomie-isthmectomie constitue un mauvais procédé diagnostique et thérapeutique : inadaptée en cas de cancer, grevée d'un taux de récurrence de 30 à 40 % des cas en cas de nodule bénin. De ce fait, et compte tenu des progrès de la chirurgie endocrinienne, s'élargissent les indications de la thyroïdectomie totale dès que le nodule apparaît suspect et qu'existe une dystrophie controlatérale. En l'absence d'élément suspect, il est possible de retarder l'heure de la chirurgie de plusieurs mois, années ou décennies, le temps que mûrisse le diagnostic de la formation nodulaire et que se constitue une dystrophie plus diffuse du parenchyme. Au stade nodulaire, un retard raisonnable au diagnostic de cancer n'est pas un élément aggravant du pronostic.

Surveillance

Elle constitue une alternative à la chirurgie. Elle s'effectue au plan clinique, échographique, idéalement complétée par un nouvel examen cytologique de principe après 6 mois, et ultérieurement en cas d'évolutivité morphologique. Pour éviter une médicalisation excessive et inutile des nodules en apparence bénins, est recommandée une surveillance progressivement espacée : par exemple après 6 mois, 1 an, 2 ans, 5 ans, 10 ans, etc. Pour les formations nodulaires initialement considérées comme bénignes, cliniquement et cytologiquement, l'évidence secondaire d'une malignité est possible mais rare : estimée entre 0,85 et 2 %.

Traitement hormonal frénateur

Il possède une efficacité et innocuité encore discutées. Même les méta-analyses des études prospectives randomisées donnent des résultats différents. Les études conduites dans les régions de carence iodée relative donnent des résultats plus évidents, notamment dans l'étude conduite en France par le Groupe de recherche sur la thyroïde : régression plus fréquente des nodules

(60 % des cas *versus* 41 %) et moindre progression de la dystrophie périnodulaire sous lévothyroxine que sous placebo. Le traitement n'est pas immédiatement indispensable puisque la régression spontanée des nodules peut s'observer dans un tiers des cas. Il est inutile de le prolonger s'il s'avère sans effet. L'efficacité du traitement est possible même si la TSH est amenée à des valeurs proches de la limite inférieure des normes (entre 0,3 et 0,6 mUI/L).

Alcoolisation et destruction ultrasonographique

La destruction de nodules cytologiquement bénins par les injections répétées d'alcool absolu (6 à 8) a été proposée en Italie. La destruction ultrasonographique fait l'objet d'études.

Situations particulières

Formations kystiques

Les kystes et hématocèles purs se présentent sous forme de formations anéchogènes. Elles peuvent bénéficier de la ponction évacuatrice. Si elles se reconstituent après ponction, et en dépit de l'hormonothérapie frénatrice, on peut les traiter par alcoolisation : extraction de la moitié du liquide de ponction et injection d'alcool absolu pour obtenir la sclérose des parois. Une attitude différente est à envisager vis-à-vis des formations mixtes à contenu liquide. Les dosages de T4 et de PTH dans le liquide de ponction permettent de distinguer les nodules thyroïdiens des adénomes parathyroïdiens kystisés. C'est sur la portion charnue que doivent porter électivement les ponctions pour étude cytologique du nodule thyroïdien kystique. En effet, 14 % des nodules mixtes à contenu kystique correspondraient à des cancers, surtout lorsque le liquide est hémorragique. La malignité est rare lorsque le liquide ne se reproduit pas après ponction.

Nodule thyroïdien de l'enfant

La prévalence des nodules est plus faible, estimée à 1–1,5 % par la palpation, 3 % en échographie. Elle s'accroît avec l'âge et particulièrement en période pubertaire. Elle est aussi majorée en cas de prédisposition familiale aux maladies de la thyroïde, de troubles congénitaux de la biosynthèse hormonale (goitre avec hypothyroïdie) ou acquis (thyroïdites lymphocytaires, maladie de Basedow), d'irradiation (cancer, maladie de Hodgkin, irradiation prophylactique avant allogreffe médullaire, accident de Tchernobyl, etc.).

Même si la grande majorité des nodules thyroïdiens de l'enfant sont bénins, la proportion de cancers est plus élevée que chez l'adulte, estimée entre 10 et 25 %, avec un risque particulier chez le garçon, avant l'âge de 10 ans, et en cas d'irradiation.

Si l'indication opératoire est retenue, la thyroïdectomie totale est privilégiée en cas de dystrophie diffuse repérée à l'échographie, et impérative en cas de cancer. L'intervention est à confier à un chirurgien spécialisé. Les risques des interventions sont alors analogues à ceux observés chez l'adulte.

Les cancers de la thyroïde de l'enfant sont ordinairement de type papillaire, plus souvent multifocaux et parfois métastatiques (poumon). Mais ils sont globalement de très bon pronostic (de stade 1 et 2 dans la classification TNM [tumeur, adénopathie, métastase], selon la présence ou non de métastases).

Nodule thyroïdien et grossesse

La grossesse favorise l'augmentation du volume de la thyroïde et son remaniement nodulaire. On a estimé qu'une femme sur 1 000 en âge de procréer serait porteuse d'un cancer thyroïdien palpable à forme nodulaire. De nombreuses observations ponctuelles ont fait état d'évolution rapide ou dramatique de nodules cancéreux en cours de grossesse, ce que favoriserait l'activité thyroïdienne de l'HCG placentaire. En réalité, les enquêtes épidémiologiques n'ont pas démontré que la grossesse constituait en elle-même un facteur significativement péjoratif du cancer thyroïdien.

Les performances de la cytologie restent évidentes et ne sont en rien altérées par l'état gravide. Cet examen conserve sa primauté lorsque les caractéristiques cliniques et échographiques de la formation le justifient. Nombre des formations tranquilles cliniquement, à l'échographie et la cytologie pourront durant la grossesse bénéficier de la seule surveillance. En revanche, la chirurgie peut être proposée au 2^e trimestre lorsqu'un nodule malin ou suspect est découvert en début de grossesse. On recommande d'attendre le terme pour les formations suspectes découvertes plus tardivement.

Nodule thyroïdien et maladie de Basedow

Chez les patients consultant pour maladie de Basedow, on découvre des nodules par l'examen clinique dans 10–15 % des cas, en échographie chez un tiers et jusqu'à plus de 50 % des sujets. Dans ces populations, il n'apparaît pas clairement évident que la proportion de cancers soit plus élevée, ni que leur pronostic soit plus sévère. La majorité d'entre eux correspondent à des microcarcinomes papillaires dont la détection n'est pas nécessaire, dont la prise en charge et la surveillance n'ont pas de spécificité. En revanche, les nodules de plus de 1 cm de diamètre méritent d'être évalués, car leurs caractéristiques peuvent conduire à recommander l'exérèse chirurgicale. En cas de cancer, l'âge supérieur à 45 ans, la taille et le caractère plurifocal, invasif et de la tumeur constituent comme habituellement des facteurs de moins bon pronostic.

Il faut souligner les difficultés d'interprétation des données cytologiques que crée le contexte de thyroïdopathie

auto-immune. La surveillance par la mesure de la thyroglobuline circulante risque d'être entravée si persistent après chirurgie des titres détectables d'anticorps antithyroglobuline. Enfin se justifie sans doute la surveillance postopératoire des titres d'ARTSH, potentiellement impliqués dans la reviviscence d'un parenchyme résiduel.

Le syndrome de Marine-Lenhart correspond à la coïncidence d'un nodule hyperfonctionnel et d'une maladie de Basedow. Le renforcement de la fixation au niveau nodulaire n'apparaît pas nécessairement d'emblée évident. Cette entité rare est réputée nécessiter des doses plus élevées d'iode 131 si, de préférence à la chirurgie, le recours à un traitement radio-isotopique est choisi.

Nodule et thyroïdite auto-immune

La majorité des formations nodulaires détectées au sein des thyroïdites auto-immunes à forme hypertrophique (thyroïdites de Hashimoto, thyroïdites lymphocytaires des adolescents) ou atrophiques correspondent à des foyers de thyroïdites lymphocytaires. Cependant la coïncidence d'un épithélioma (3–4 %) et d'un lymphome est possible. Toutes ces formations apparaissent cliniquement fermes, hypoéchogènes, hypofixantes, avec des difficultés d'interprétation cytologique du fait des altérations cellulaires, de la présence possible de cellules oncocytaires. Si le nodule ne capte pas les isotopes, le diagnostic d'un nodule hypofixant, hypoéchogène, cliniquement ferme constitue l'un des plus difficiles de la pathologie endocrinienne. Il faut considérer avec prudence les résultats de la cytologie thyroïdienne. Certes la présence en cytologie de cellules à noyau troué ou à inclusions nucléaires oriente vers l'épithélioma papillaire, mais les atypies cellulaires sont fréquentes dans les thyroïdites lymphocytaires, comme dans les épithéliomas : la chirurgie est envisagée avec prudence dans ce contexte de thyroïdite, car les risques récurrentiels et parathyroïdiens avoisinent alors 12 % dans les meilleures mains. Dans certaines situations peut être proposée une épreuve thérapeutique par les glucocorticoïdes (0,5 mg/kg/j de prednisone ou de prednisolone) : la régression de la formation est en faveur d'un processus de thyroïdite, sans être absolument spécifique de ce diagnostic car les lymphomes différenciés répondent bien aussi à la corticothérapie.

Nodule occulte

La majorité des nodules occultes, non palpables, sont de petites dimensions, de moins de 1 cm de diamètre. Ils sont parfois plus volumineux, leur diamètre peut atteindre 2 à 3 cm. Ils sont alors méconnus du fait de leur situation postérieure, ou lorsque la palpation cervicale est mal commode chez le sujet âgé, voûté ou obèse.

Les nodules occultes sont fortuitement découverts à l'occasion d'une évaluation au Doppler de la circulation

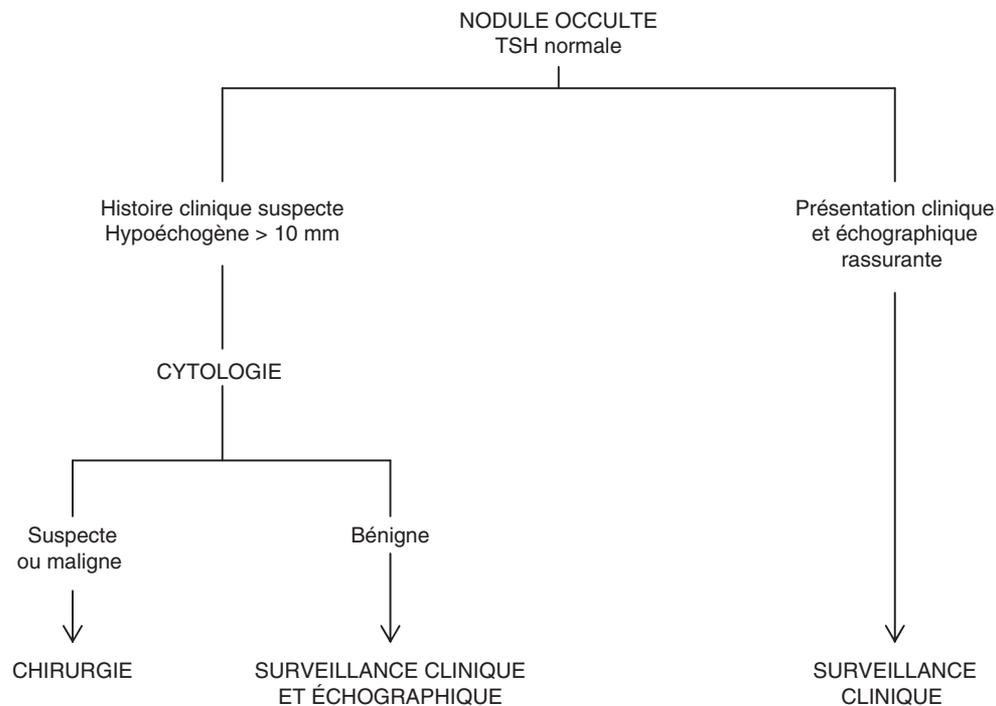


Fig. 7.2. – Prise en charge des nodules thyroïdiens occultes.

carotidienne, d'un examen échographique des parathyroïdes, d'une exploration tomodensitométrique cervicale ou thoracique, d'un examen par TEP.

Le risque que ces formations nodulaires occultes correspondent à un cancer a été diversement apprécié, entre 0,5 et 13 % avec une moyenne proche de $3,9 \pm 4,1$ %. Cette proportion n'est pas influencée par l'âge, le sexe, mais augmente fortement chez le sujet irradié. La très grande majorité de ces formations malignes correspondent à des microcancers papillaires dont le pouvoir agressif est très faible.

L'immense majorité des nodules occultes est bénigne, et restera sans conséquence clinique. Une faible proportion (moins de 5 %) correspondent à des cancers. Leur reconnaissance ne constitue pas une urgence, car à ce stade de nodule occulte, la morbidité est extrêmement réduite, sinon inexistante.

En pratique un certain nombre de paramètres incitent à la prudence :

1. la présence d'adénopathies cervicales ou une paralysie récurrentielle ;
2. une hérédité de cancer médullaire de la thyroïde (30 % de formes familiales), ou papillaire (près de 5 % sont familiaux) ;
3. certaines caractéristiques échographiques : nodules hypoéchogènes, hypervasculaires, à contours irréguliers, microcalcifications.

La ponction à l'aiguille fine sous contrôle échographique peut alors être légitimement proposée, en vue de l'examen cytologique. Une étude française avait montré

que les performances de la ponction pour étude cytologique sont excellentes pour les formations nodulaires solides hypoéchogènes de plus de 10 mm de diamètre. Elles se réduisent pour les nodules de plus petites dimensions, du fait de l'insuffisance du matériel prélevé. De même sont suspects les nodules fortuitement révélés par la TEP : près de la moitié correspondent à des cancers.

Seules de très rares situations justifieront l'intervention chirurgicale, la surveillance échographique ou cytologique. La majorité des nodules occultes, fortuitement découverts, peuvent bénéficier de la simple surveillance clinique, par la palpation occasionnelle de la loge thyroïdienne, quitte à reprendre les évaluations si d'aventure apparaissent des modifications cliniques de la morphologie thyroïdienne (fig. 7-2).

Conclusion

Le nodule thyroïdien ne constitue pas une urgence diagnostique. La lobectomie-isthmectomie ne représente pas une bonne approche diagnostique et thérapeutique des nodules thyroïdiens. Un nodule thyroïdien est *a priori* suspect d'être bénin et de constituer la première manifestation d'un goitre plurinodulaire. Le principe de bénignité est à remettre en cause lorsque soit les données cliniques, soit les données échographiques, soit les données cytologiques, soit enfin les données évolutives

ne sont pas suffisamment rassurantes. À tout moment, il est important de présenter au patient les différentes options possibles, leurs avantages et leurs inconvénients, et de le conseiller dans son choix s'il le souhaite. Il faut consigner cette présentation par écrit, la

signifier au patient et au médecin traitant. Les risques des interventions pour une pathologie bénigne, de la non-intervention pour une affection maligne, conduisent désormais à recommander l'implication du patient dans la décision.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. La prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien. Recommandations pour la pratique clinique. Paris : Norbert Attali; 1995.
- ALEXANDER EK, HURWITZ S, HEERING JP, BENSON CB, FRATES MC, DOUBILET PM, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med.* 2003; 138 : 315-8.
- AMERICAN THYROID ASSOCIATION GUIDELINES TASK FORCE, KLOOS RT, ENG C, EVANS DB, FRANCIS GL, GAGEL RF, et al. Medullary Thyroid Cancer : Management Guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009, 19 : 565-612.
- BALOCH ZW, LIVOLSI VA, ASA SL, ROSAI J, MERINO MJ, RANDOLPH G, et al. Diagnostic Terminology and Morphologic Criteria for Cytologic Diagnosis of Thyroid Lesions : A Synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State Of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008; 36 : 425-37.
- CASTRO MR, CARABALLO PJ, MORRIS JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules : a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 : 4154-9.
- CERUTTI JM, DELCELO R, AMADEI MJ, NAKABASHI C, MACIEL RM, PETERSON B, et al. A preoperative diagnostic test that distinguishes benign from malignant thyroid carcinoma based on gene expression. *J Clin Invest.* 2004; 113 (8) : 1234-42.
- COOPER DS, DOHERTY GM, HAUGEN BR, KLOOS RT, LEE SL, MANDEL SJ, et al.; American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2006; 16 : 109-41.
- GHARIB H, PAPINI E. Thyroid Nodules : Clinical Importance, Assessment, and Treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2007; 36 : 707-35.
- KOC M, ERSOZ HO, AKPINAR I, GOGAS-YAVUZ D, DEYNELI O, AKALIN S. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume : a crossover placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; 57 : 621-8.
- KUNG AW, CHAU MT, LAO TT, TAM SC, LOW LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 : 1010-4.
- LEENHARDT L, HEJBLUM G, FRANC B, FEDIAEVSKY LD, DELBOT T, LE GUILLLOUZIC D, et al. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84 : 24-8.
- SINGER PA. Evaluation and Management of the euthyroid nodular and diffuse goiter. In : Braverman LE, ed. *Contemporary Endocrinology Diseases of the thyroid.* 2nd Ed. Totowa : Humana Press; 2005. p. 217-38.
- Société française d'endocrinologie. Nodule thyroïdien : recommandations. *Ann Endocrinol*, à paraître.
- TAN GH, GHARIB H. Thyroid incidentalomas : management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med.* 1997; 126 : 226-31.
- GHARIB H, PAPINI E, PASCHKE R. Thyroid nodules : a review of current guidelines, practices, and prospects. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159 : 493-505.
- VALEIX P, ZAREBSKA M, BENSIMON M, COUSTY C, BERTRAIS S, GALAN P, et al. Nodules thyroïdiens à l'échographie et statut en iode des adultes volontaires de l'étude SU-VI-MAX. *Ann Endocrinol.* 2001; 62 : 499-506.
- WÉMEAU JL, CARON P, SCHVARTZ C, SCHLIENGER JL, ORGIAZZI J, COUSTY C, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Groupe. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 : 4928-34.
- WÉMEAU JL, DO CAO C. Nodule thyroïdien, cancer and grossesse. *Ann Endocrinol.* 2002; 63 : 438-42.
- ZELMANOVITZ F, GENRO S, GROSS JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules : a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83 : 3881-5.

C'est la plus fréquente des pathologies de la thyroïde, affectant 10 % de la population adulte.

Le goitre simple désigne les hypertrophies thyroïdiennes diffuses normofonctionnelles (absence d'hyper- ou d'hypothyroïdie), non inflammatoires (sont exclues les thyroïdites), et non cancéreuses. Constitués d'une hyperplasie thyroïdienne initialement homogène, cliniquement latente, les goitres tendent à se remanier par l'apparition de formations nodulaires. La majorité de ces nodules sont bénins, mais d'autres sont à risque de correspondre à des cancers ou de devenir hyperfonctionnels. C'est seulement au stade multinodulaire que les goitres deviennent symptomatiques, et qu'apparaissent des risques de complications (fig. 8-1).

De grandes incertitudes planent sur la pathogénie des goitres, liée à des facteurs génétiques, mais aussi environnementaux que ne résume pas la carence relative en iode. De même, les attitudes thérapeutiques préventives et curatives de ces pathologies ne sont pas nettement codifiées.

Épidémiologie

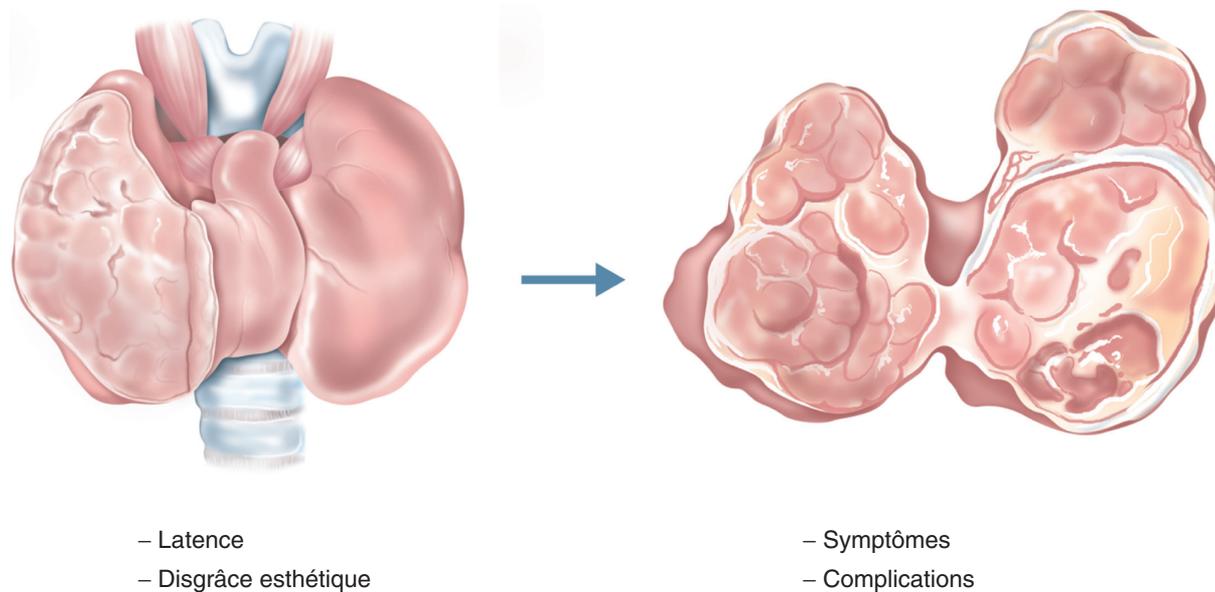
La prévalence du goitre dans la population mondiale est extrême, estimée à 15,8 % en 2003 pour l'OMS. Elle apparaît moins importante dans les pays où l'apport iodé

est adéquat ($> 100 \mu\text{g}/\text{jour}$), comme les États-Unis (4,5 % de goitres), le Japon, la Suisse. Elle reste élevée dans le reste de l'Europe Occidentale (11,3 % des hommes, 13,9 % des femmes dans l'enquête SU-VI-MAX), 16 % en Grande-Bretagne dans la *Whickham Survey*. Le goitre est sporadique dans les populations occidentales car sa fréquence n'apparaît élevée que chez l'adulte. C'est seulement dans les populations d'Afrique et dans les autres pays en voie de développement que s'observent encore les traditionnels goitres endémiques (affectant plus de 5 % des enfants en âge scolaire), mais ceci tend à s'atténuer du fait de très remarquables programmes d'iodation des populations, réalisés dans certains pays, par exemple en Amérique du Sud.

Pathogénie

Les facteurs endogènes et exogènes qui participent à la constitution des goitres sont résumés dans la figure 8-2.

La prédominance familiale est évidente et la concordance chez les jumeaux homozygotes excède 40 %. Cependant les gènes intervenant dans la goitrogenèse sont multiples : mutation, délétion, duplication des gènes de la thyroglobuline, de la thyroperoxydase, du symporteur de l'iode, de la pendrine, du gène codant pour le système de



- Latence
- Disgrâce esthétique

- Symptômes
- Complications

Fig. 8.1. – Évolution naturelle du goitre simple : aggravation du volume thyroïdien, et organisation nodulaire.

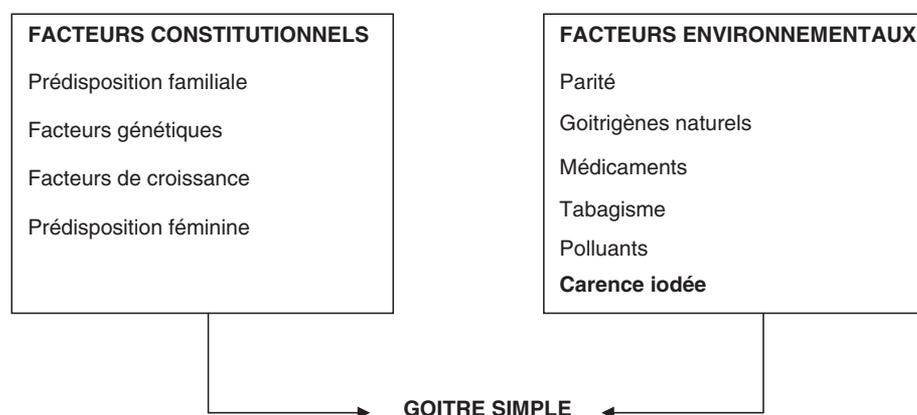


Fig. 8.2. – Facteurs pathogéniques des goitres.

génération de l' H_2O_2 (Th Ox₂), d'un gène *MNG1* intervenant dans les goitres multinodulaires, mais guère le gène du récepteur de la TSH. En pratique, comme il est habituel dans les maladies fréquentes, multifactorielles, il n'y a pas d'opportunité aux recherches génétiques spécifiques dans les familles de goitre [1, 2].

Le goitre prédomine largement dans le sexe féminin (ratio 5/1 à 9/1), mais seulement à partir de la puberté, ce qui suggère l'intervention de facteurs hormonaux. De fait, le parenchyme thyroïdien possède des récepteurs pour les œstrogènes. De plus, les œstrogènes réduisent l'activité du symporteur de l'iode, contribuent de ce fait à l'appauvrissement en iode de la thyroïde et à la goitrogenèse. Le développement de goitres au cours de la grossesse est sans doute favorisé par l'hyperœstrogénie, mais aussi l'HCG placentaire, la fourniture d'hormones au fœtus, et par la déperdition urinaire en iode. En revanche, la contraception œstroprogestative n'est pas un facteur de goitrogenèse, et on a même évoqué paradoxalement une diminution de volume thyroïdien chez les femmes soumises à cette contraception hormonale [3].

Le volume thyroïdien est corrélé au poids, ce qui souligne l'influence possible de l'hyperinsulinisme, comme facteur de goitrogenèse. De fait les hypertrophies thyroïdiennes sont aussi constatées dans les situations d'insulinorésistance extrême comme au cours du diabète lipoatrophique. L'aromatation des androgènes en œstrogènes au sein du tissu adipeux pourrait aussi constituer un facteur de goitrogenèse.

Traditionnellement la TSH n'est pas impliquée dans la constitution du goitre simple, puisque par définition les concentrations de TSH sont normales dans cette situation. À l'inverse, la présence d'une TSH biologiquement active semble requise puisque jamais les sujets souffrant d'hypopituitarisme antérieur acquis ou congénital ne constituent de goitre. La TSH apparaît comme un facteur non pas constitutif, mais permissif du goitre simple. Cet effet s'exerce directement sur la prolifération des thyrocytes, mais aussi par l'intermédiaire de facteurs de croissance

[2] : IGF-1, *Fibroblast Growth Factor* (FGF), (EGF), *Transforming Growth Factor* (TGFβ).

Cependant le principal facteur influant sur la goitrogenèse est la charge en iode. Une corrélation inverse est établie entre l'importance de l'iodurie et le volume thyroïdien qui s'établit selon une courbe exponentielle [4]. Certes les carences iodées extrêmes sont responsables de carence en hormones thyroïdiennes qui expliquent le défreinage de la TSH et la constitution de goitres. Cependant, même en présence de concentrations normales d'hormones thyroïdiennes et de TSH, l'effet trophique de la TSH se majore en situation de carence iodée : expérimentalement l'augmentation du volume thyroïdien lié à la TSH est différente selon que le régime alimentaire des animaux de laboratoire est riche ou pauvre en iode [5]. Cet effet s'exerce directement par la stimulation de l'adénylcyclase et par l'intermédiaire de facteurs locaux de la croissance épithéliale, comme l'iodolactone, l'iodohexadécanal. Un état de carence iodée même relatif constitue par conséquent un facteur de goitrogenèse (et aussi de son remaniement nodulaire). Cependant le goitre ne disparaît pas dans les populations où l'apport iodé est adéquat.

L'alimentation est source d'apport de différents goitrogènes : goitrine (dans le chou, le rutabaga), thiocyanate (présent dans le manioc, surtout lorsque celui-ci est exposé au soleil). Ces substances interviennent dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes (pénétration de l'iode, organification). La vitamine A possède un effet inhibiteur sur la transcription du gène de la sous-unité α de la TSH, ce qui expliquerait l'effet potentialisant de la carence en vitamine A sur la goitrogenèse en situation de carence iodée. Celle-ci est aussi favorisée par la carence alimentaire en sélénium, ce micronutriment essentiel intervient en particulier dans l'activité des désiodases, et de ce fait sur l'activation de T4 en T3, aussi bien dans la thyroïde qu'en périphérie [2].

Le tabagisme est un facteur majeur de goitrogenèse, potentialisant les effets de la carence iodée [3]. Le tabac

libère des cyanides, détoxifiés dans l'organisme sous forme de thiocyanate. Ces cyanides sont aussi libérés dans l'air ambiant par les combustions industrielles. Les concentrations en thiocyanate constituent un reflet de l'exposition aux déchets industriels, et le rapport iodurie/excrétion urinaire de thiocyanate apparaît comme un marqueur du risque de goitre [6].

Enfin des médicaments (notamment le lithium, la résorcine) développent un effet goitrigène.

Clinique et évaluation

Les goitres simples apparaissent ordinairement à l'adolescence, surtout dans le sexe féminin et dans certaines familles. Ils s'accroissent progressivement et s'organisent en nodules au fil des années et des décennies. Les grossesses, les stress de la vie courante contribuent à leur développement.

Au stade initial, l'hypertrophie thyroïdienne est diffuse et homogène, cliniquement latente, parfois responsable d'une légère déformation cervicale antérieure. Le parenchyme est souple, régulier. Cliniquement on parle de goitre lorsque la surface de chacun des lobes excède celle de la dernière phalange du pouce du sujet examiné. En vue de la surveillance, on peut effectuer la mesure du périmètre cervical (le mètre ruban est placé à hauteur du col d'un chemisier), se référer aussi à la classification de l'OMS (tableau 8-1). Cliniquement, le sujet apparaît euthyroïdien. Une impression de striction cervicale, un peu de nervosité ou de tachycardie ne doivent pas conduire à évoquer nécessairement un syndrome compressif ou une dysthyroïdie.

La normalité du taux de TSH est isolément suffisante pour confirmer l'absence de dysfonction thyroïdienne (une valeur basse orienterait plutôt vers une maladie de Basedow, une valeur élevée vers une thyroïdite lymphocytaire).

TABLEAU 8-1	
Classification des goitres.	
Stade	Critères
0	A : pas de goitre (lobe thyroïdien de surface inférieure à celle du pouce du sujet examiné)
	B : goitre palpable, non visible
1	Goitre visible, cou en légère extension
2	Goitre visible à distance

On peut aussi quantifier en échographie le volume thyroïdien. Lorsque celui-ci est apprécié par la somme du volume des deux lobes, assimilés à une sphère ($v = 4/3 \pi r^3 = 0,52 \times \text{hauteur} \times \text{largeur} \times \text{hauteur}$ en mm), on parle de goitre au-delà de 16 cm³ chez l'adolescent, 18 cm³ chez la femme adulte, 20 cm³ chez l'homme. Le parenchyme apparaît isoéchogène, sensiblement homogène, peu vasculaire (fig. 8-3a et 8-3b). On ne s'étonnera pas de la présence d'un ou parfois quelques nodules, ordinairement de petites dimensions, d'allure banale. Ils seront signalés, et traduisent déjà la propension de l'hypertrophie thyroïdienne à évoluer vers le goitre multinodulaire. Un aspect un peu hypoéchogène du goitre est suggestif d'une infiltration discrète par la thyroïdite, parfois étayée par la présence de titres modestes d'anticorps antithyroperoxydase.

À un stade plus avancé, l'hypertrophie constituée est diffuse, déformant légèrement la région cervicale antérieure (fig. 8-4). Elle est cliniquement à surface irrégulière, vallonnée, ou comporte des nodules perceptibles. On recherche un éventuel retentissement compressif du goitre, des signes cliniques de dysfonction thyroïdienne. On vérifie les aires ganglionnaires (jugulo-carotidiennes, sus-isthmiques, spinales, sus-claviculaires). La vérification du taux de la TSH est indispensable. L'échographie quantifie les dimensions de chacun des lobes, précise les

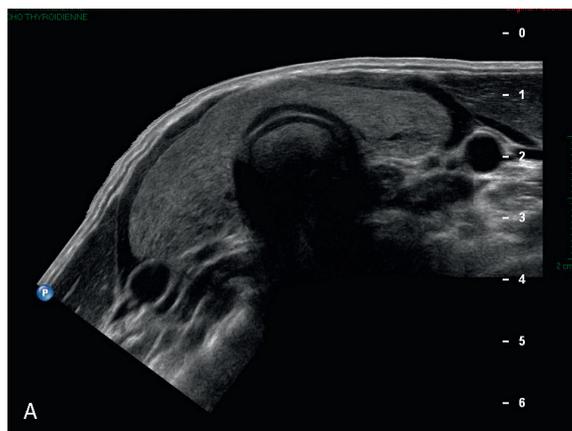


Fig. 8.3a. – Vue panoramique d'un goitre simple homogène.



Fig. 8.3b. – Goitre en coupe transversale avec nodules bénins



Fig. 8.4. – Goitre cervical déformant la région cervicale antérieure.

caractéristiques des différentes formations nodulaires qui bénéficieront éventuellement d'une ponction pour étude cytologique si leurs caractéristiques le justifient : notamment en cas de nodules hypoéchogènes, vasculaires, de plus de 1 cm de diamètre, ou siège de microcalcifications.

C'est à un stade plus avancé de goitre multinodulaire parfois plongeant vers le thorax qu'apparaissent les complications :

1. infection devenue exceptionnelle (la strumite désigne l'inflammation d'un goitre) ;
2. hémorragie : hématocele, parfois révélée par une douleur aiguë, un gonflement localisé ;
3. hyperthyroïdie : annoncée par la baisse de la TSH, puis l'apparition de signes thyrotoxiques notamment cardiaques ;
4. compression des organes de voisinage. Elle se manifeste sous forme de troubles de la déglutition des liquides (suggérant une atteinte de l'ouverture de la bouche de Killian et de la sensibilité pharyngée par une dysfonction récurrentielle, plus tardivement pour les solides lorsque le goitre est plongeant comprimant l'œsophage), de troubles de la phonation (plutôt sous forme d'une voix sourde, fragile, étouffée, que de la classique voix bitonale par irritation récurrentielle), d'une gêne respiratoire (dyspnée inspiratoire bruyante avec cornage lors des mouvements de ventilation forcée), de compression veineuse (turgescence jugulaire, circulation collatérale ou basithoracique, érythrose du visage démasquée par la manœuvre de Pemberton [fig. 8-5] : bras levés collés contre les oreilles durant une minute). Il faut rechercher le caractère plongeant du goitre : mauvaise perception des pôles inférieurs lors de la déglutition le cou en légère extension, matité préthoracique, etc. Certains goîtres retombent « en sonnaile » en avant du plastron sternal ;
5. cancérisation (3 à 5 % des cas). Elle correspond plutôt à la révélation de tumeurs différenciées, longtemps latentes, progressivement révélées. Ce sont parfois des découvertes chirurgicales. Mais le cancer peut se

révéler par une augmentation de volume, une induration localisée, des signes compressifs ou des adénopathies, ou lors de l'évaluation échographique et cytologique du goitre. La symptomatologie peut se manifester de façon dramatiquement explosive au stade de différenciation, ordinairement chez les sujets âgés au-delà de 70 ans, même si cette situation n'est pas à exclure chez le sujet plus jeune, nécessitant une prise en charge urgente.

Quel est l'apport réel des évaluations de goitre multinodulaire ?

1. la normalité de la TSH est suffisante pour vérifier l'absence de dysfonction thyroïdienne. La mesure des concentrations de T3, T4 libres n'est à envisager qu'en cas d'anomalie de la TSH ;
2. le taux de la calcitonine est susceptible d'apprécier une éventuelle différenciation médullaire ;
3. la calcémie permet de vérifier l'absence d'hyperparathyroïdisme primaire associé ;
4. l'échographie contribue à la surveillance du volume du goitre et des nodules, guide les éventuelles ponctions ;
5. la scintigraphie révèle ordinairement une fixation hétérogène, avec un captage de degrés différents au sein des diverses formations nodulaires (fig. 8-6). Elle est plutôt réservée aux situations d'hyperfonctionnement thyroïdien, pour reconnaître les foyers d'hyperfixation, vérifier l'éventuelle accessibilité au traitement radioisotopique. Couplée au thallium, la scintigraphie au technétium permet de détecter des formations éventuellement plus suspectes du fait de leur moindre différenciation fonctionnelle et de leur cellularité accrue (hypofixantes au technétium, captant le thallium) ;
6. la radiographie thoracique de face et de profil est suffisante pour détecter les éventuels prolongements médiastinaux. Un éventuel refoulement trachéal n'a pas la signification plus péjorative des rétrécissements trachéaux par compression bilatérale ;



Fig. 8.5. – Manœuvre de Pemberton.

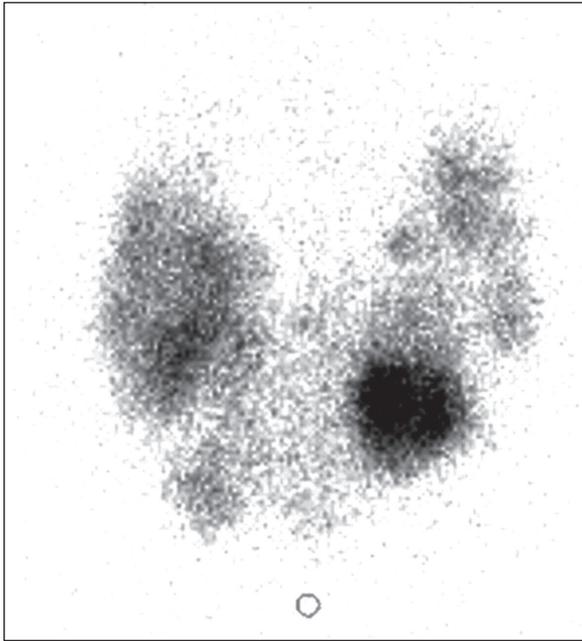


Fig. 8.6. – Aspect scintigraphique d'un goitre multinodulaire.

7. la tomodynamométrie possède une excellente résolution spatiale, susceptible de préciser nettement les caractéristiques des goitres, leur rapport avec les axes vasculaires, trachéaux, œsophagiens, utile pour l'intervention chirurgicale. Elle n'est pas sans danger, si elle comporte l'administration d'agents de contraste radiographique iodés, susceptibles de déclencher un hyperfonctionnement des nodules captants et l'apparition d'une hyperthyroïdie ;

8. l'image par résonance magnétique nucléaire est souvent préférée, à réaliser seulement dans la période préopératoire, pour l'appréciation dans le plan frontal et sagittal de l'extension du prolongement médiastinal, et les rapports viscéraux.

Prise en charge

Possibilités

Surveillance

Elle se justifie du fait de l'habituelle latence des goitres qui ne comportent aucun élément fonctionnellement péjoratif. Elle s'exerce avant tout au plan clinique par l'interrogatoire, la palpation occasionnelle de la loge thyroïdienne, la mesure du périmètre cervical.

Au stade nodulaire, la vérification du taux de la TSH est légitime. L'échographie est souvent excessivement répétée pour les goitres latents, stables. Elle est plutôt à recommander en cas d'évolutivité ou si les caractéristiques de certaines des formations le justifient, sans négliger éventuellement le recours à la ponction pour étude cytologique.

Hormonothérapie frénatrice

Le freinage réduit les taux de TSH, est susceptible d'atténuer l'activité des facteurs de croissance impliqués dans l'hyperplasie thyroïdienne et la prolifération des thyrocytes. À l'inverse, l'hormonothérapie thyroïdienne réduit l'activité du symporteur de l'iode, et contribue à accentuer les déficits iodés intrathyroïdiens (tableau 8-2). Son effet est transitoire. Il faut éviter tout surdosage thérapeutique si l'on veut éviter les désagréments, les risques cardiaques et osseux potentiels des situations de thyrotoxicose subclinique. Son bénéfice apparaît surtout évident en cas d'hypertrophie homogène du sujet jeune; le traitement hormonal est aussi envisageable en prévention des poussées de goitrogénèse à l'occasion des grossesses ; il apparaît en revanche peu efficace au stade de goitre multinodulaire organisé (tableau 8-3).

TABLEAU 8-2

Avantages et inconvénients comparés de la lévothyroxine et de l'iodure dans le traitement précoce des goitres.

	Lévothyroxine	Iodure
Bénéfices	Réduit : – TSH – facteurs de croissance tissulaire dépendant de TSH – prolifération des thyrocytes	Réduit : – sensibilité à TSH Accroît : – iodilipides
Risques	Réduit : – NIS – captage iodé Effets indésirables – inconfort – os – cœur	Dysfonction iodo-induite : – Jod Basedow ? – hypothyroïdie ? Auto-immunité antithyroïdienne ?

TABLEAU 8-3

Efficacité comparée de la lévothyroxine versus iode radioactif dans les goitres multinodulaires de l'adulte.

	Après iode 131	Sous lévothyroxine
Réduction du volume (%)	44	1
Hypothyroïdie (%)	45	0
Tolérance	RAS	Imparfaite

D'après [11] : 57 patients suivis durant 2 ans

Iodothérapie

C'est un traitement traditionnel qui constitue une approche logique dans les pays de carence iodée. Dans l'étude du GRT, son efficacité était analogue à celle de l'hormonothérapie mais on n'a pu démontrer son efficacité dans la prévention des récives à l'arrêt du traitement [7]. Elle peut contribuer à l'accentuation des phénomènes d'auto-immunité. Elle est susceptible de favoriser l'émergence d'hyperthyroïdies surtout au stade de goitre nodulaire comportant des formations fixantes.

Traitement chirurgical

Il faut privilégier la thyroïdectomie quasi totale car les résections partielles sont grevées d'un risque élevé de récives. Elle est à confier à des chirurgiens spécialisés, pour lesquels le risque récurrentiel et/ou parathyroïdien est faible (souvent inférieur à 1 %). Elle est suivie de l'hormonothérapie, d'emblée instituée à posologie substitutive.

Traitement radio-isotopique

Il réduit le volume thyroïdien d'environ 30 %, est susceptible d'obtenir la disparition des signes compressifs, d'améliorer le diamètre trachéal et d'éradiquer les foyers éventuellement hyperfonctionnels [8, 9]. Cet effet est rapide, obtenu en quelques mois. Le risque d'hypothyroïdie tardive est faible, non cumulatif avec le temps (à la différence des constatations effectuées dans la maladie de Basedow), majoré par l'éventuel remaniement auto-immun. La survenue des poussées thyrotoxiques ou de signes compressifs précoce est faible ; de très rares cas d'hyperthyroïdie transitoire liés à l'apparition d'ARTSH stimulant ont été décrits. La mise en œuvre du traitement radio-isotopique nécessite l'exclusion raisonnable de foyers néoplasiques au sein du parenchyme. La dose thérapeutique est ordinairement calculée en fonction de l'affinité du parenchyme pour l'isotope et du poids de la glande. Il est recommandé d'éviter l'administration préalable de TSH recombinante, susceptible de déterminer précocement des poussées d'hyperthyroïdie, de goitrogène préjudiciables ou sévères. L'utilisation d'une

TSH recombinante à libération modifiée est en cours d'évaluation.

Indications

Le choix thérapeutique est fonction du stade de la maladie (fig. 8-7) :

1. au stade initial de goitre homogène du sujet jeune, il est recommandé d'en obtenir l'éradication précoce par l'administration d'hormone thyroïdienne à posologie modérée, amenant la TSH à une valeur proche de la limite inférieure des normes. Des études allemandes, l'enquête du GRT ont démontré que dans ces circonstances les comprimés d'iodure ont une efficacité analogue ; celle de l'association d'hormone thyroïdienne (100 µg) et d'iodure (200 µg) est supérieure [7, 10]. Les comprimés d'iodure ne sont pas actuellement disponibles en France. Il faut encourager à majorer la charge alimentaire en iode (consommation de lait, de produits de la mer, utilisation d'un sel enrichi en iode) ;
2. au stade de goitre organisé en nodules, mais cliniquement asymptomatique à TSH normale, l'hormonothérapie est peu efficace [11], éventuellement simplement susceptible d'éviter l'aggravation du volume thyroïdien. Elle est à envisager avec prudence au-delà de la cinquantaine, où ses risques sont majorés, surtout si existent des formations nodulaires autonomes (mal freinables). La simple surveillance est ordinairement recommandée, pour autant qu'il n'y ait pas d'anomalie morphologiquement suspecte, et si le taux de TSH est normal ;
3. la chirurgie est particulièrement justifiée lorsque la gêne fonctionnelle liée au goitre, la disgrâce esthétique, son risque évolutif propre l'emportent sur les risques potentiels de la chirurgie : cicatrice, atteinte récurrentielle, parathyroïdienne. Elle est particulièrement justifiée chez un sujet en bon état général apparent, lorsqu'apparaissent de petits signes compressifs, une positivité de la manœuvre de Pemberton, un abaissement discret de la TSH. Elle est aussi bien sûr recommandée si existent des zones nodulaires suspectes cliniquement, à l'échographie et la cytologie ;
4. le traitement radio-isotopique est particulièrement préconisé chez les sujets âgés, souffrant d'atteinte

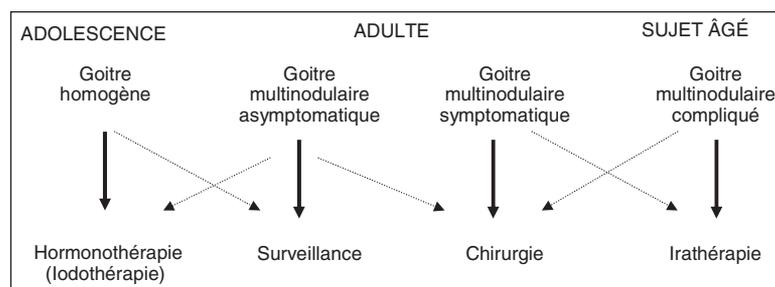


Fig. 8.7. – Choix thérapeutique ou de surveillance au cours des goitres.

cardiaque, de troubles du rythme, sous anticoagulants, même au stade de goitre compressif, pour autant qu'il n'y ait pas d'anomalie morphologiquement suspecte, d'hyperparathyroïdie primaire associée.

Conclusion

À chaque âge du goitre se justifient des évaluations et des prises en charge différentes.

Précocement chez l'adolescent, après exclusion de la maladie de Basedow et des thyroidites lymphocytaires, il est sans doute légitime d'obtenir la réduction médicamenteuse de l'hypertrophie thyroïdienne, particulièrement

dans les familles où se constituent des goitres multinodulaires à problème.

La grande majorité des goitres de l'adulte peuvent, après évaluation fonctionnelle et morphologique, bénéficier de la surveillance.

La chirurgie est particulièrement recommandée lorsque le goitre apparaît symptomatique, lorsque les caractéristiques de certaines formations nodulaires le justifient.

Le traitement radio-isotopique constitue une alternative thérapeutique à la chirurgie, particulièrement chez le sujet âgé, souffrant d'atteinte cardiaque.

Préventivement, on recommande d'enrichir la ration iodée pour l'ensemble des populations, tout particulièrement dans les familles à goitre ou à risque de thyropathie.

RÉFÉRENCES

- 1 HEGEDŰS L, BONNEMA SJ, BENNEDBAEK FN. Management of simple nodular goiter : current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003; 24 : 102-32.
- 2 GUITARD-MORET M, BOURNAUD C. Goitre simple. *EMC Endocrinologie-Nutrition* 2009 : 10-007-A-10
- 3 KNUDSEN N, LAURBERG P, PERRILD H, BÜLOW I, OVESEN L, JØRGENSEN T. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid.* 2002; 12 : 879-88.
- 4 DELANGE F. Les troubles liés à la carence en iode. In : *La Thyroïde*. Paris : Elsevier; 2002. p. 355-64.
- 5 BRAY GA. Increased sensitivity of the thyroid in iodine-depleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin. *J Clin Invest.* 1968; 47 : 1640.
- 6 BRAUER VF, BELOW H, KRAMER A, FÜHRER D, PASCHKE R. The role of thiocyanate in the etiology of goiter in an industrial metropolitan area. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154 : 229-35.
- 7 WÉMEAU JL, ARCHAMBEAUD F, CONTE-DEVOLX B, COUSTY C, DAUMERIE C, Delemer B, et al.; The French Thyroid Research Group. Oral session : A french multicentric prospective randomised evaluation of levothyroxine, potassium iodide, and levothyroxine + potassium iodide in the management of non nodular simple goiters. 307 patients. *European Thyroid Association Annual Meeting : Edimbourg 18-22 octobre 2003.*
- 8 BONNEMA SJ, BERTELSEN H, MORTENSEN J, ANDERSEN PB, KNUDSEN DU, BASTHOLT L, et al. The feasibility of high dose iodine 131 treatment as an alternative to surgery in patients with a very large goiter : effect on thyroid function and size and pulmonary function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84 : 3636-41.
- 9 VELAYOUDOM FL, MARCHANDISE X, NOCAUDIE M, D'HERBOMEZ M, DOCAO C, BAUTERS C, et al. Iode 131 dans le traitement des goitres bénins. *Presse Med.* 2005; 34 : 94-100.
- 10 HINTZE G, KÖBBERLING J. Treatment of iodine deficiency goiter with iodine, levothyroxine or a combination of both. *Thyroidology.* 1992; 4 : 37-40.
- 11 WESCHE MF, TIEL-V BUUL MM, LIPS P, SMITS NJ, WIERSINGA WM. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (3) : 998-1005.

Les carcinomes thyroïdiens épithéliaux de souche folliculaire représentent la très grande majorité des tumeurs thyroïdiennes. Ils se distinguent par fréquence décroissante en carcinomes bien différenciés (papillaires et vésiculaires), peu différenciés et anaplasiques. L'âge avancé, le caractère peu différencié de la tumeur, une maladie invasive sont les trois principaux facteurs de mauvais pronostic. Les cancers médullaires développés à partir des cellules C représentent environ 5 à 8 % des tumeurs thyroïdiennes. On les dépiste par le dosage de la calcitonine et par une enquête rigoureuse dans les familles porteuses d'une prédisposition génétique. Les autres tumeurs malignes (lymphomes, métastases intrathyroïdiennes) sont beaucoup plus rares.

Plus de 80 % des malades atteints de cancer thyroïdien développent des variétés histologiques bien différenciées d'évolution lente que guérit la chirurgie. Une faible minorité présente des formes délétères, responsables de récidives locorégionales ou d'évolution métastatique ganglionnaire, pulmonaire et osseuse. Les malades non guéris peuvent continuer à recevoir des traitements radiométaboliques, être réopérés, et plus récemment être inclus dans des études évaluant des thérapies moléculaires ciblées. La prise en charge des patients atteints de cancers thyroïdiens fait appel à des compétences multiples (chirurgien, radiologue, médecin nucléaire, endocrinologue, etc.). Le médecin généraliste est particulièrement impliqué dans leur reconnaissance, et participe à la surveillance oncologique.

Épidémiologie et étiopathogénie des cancers thyroïdiens [1-3]

L'incidence des cancers thyroïdiens a augmenté au cours des deux dernières décennies, en raison d'une meilleure détection échographique et histopathologique des formes infracliniques. Environ 5000 nouveaux cas de cancers de la thyroïde sont découverts annuellement en France. Ils sont trois fois plus fréquents chez la femme que chez l'homme. Parallèlement, la mortalité liée au cancer thyroïdien reste stable, estimée à 400 décès par an en France. Les cancers de la thyroïde ne sont donc pas si rares mais sont généralement de bon pronostic.

Le seul facteur de risque reconnu est l'exposition aux rayons ionisants notamment chez l'enfant. L'augmentation du risque de cancer existe pour une irradiation de la région cervicale supérieure à 100 mGy, surtout avant l'âge de 15 ans. Les cancers thyroïdiens radio-induits

sont de type papillaire. Après l'explosion de la centrale de Tchernobyl en 1986, il n'a pas été établi en France de surrisque de cancer de la thyroïde lié à l'accident nucléaire. L'augmentation régulière du nombre de cancers thyroïdiens constatée dans la plupart des pays occidentaux est attribuée à une amélioration des pratiques diagnostiques.

L'influence des facteurs environnementaux comme celle des facteurs hormonaux et reproductifs chez la femme reste débattue. La charge en iode dans l'alimentation pourrait avoir un impact sur la distribution des variétés histologiques : la carence en iode semble favoriser la survenue de cancers folliculaires, tandis que les cancers papillaires sont plus fréquents dans les régions à régime alimentaire richement iodé.

En interaction avec d'autres événements oncogéniques, des facteurs génétiques pourraient favoriser la survenue de cancers thyroïdiens. Les gènes candidats en cours d'étude sont impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, les voies de signalisation kinase-dépendante, les voies de réparation de l'ADN, le métabolisme des hormones thyroïdiennes. Les tumeurs thyroïdiennes bénignes et malignes (cancer papillaire) ont été associées à la polyposose adénomateuse familiale (gène APC) et à la maladie de Cowden (gène PTEN). Certains réarrangements somatiques du gène RET (*REarranged during Transfection*) favorisent les cancers papillaires, tandis que les mutations germinales du même gène se traduisent par la constitution de tumeurs endocrines multiples dont le cancer médullaire thyroïdien. Cinq pour cent des cancers papillaires surviennent chez plusieurs membres d'une même famille. Certaines situations suggèrent une coïncidence : patients âgés, goitres multinodulaires, microcarcinomes papillaires. D'autres atteintes familiales revêtent un caractère génétique : âge de survenue précoce, stade évolué du carcinome papillaire, plurifocalité des lésions, transmission verticale des cas.

Cytologie et anatomopathologie thyroïdienne [4, 5]

Cytologie thyroïdienne et prédiction de malignité

Chez le patient euthyroïdien, on recommande d'explorer par cytologie les nodules thyroïdiens tissulaires de plus de 1 cm, si possible au cours d'un examen échographique. Les limites de la lecture cytologique sont l'échantillonnage inadéquat et les tumeurs folliculaires.

Les performances diagnostiques dépendent autant de l'expérience du praticien ponctionneur que de celle du cytologiste interprétant les étalements. Le cancer papillaire peut être reconnu grâce aux anomalies nucléaires caractéristiques. Les erreurs par excès sont rares. En cas de cytologie évoquant une tumeur thyroïdienne folliculaire, le risque de cancer est de l'ordre de 20-30 %. Si l'étude cytologique — qui a concerné un étalement cellulaire de qualité — est rassurante, le risque de méconnaître un cancer est modeste, atteignant seulement 2 % dans certaines séries.

Examen extemporané

L'analyse extemporanée peropératoire peut être prise en défaut et méconnaître la malignité en présence de : cancer vésiculaire à invasion minime, cancer papillaire à variante vésiculaire, goitres plurinodulaires volumineux, microcarcinomes papillaires.

Classification anatomopathologique des cancers thyroïdiens

On utilise la classification des tumeurs de la thyroïde réactualisée en 2004 [5] (tableau 9-1).

Les cancers papillaires représentent plus de 80 % des tumeurs thyroïdiennes. Ils sont en règle générale de très

bon pronostic car d'évolution lente et découverts à un stade précoce. C'est le cas du microcancer papillaire de la thyroïde, défini par une taille de moins de 10 mm, dont les études autopsiques ont révélé qu'il pouvait concerner jusqu'à 36 % des adultes. Macroscopiquement, les carcinomes papillaires se présentent sous la forme de nodule blanchâtre infiltrant ou encapsulé. Histologiquement, ils sont caractérisés par une architecture papillaire et définis par la reconnaissance de cellules tumorales aux noyaux clarifiés, rainurés, présentant des chevauchements, des inclusions (fig. 9-1). Parfois, le diagnostic peut être suggéré en amont de l'examen histopathologique devant des présentations échographiques et cytologiques évocatrices : foyers de microcalcifications au sein d'un nodule hypoéchogène mal délimité, adénopathie kystique, anomalies nucléaires caractéristiques dès l'examen cytologique.

L'âge moyen de survenue du cancer papillaire est de 45 ans. Il est volontiers multifocal, bilatéral, lymphophile et donne des adénopathies cervicales et médiastinales dans 30 à 80 % des cas. La présence d'un envahissement ganglionnaire ne modifie pas la survie globale mais accroît le risque ultérieur de rechute locale. Des métastases pulmonaires sous la forme de miliaires ou de micronodules surviennent dans 5 à 10 % des cas. De nombreux variants du cancer papillaire sont décrits. Les formes histologiques de moins bon pronostic sont les cancers papillaires

TABLEAU 9-1

Tumeurs thyroïdiennes malignes de la thyroïde selon la classification de l'OMS (2004).		
<i>Tumeurs épithéliales</i>	Carcinome vésiculaire	Carcinome vésiculaire à invasion minime Carcinome vésiculaire largement invasif Carcinome vésiculaire à cellules claires Carcinome vésiculaire oncocytaire
	Carcinome papillaire	Microcarcinome papillaire Carcinome papillaire à forme vésiculaire Carcinome papillaire à cellules hautes Carcinome papillaire sclérosant diffus Carcinome papillaire oncocytaire
	Carcinome peu différencié	Carcinome insulaire Carcinome trabéculo-vésiculaire
	Carcinome indifférencié ou anaplasique	
	Carcinome médullaire	Sporadique Familial
	Mixtes, papillo-vésiculaires et médullaires	
	Autres tumeurs épithéliales	Thymome Téatome Carcinome épidermoïde Carcinome muco-épidermoïde
<i>Tumeurs non épithéliales</i>	Lymphomes Sarcomes Paragangliome	
<i>Métastases intrathyroïdiennes</i>	Mélanome Adénocarcinome rénal Adénocarcinome mammaire Adénocarcinome pulmonaire	

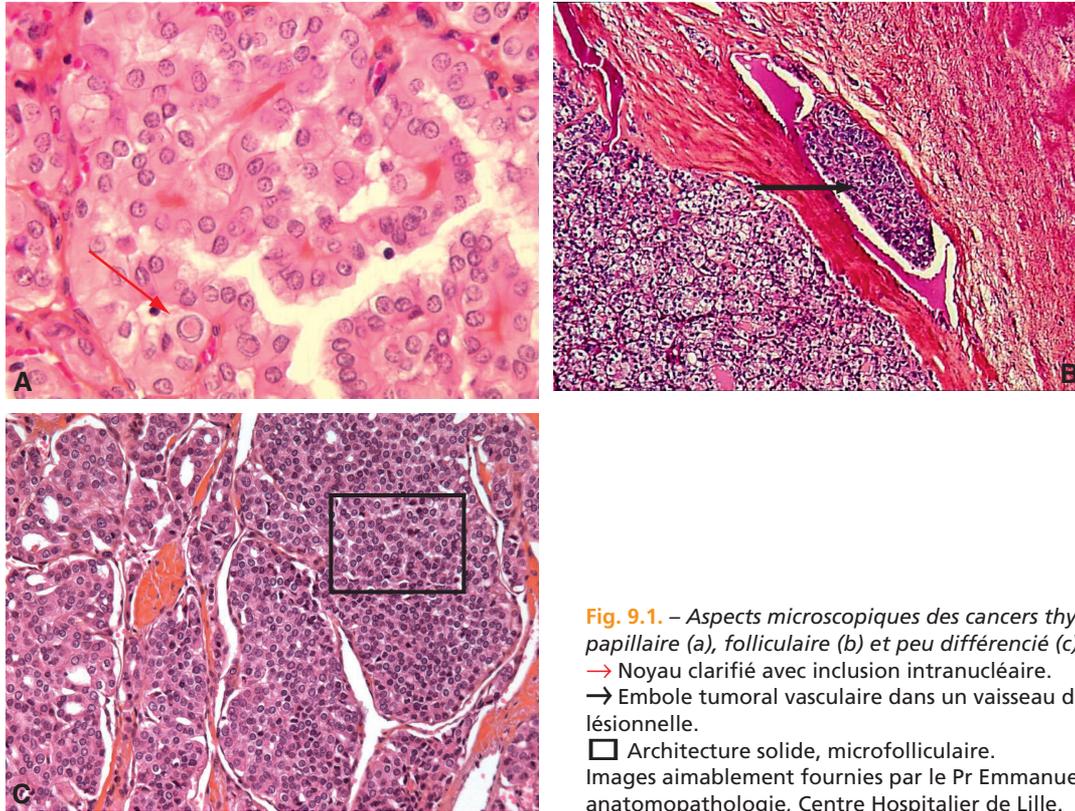


Fig. 9.1. – Aspects microscopiques des cancers thyroïdiens papillaire (a), folliculaire (b) et peu différencié (c).

→ Noyau clarifié avec inclusion intranucléaire.

→ Embole tumoral vasculaire dans un vaisseau de la capsule lésionnelle.

□ Architecture solide, microfolliculaire.

Images aimablement fournies par le Pr Emmanuelle Leteurre, anatomopathologie, Centre Hospitalier de Lille.

oncocytaires, à cellules hautes, et sclérosants diffus plutôt juvéniles.

Les cancers vésiculaires (ou folliculaires, dans la littérature anglo-saxonne) sont responsables de 10 à 15 % des cas de cancers thyroïdiens différenciés. La malignité est affirmée par la présence d'invasion de la capsule tumorale et/ou l'existence d'embolies vasculaires ou lymphatiques. Ces critères ne peuvent être appréciés à l'examen cytologique, d'où les incertitudes dans leur reconnaissance préopératoire. Il est des cas où on ne peut trancher entre carcinome et tumeur bénigne, on parle alors d'adénome vésiculaire « atypique » ou « à pronostic indéterminé ».

Le cancer vésiculaire survient plus tard, vers l'âge de 50 ans en moyenne. Sa diffusion se fait par voie hémato-gène (métastases pulmonaires, osseuses, cérébrales). On distingue le carcinome vésiculaire encapsulé à invasion minime du carcinome vésiculaire franchement invasif de pronostic plus réservé. Les particularités du carcinome vésiculaire oncocyttaire doivent être soulignées : il peut récidiver localement sur le mode ganglionnaire et donner des métastases viscérales, il est inaccessible au traitement radio-isotopique.

Les cancers peu différenciés représentent 5 à 7 % des carcinomes thyroïdiens. Ils sont reconnus comme une entité pathologique à part entière du fait de leur pronostic intermédiaire entre les formes bien différenciées et indifférenciées. Ce groupe comprend notamment les

cancers insulaires et trabéculaires, d'architecture solide, microfolliculaire. Ils sont responsables d'une fréquence élevée de récidives et de métastases (64 %). La mortalité liée aux cancers thyroïdiens peu différenciés est de 34 %.

Les cancers anaplasiques et les lymphomes thyroïdiens seront traités respectivement aux pages 77 et 79.

Facteurs pronostiques des cancers thyroïdiens différenciés et stratification en groupes à risque [6-8]

Les principaux facteurs de mauvais pronostic des cancers thyroïdiens de souche folliculaire sont :

1. l'âge (< 16 ans, > 45 ans) ;
2. la taille tumorale (> 4 cm) ;
3. l'extension extrathyroïdienne, l'envahissement ganglionnaire massif, la présence de métastases ;
4. une histologie défavorable (cancer papillaire à cellules hautes ou sclérosant diffus, cancer vésiculaire largement invasif, cancer peu différencié, cancer oncocyttaire) ;
5. la fixation du fluorodéoxyglucose en tomographie à émission de positons ;
6. une prise en charge inadaptée.

TABLEAU 9-2

Classification TNM des cancers thyroïdiens papillaire, folliculaire et médullaire (UICC, 6 ^e édition).		
T1	≤ 2 cm intrathyroïdien	
T2	> 2 cm et ≤ 4 cm intrathyroïdien	
T3	> 4 cm ou avec extension extrathyroïdienne minime (muscle sternothyroïdien, tissus mous périthyroïdiens)	
T4a	Extension extrathyroïdienne (peau, larynx, trachée, œsophage, nerf récurrent)	
T4b	Extension extrathyroïdienne (aponévrose prévertébrale, vaisseaux médiastinaux, artère carotidienne)	
N1a	Métastase niveau VI (prétrachéaux et paratrachéaux)	
N1b	Autres compartiments (homo ou controlatéral, bilatéral, médiastin supérieur)	
Nx	Évaluation ganglionnaire insuffisante	
M0	Pas de métastase	
M1	Métastase	
Stade	Âge < 45 ans	Âge > 45 ans
I	M0	T1 N0 M0
II	M1	T2 N0 M0
III		T3 N0 M0 ou T1-3 N1a M0
IV		A : T4a ou N1b B : T4b C : M1

On utilise généralement la classification pTNM, établie après l'étude anatomopathologique et définissant quatre stades pronostiques tenant compte du seuil de 45 ans [9] (tableau 9-2).

Dans le consensus français de prise en charge des cancers thyroïdiens, trois niveaux de risque ont été définis [8] :

1. groupe à très faible risque (tumeur de moins de 1 cm, unifocale, absence de ganglions et de métastases (T1 ≤ 1 cm, N0 M0) ;
2. groupe à faible risque (T1 > 1 cm à T2 N0 M0) ;
3. groupe à haut risque (T3-T4 ou N1 ou M1) et histologies défavorables.

Les groupes à très faible risque et à faible risque représentent 70–80 % des cas de cancers thyroïdiens et correspondent globalement aux stades I et II des cancers papillaires et vésiculaires à invasion minime. La survie à 5 ans est de 100 %. Les patients à très faible risque ont une survie identique à celle de la population générale. Même au-delà de 20 ans de suivi, la mortalité liée au cancer thyroïdien dans ce groupe est limitée à 1–2 %. Le suivi prolongé pendant 10 à 30 ans se justifie par la possibilité de rechutes tardives.

Le groupe à haut risque correspond aux stades III et IV, et aux variants histologiques péjoratifs. Ce groupe représente 20 % des cancers thyroïdiens. Le risque de rechute est de 40–60 % et la mortalité spécifique à 10 ans est de 30–60 %.

Prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés papillaires et folliculaires [8, 10, 11]

Mode de découverte

Un cancer thyroïdien peut être suspecté chez un sujet consultant pour un nodule solitaire ou un goitre nodulaire. Certains éléments doivent éveiller l'attention et faire conseiller une exploration cytologique voire d'emblée une intervention :

- examen clinique : nodule solitaire chez un homme, consistance ferme ou indurée, contours irréguliers, caractère douloureux et de croissance rapide du nodule, tuméfaction fixée aux plans profonds, adénopathie(s) homolatérale(s) au nodule, dysphonie par paralysie récurrentielle ;
- examen échographique : nodule hypoéchogène, de forme arrondie (épaissi dans le diamètre antéropostérieur), de contours flous, vascularisation intranodulaire, microcalcifications, adénopathies homolatérales ;
- examen cytologique : suspect ou malin.

De plus en plus, les cancers thyroïdiens sont diagnostiqués chez des sujets asymptomatiques. Il s'agit très souvent de cancers papillaires de petite taille découverts dans la pièce de thyroïdectomie totale pour goitre multinodulaire normo ou hyperfonctionnel.

Évaluation préopératoire

L'évaluation préopératoire comporte un dosage de TSH, de calcémie, une échographie cervicale, un examen de la mobilité des cordes vocales. Le dosage de calcitonine se généralise. Une ponction pour analyse cytologique ou dosage de thyroglobuline dans le liquide de rinçage de l'aiguille est pratiquée devant un nodule thyroïdien suspect ou une adénopathie caractérisée. La précision de l'évaluation préopératoire permettra de guider l'acte chirurgical si le cancer paraît invasif : extension ganglionnaire présumée en échographie, scanner cervical voire endoscopie trachéale ou œsophagienne.

Approche chirurgicale

Les objectifs du traitement chirurgical sont :

1. de réséquer la tumeur et d'explorer les ganglions ;
2. d'assimiler le malade à un groupe pronostique donné selon la classification TNM et les constatations pathologiques ;
3. d'enlever le maximum de tissu thyroïdien pour permettre au traitement radio-ablatif à l'iode 131 d'être efficace.

Lorsque le cancer a été suspecté avant l'intervention (ou en peropératoire à l'étude extemporanée), le traitement chirurgical recommandé est la thyroïdectomie totale, idéalement complétée d'un curage ganglionnaire du compartiment central. Certaines équipes pratiquent également

un prélèvement ganglionnaire des compartiments latéraux, le long des axes jugulo-carotidiens, pour réaliser un curage latéral complet si l'analyse extemporanée indique un envahissement ganglionnaire à ce niveau. La systématisation du curage ganglionnaire est encore discutée.

Si aucun geste ganglionnaire n'a été effectué, il n'est pas utile de réopérer dans le seul but d'évaluer le statut ganglionnaire. Le traitement radio-isotopique à venir et les échographies de surveillance ultérieures vont permettre de s'assurer de l'absence d'adénopathies ou de discuter d'une deuxième cervicotomie si un envahissement ganglionnaire est éventuellement mis en évidence.

De même il n'y a pas lieu de totaliser si la thyroïdectomie a été partielle conduisant à la reconnaissance d'un cancer papillaire de moins de 20 mm, sous réserve de l'intégrité échographique du lobe restant.

Les complications spécifiques de la chirurgie thyroïdienne sont l'hypoparathyroïdie et la paralysie récurrentielle dont le risque est de 1 à 5 %, fonction de l'expérience des équipes chirurgicales et de l'extension tumorale. Une dysphonie et une hypocalcémie transitoires peuvent survenir plus fréquemment.

Traitement radiométabolique

Radio-ablation des reliquats thyroïdiens

Le traitement radiométabolique vient en complément de la thyroïdectomie totale. Il a plusieurs buts : détruire tout tissu thyroïdien résiduel pour octroyer à la thyroglobuline la valeur de marqueur tumoral, traiter d'éventuels foyers tumoraux micro ou macroscopiques, réaliser le bilan d'extension par une cartographie corps entier des éventuels foyers captant l'iode. Il n'est pas recommandé pour des tumeurs à très faible risque de rechute (pT1 < 1 cm N0 M0).

Ce traitement est administré sous la forme d'une gélule d'iode 131 (activité de 30 à 100 mCi = 3,7 GBq) à ingérer en une fois chez un patient en hypothyroïdie clinique (TSH > 30 mUI/L) ou ayant reçu deux injections intramusculaires de TSH recombinante humaine exogène (thyrotropine alfa, *Thyrogen*) à 24 heures d'intervalle. En effet, l'élévation de la TSH augmente le captage sélectif de l'iode par les cellules thyroïdiennes saines et tumorales. L'iode 131 émet alors un rayonnement β qui détruit sur 1 à 2 mm le tissu avoisinant. L'hospitalisation en chambre protégée est nécessaire pendant 3 à 5 jours. Pour ne pas compromettre l'efficacité de l'iode 131, il faudra éviter une contamination par d'autres composants iodés en amont du traitement (amiodarone, agents de contraste iodés, antiseptiques iodés). Le choix des modalités de stimulation de la TSH dépend du centre, de l'état général du malade et du stade du cancer. Pour obtenir une élévation de la TSH endogène à plus de 30 mUI/L, il faut interrompre pendant 3 à 4 semaines la substitution par l'évothyroxine, ce qui implique une période d'hypothyroïdie iatrogène parfois pénible à vivre. L'utilisation de la rhTSH en alternative au sevrage des hormones thyroïdiennes est possible chez les patients à faible risque. Le coût de ce

progrès thérapeutique est à confronter à l'économie des arrêts de travail et au bénéfice en termes de qualité de vie pour le malade.

Une imagerie scintigraphique du corps entier est réalisée 3 à 7 jours après l'ingestion de la gélule d'iode. L'image scintigraphique post-thérapeutique permet de visualiser une fixation cervicale antérieure correspondant au reliquat thyroïdien sain captant l'iode qui sera détruit ultérieurement. L'intensité de la fixation du lit thyroïdien est corrélée au volume du résidu à traiter. Si un reliquat thyroïdien postopératoire est important, plusieurs traitements utilisant des activités faibles (30 mCi) sont parfois nécessaires pour éviter une réaction inflammatoire cervicale excessive.

Dans la grande majorité des cas, la thyroïdectomie totale a été curative. Le traitement radiométabolique permet de vérifier l'absence de fixation anormale de l'iode en dehors du lit thyroïdien et de baser sur le dosage de la thyroglobuline, la surveillance carcinologique.

Les effets indésirables de la radiothérapie métabolique interne sont transitoires et d'intensité modérée : nausées, parotidite, modification du goût, rarement xérostomie, œdème cervical si le reliquat est volumineux. Une hydratation abondante est conseillée, la réaction œdémateuse cervicale répond à une corticothérapie orale courte.

Le traitement radiométabolique est contre-indiqué en cas de grossesse. Le respect des mesures de radioprotection, expliquées au malade, est essentiel. Il doit éviter en particulier le contact de femmes enceintes ou de très jeunes enfants pendant les quelques premiers jours.

Traitement des métastases fixant l'iode 131 [12]

En cas de maladie résiduelle, l'administration de l'iode permet d'une part une cartographie des différentes localisations tumorales avant de préciser ces atteintes par des moyens d'imagerie adaptés (échographie, scanner, radiographies centrées, scintigraphie osseuse, IRM du squelette axial) et, d'autre part, d'indiquer la poursuite du traitement par des doses itératives d'iode 131 si le degré de fixation de l'iode apparaît suffisant (fig. 9-2). Cependant, lorsque ce bilan isotopique décèle une ou plusieurs adénopathies cervico-médiastinales persistantes, ces dernières doivent faire l'objet d'une exérèse chirurgicale.

Les trois facteurs prédictifs de l'efficacité du traitement isotopique sont l'histologie (79–93 % de fixation de l'iode en cas de tumeurs bien différenciées contre 54 % de fixation en cas de tumeurs peu différenciées), le jeune âge (90 % de fixation des métastases chez des sujets de moins de 40 ans contre 56 % de fixation au-delà de 40 ans), la faible taille des métastases, en particulier pulmonaires.

Les patients peuvent être traités tous les 3–12 mois en fonction de l'intensité de la fixation et du volume de maladie résiduelle à stériliser. Une disparition des foyers de fixation est observée chez 43 % des patients pour une dose totale de 100 à 600 mCi d'iode 131 (22 GBq). Chez les patients répondant au traitement isotopique, le taux de survie à 10 ans est de 92 %.

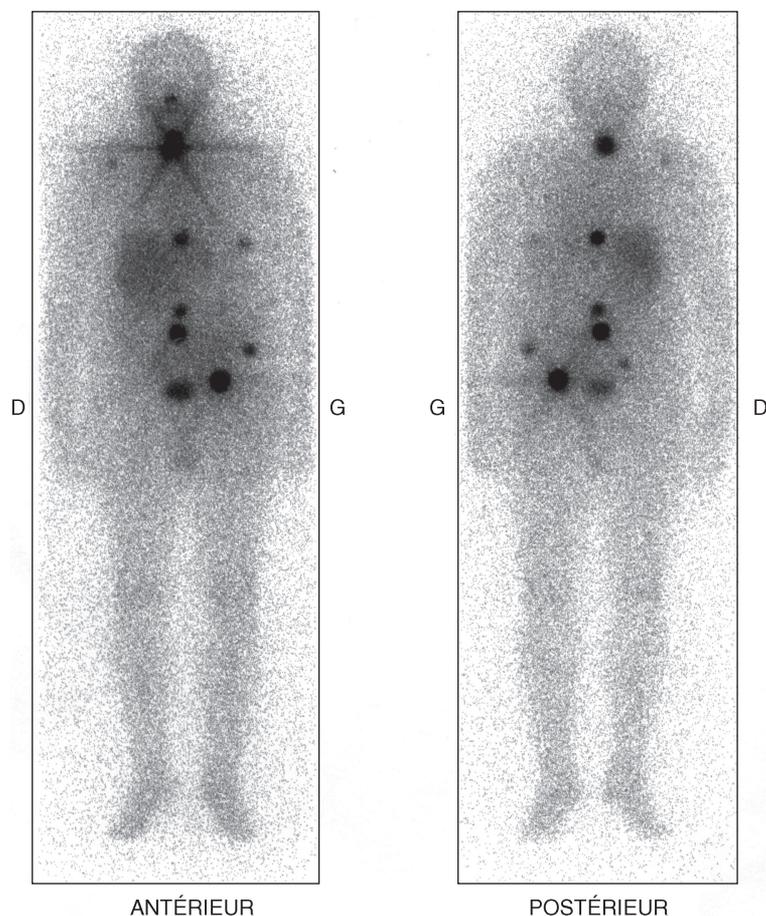


Fig. 9.2. – Scintigraphie toto-corporelle après administration de 3,7 MBq d'iode 131 montrant un résidu cervical et des fixations du squelette évocatrices de métastases osseuses.

Traitement hormonal frénateur

Le cancer thyroïdien différencié est hormonodépendant et sa croissance peut être stimulée par des taux élevés de TSH. Une hormonothérapie thyroïdienne est toujours nécessaire chez les patients opérés d'un cancer de la thyroïde et doit être adaptée aux facteurs pronostiques du cancer, à l'étendue du traitement chirurgical initial, à l'ancienneté du suivi, au terrain cardiaque et au statut osseux du malade.

La lévothyroxine ou L-T4 (*Lévothyrox* ou *L-Thyroxine* en gouttes) est le traitement de référence car sa longue demi-vie assure une stabilité de l'hormonémie. Parfois, la L-T3 de synthèse (*Cynomel*) est utilisée en relais de la L-T4 en fin de schéma du sevrage hormonal pour limiter la durée de l'hypothyroïdie iatrogène.

Les doses de lévothyroxine requises varient entre 1,2 à 2,8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ en fonction de l'âge des patients (les besoins diminuent avec l'âge) et du degré de suppression souhaité de la TSH, d'autant plus basse que le pronostic est défavorable. Au décours de la chirurgie, la TSH doit se situer entre 0,1 et 0,5 mUI/L en cas de cancer de bon pronostic et à une valeur inférieure ou égale à 0,1 mUI/L dans les autres cas. Dans les situations requérant une freination appuyée de la TSH, le dosage des hormones thyroïdiennes libres permet de mieux ajuster la posologie de lévothyroxine. La T4 libre doit être à la limite supérieure de la normale et la

T3 libre normale pour éviter d'induire une thyrotoxicose iatrogène. Les valeurs cibles de la TSH seront réajustées, notamment après le contrôle à 6–12 mois qui permet de différencier les malades en rémission à faible risque de rechute (objectif de TSH entre 0,3–2 mUI/L) et à fort risque de récurrence (objectif de TSH entre 0,1–0,5 mUI/L), des malades non guéris (objectif de TSH < 0,1 mUI/L).

Modalités de surveillance après le traitement initial

Examen clinique

On réalise une palpation attentive du cou pour dépister une récurrence dans la loge de thyroïdectomie ou la présence d'adénopathies cervicales. La tolérance du traitement hormonal frénateur, la fonction cardiaque et l'état osseux sont également appréciés. Un traitement β -bloqueur ou à tropisme osseux peut s'avérer utile.

Examens biologiques

La surveillance biologique repose tous les 6 à 12 mois sur la mesure de la TSH, de la thyroglobuline. La présence d'anticorps antithyroglobuline constitue une source d'interférence, minorant les taux circulants de thyroglobuline.

Après thyroïdectomie totale et radio-ablation à l'iode 131, la thyroglobuline doit devenir indétectable. L'élévation de la TSH obtenue par sevrage du traitement hormonal ou par stimulation exogène (TSH recombinante) permet d'améliorer la détection de la thyroglobuline. Une maladie résiduelle doit être suspectée pour un taux de l'ordre de 1 ng/mL. Quand le taux de thyroglobuline est élevé, on tient compte de sa tendance évolutive et de la différenciation tumorale pour présumer du site de progression de la maladie et organiser la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Échographie cervicale

L'échographie cervicale permet le repérage des rechutes dans le lit de thyroïdectomie et des ganglions pathologiques. Elle guide la ponction des images suspectes qui permettra d'apporter la preuve cytologique ou biologique d'une maladie persistante (examen des étalements, dosage de thyroglobuline *in situ*).

Schéma de surveillance

La surveillance, maintenue à vie, sera progressivement espacée. Elle est à moduler pour chaque malade selon le pronostic. Le schéma de surveillance issu du consensus français sur la prise en charge des cancers thyroïdiens est rapporté ci-après (fig. 9-3) [8].

Prise en charge des cancers thyroïdiens de souche folliculaires évolutifs ou en récurrence

(Cf. page 81)

Prise en charge des cancers thyroïdiens anaplasiques [13]

Les cancers anaplasiques représentent environ 2 % des cancers de la thyroïde et leur incidence annuelle est de l'ordre de 2 par million d'habitants. Le pic de fréquence des cancers anaplasiques est observé vers la 6^e et la 7^e décennie avec un rapport homme/femme proche de 1 à 1,5.

La plupart des cancers anaplasiques proviennent de la dédifférenciation d'un cancer thyroïdien de souche folliculaire méconnu chez des patients porteurs d'anciens goitres. Le diagnostic est suggéré par l'étude cytologique et affirmé par la biopsie chirurgicale. Trois aspects histologiques sont décrits : tumeur à cellules géantes polygonales, à cellules fusiformes ou à cellules squameuses. Ces formes ont la même valeur pronostique péjorative, elles peuvent coexister, donnant un aspect pléiomorphe. Les remaniements kystiques et hémorragiques sont fréquents, ainsi que la nécrose tumorale qui peut concerner de larges secteurs. L'invasion touche le tissu périthyroïdien, les organes adjacents à la thyroïde et les structures médianes du cou.

Il s'agit de tumeurs de très mauvais pronostic, caractérisées par une évolution locorégionale et métastatique extrêmement rapide. Ces cancers très peu différenciés ne sont pas capables de produire la thyroglobuline, ne captent pas l'iode radioactif et ne répondent pas au traitement freinateur par l'hormone thyroïdienne. Entre 20 et 50 % des patients présentent une maladie métastatique lorsqu'est établi le diagnostic. Cependant, quel que soit le degré d'extension, un cancer anaplasique sera d'emblée classé en grade T4 et en stade IV en raison de cette particulière agressivité tumorale (tableau 9-3). Le pronostic

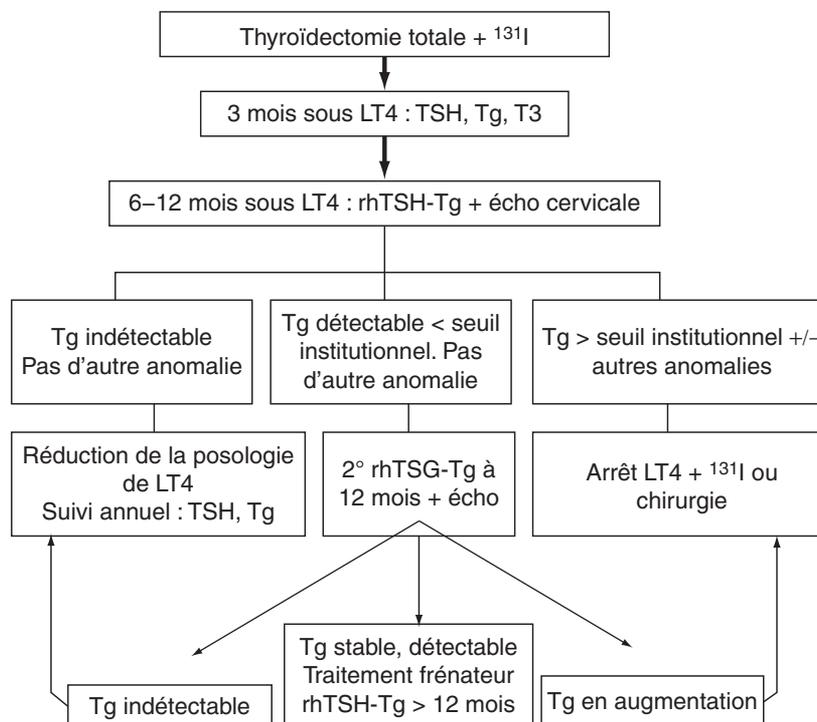


Fig. 9.3. – Schéma de surveillance proposé par le consensus français de prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés (2007).

TABLEAU 9-3

Classification TNM des cancers thyroïdiens anaplasiques ou indifférenciés (UICC, 6 ^e édition) [9].	
T4a	Tumeur intrathyroïdienne
T4b	Tumeur extrathyroïdienne
N1a	Envahissement niveau VI
N1b	Autres compartiments
Stade	IV A : T4a M0 B : T4b M0 C : M1

des cancers anaplasiques reste sombre. Le taux de mortalité à 1 an est de 80 %. La survie moyenne des patients atteints de ces cancers varie de 4 à 9 mois.

Présentation clinique et évaluation morphologique

Le cancer anaplasique se manifeste typiquement par l'apparition en quelques semaines d'une masse cervicale ou par la transformation rapide d'un goitre ancien (fig. 9-4).

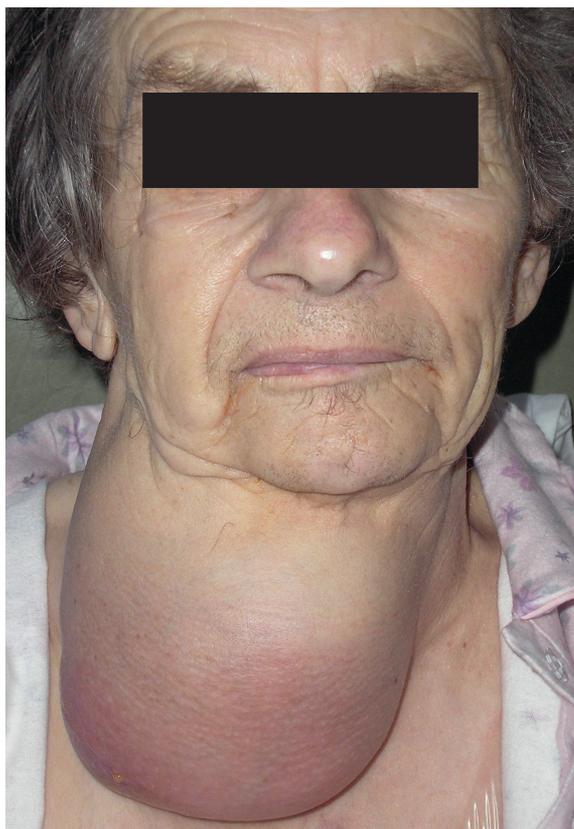


Fig. 9.4. – Goitre tumoral correspondant à un carcinome anaplasique de la thyroïde.

Le retentissement compressif est au souvent au premier plan : enrouement de la voix, dysphagie d'aggravation progressive, toux productive, dyspnée inspiratoire et corrage. Des signes inflammatoires et une altération de l'état général sont des signes de gravité. La palpation du cou indique l'origine thyroïdienne de la tuméfaction, indurée, parfois douloureuse, adhérente aux plans musculaires et viscéraux. Elle peut individualiser des masses ganglionnaires latéro-cervicales prolongeant le goitre tumoral.

L'échographie cervicale met en évidence une volumineuse lésion d'origine thyroïdienne mal limitée et envahissant les tissus extrathyroïdiens. L'échostructure est le plus souvent hétérogène, à prédominance hypoéchogène, parfois calcifiée en cas de goitre préexistant. La vascularisation est variable selon l'étendue des plages de nécrose tumorale. L'échographie permet de guider la ponction cytologique ou le prélèvement biopsique dans des zones tissulaires non nécrotiques. Le scanner ou l'IRM cervicaux et les examens endoscopiques permettent de préciser l'extension cervicale au larynx, à l'œsophage, aux vaisseaux, aux tissus mous. Le bilan d'extension pourra comprendre la scintigraphie au TEP-FDG, la scintigraphie osseuse, le scanner thoracique et éventuellement le scanner abdominal et cérébral.

Prise en charge des cancers anaplasiques

Incidentalomes anaplasiques

Ils correspondent à la découverte anatomopathologique fortuite d'un cancer anaplasique intrathyroïdien, encore asymptomatique. Il peut s'agir aussi de la description histologique d'un foyer limité de carcinome anaplasique au sein d'un carcinome papillaire ou vésiculaire avec secteurs dédifférenciés. Un bilan d'extension complet et la mise en place d'un suivi sont indispensables. Même si la résection chirurgicale est complète et si la maladie paraît localisée, un traitement complémentaire par radiochimiothérapie doit être discuté au cas par cas car le risque de rechute locorégionale et de métastases viscérales est majeur.

Place de la chirurgie

La chirurgie thyroïdienne améliore la survie dans les maladies intrathyroïdiennes. Son bénéfice sur la survie est plus discuté en cas de maladie cervicale d'emblée inextirpable ou en présence de métastases inaugurales. Certains auteurs proposent de reconsidérer l'opérabilité des malades après un traitement néoadjuvant par radiothérapie cervicale et chimiothérapie.

L'envahissement locorégional et la compression viscérale sont au cœur des difficultés thérapeutiques lors de la prise en charge palliative. Si les conditions anatomiques ne permettent pas la mise en place d'endoprothèse trachéale ou œsophagienne, l'éventualité d'une trachéotomie ou d'une alimentation par gastrostomie doit être soulevée en tenant compte des conséquences sur la qualité de vie du malade.

Radio-chimiothérapie et traitements combinés

La chimiothérapie tient une place importante du fait d'une présentation métastatique de la maladie au moment du diagnostic dans 20 à 50 % des cas. La molécule de référence reste la doxorubicine. Utilisée seule, elle donne des taux de réponse modestes de l'ordre de 22 %, très légèrement améliorés par l'association au cisplatine ou à la bléomycine. Comparé à la doxorubicine, le paclitaxel évalué dans un seul essai clinique a montré un taux de réponse précoce élevé mais ces réponses étaient en revanche de courte durée.

La radiothérapie cervicale externe est proposée assez constamment : en néoadjuvant pour réduire le volume tumoral avant une éventuelle intervention thyroïdienne, en postopératoire à titre adjuvant si la chirurgie a été complète ou pour contrôler les résidus tumoraux dans le cas contraire, soit encore dans le cadre d'une prise en charge palliative pour soulager la dyspnée et la dysphagie.

Il n'existe pas de plan de traitement standardisé ; dans le schéma conventionnel, les doses utilisées varient entre 30 et 60 Gy. Toutefois, une irradiation hyperfractionnée et accélérée semble plus efficace : on administre alors 1,25 à 1,6 Gy deux fois par jour pour un total de 40 à 46 Gy sur la région cervicale et le médiastin supérieur, une surimpression du volume tumoral est réalisée. L'hyperfractionnement permet d'augmenter la dose totale irradiée sur la tumeur au prix d'une toxicité cutanée et muqueuse moindre.

La prise en charge d'un patient atteint de cancer anaplasique est une urgence. Les traitements combinant chimiothérapie et radiothérapie cervicale autorisent un meilleur contrôle tumoral local même si la survie n'en paraît que peu améliorée.

Prise en charge des lymphomes thyroïdiens [14]

Ils représentent 2 à 3 % des tumeurs thyroïdiennes. Il peut s'agir d'un lymphome primitif de la thyroïde ou d'une localisation thyroïdienne d'un lymphome généralisé.

Ils surviennent chez des sujets âgés (âge moyen 70 ans). Le lymphome peut se présenter comme une tuméfaction rapidement diffuse, sensible, évolutive, douloureuse, très hypoéchogène et hypervasculaire au sein d'un parenchyme thyroïdien remanié par une thyroïdite chronique marquée. Le diagnostic suggéré par la ponction cytologique doit être confirmé par un prélèvement biopsique qui permet l'étude de la population lymphoïde.

Le traitement dépend des critères histopronostiques du lymphome, de son degré d'extension, de l'état général du patient et fait appel à une chimiothérapie orale ou systémique, une irradiation cervicale. Certains cas de lymphome localisés ont pu être guéris par la chirurgie mais le traitement chirurgical n'est pas la règle.

Prise en charge des cancers thyroïdiens médullaires [15, 16]

Les cancers médullaires de la thyroïde représentent 5 à 8 % des cancers thyroïdiens. Ils sont développés à partir de cellules parafolliculaires (ou cellules C), qui ont la capacité de sécréter la calcitonine.

Le cancer médullaire se présente comme une tumeur de taille variable, localisée à la jonction des tiers supérieur et moyen des lobes thyroïdiens, en raison de la distribution topographique des cellules C. Les cellules sont rondes ou polyédriques, le stroma tumoral comporte de la substance hyaline et amyloïde. La recherche d'une immunoréactivité pour la calcitonine et l'antigène carcino-embryonnaire permet d'étayer le diagnostic. Une hyperplasie des cellules C peut correspondre à un état pré-tumoral dans les formes sporadiques et familiales mais se rencontre également dans diverses situations bénignes. C'est un cancer qui diffuse à la fois par voie sanguine (métastases osseuses, pulmonaires, hépatiques) et lymphatique (adénopathies cervico-médiastinales). La survie globale à 5 ans et à 10 ans est respectivement de 83 et 65 % [2], mais dépend essentiellement de l'âge et du stade de la maladie au diagnostic. La survie à 10 ans est d'environ 90 % en cas de maladie localisée à la région cervicale et diminue à 40 % en situation métastatique.

Circonstances du diagnostic

Le mode de présentation peut être un nodule thyroïdien unique, bien limité ou invasif, très souvent hypoéchogène. Le diagnostic des cancers médullaires est possible par le dosage systématique de la calcitonine dans le bilan initial de nodules thyroïdiens significatifs, lors de dépistage des sujets génétiquement à risque ou à l'occasion du bilan préopératoire des goitres.

Dans près de la moitié des cas, une extension ganglionnaire locorégionale est présente au moment du diagnostic. La révélation du cancer médullaire thyroïdien par un syndrome sécrétoire est plus rare et peut associer des diarrhées motrices, des manifestations vasomotrices, un syndrome de Cushing liés à la production de calcitonine, sérotonine, VIP, ACTH (hormone corticotrope), etc. Il s'agit alors en général de formes métastatiques évoluées.

Examens complémentaires

Le diagnostic peut être suggéré par l'examen cytologique du produit de ponction du nodule tumoral et par le dosage de la calcitonine sérique réalisé en base et après stimulation par la pentagastrine. La calcitonine sérique est un marqueur biologique sensible et assez spécifique du cancer médullaire de la thyroïde, dont le taux est corrélé au volume tumoral. Une augmentation modérée du taux de calcitonine s'observe aussi dans l'hyperplasie bénigne des cellules C, notamment chez les fumeurs. Les autres situations à l'origine de faux positifs sont l'insuffisance rénale, l'hypergastrinémie, l'existence

d'une auto-immunité antithyroïdienne, la présence d'une tumeur endocrine extrathyroïdienne. L'ACE est un marqueur moins fiable car moins spécifique mais pourrait rendre compte de formes tumorales moins bien différenciées de cancers médullaires.

Le bilan d'extension comprend une échographie cervicale, un scanner thoracique et abdominal. La recherche d'une hyperparathyroïdie ou d'un phéochromocytome repose sur les dosages de calcémie, de phosphorémie, de parathormone, de catécholamines et de méthanéphrines sériques et urinaires.

Dépistage des formes familiales

La présentation des cancers médullaires est sporadique (75 %) ou familiale, génétiquement déterminée (25 %) et transmise sur le mode dominant autosomique. Ces formes familiales sont liées à des mutations germinales du proto-oncogène *RET* donnant lieu à trois types d'association syndromique, mais l'expression des atteintes et l'âge de leur survenue est variable au sein d'une même famille (tableau 9-4).

1. cancer médullaire thyroïdien familial (F-CMT) : le cancer médullaire thyroïdien est isolé, et apparaît plutôt à l'âge adulte ;
2. néoplasie endocrinienne multiple de type 2a : association d'un cancer médullaire de la thyroïde qui apparaît en général à l'adolescence, d'un phéochromocytome et éventuellement d'une hyperparathyroïdie ;
3. néoplasie endocrinienne multiple de type 2b : association d'un cancer médullaire de la thyroïde apparaissant dans la petite enfance, d'une neuromatose cutanéomuqueuse, d'une dysmorphie marfanoïde et éventuellement d'un phéochromocytome sans hyperparathyroïdie.

Dans les formes transmissibles, l'oncogène en cause est le gène *RET*, composé de 21 exons, situé sur le bras long du chromosome X. Ce gène code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine-kinase impliqué dans la croissance et dans la différenciation cellulaires. Certaines mutations touchant ce récepteur dans sa partie extracellulaire ou intracellulaire peuvent affecter son fonctionnement en l'activant de manière permanente.

En pratique, on propose aux malades atteints de cancer médullaire une analyse génétique réalisée à partir

d'un prélèvement sanguin. La technique utilisée est un séquençage direct des 9 exons d'intérêt où les principales mutations ont été décrites. L'identification des sujets génétiquement à risque de développer la maladie permet de proposer un traitement chirurgical thyroïdien prophylactique ou précoce et un examen biologique annuel de dépistage du phéochromocytome et de l'hyperparathyroïdie primaire. Les corrélations entre le génotype et le phénotype permettent également d'adapter la surveillance et les propositions thérapeutiques à la sévérité de la mutation caractérisée dans chaque famille.

Traitement chirurgical initial

En cas de NEM 2 avec atteinte lésionnelle thyroïdienne et surrénalienne, la prise en charge chirurgicale du phéochromocytome doit précéder celle de la tumeur thyroïdienne.

La chirurgie du cancer médullaire de la thyroïde doit faire appel à un praticien expérimenté : seul un geste chirurgical adéquat, suffisamment précoce et étendu, peut prétendre apporter la guérison lorsque la maladie est encore localisée. Ce traitement chirurgical consiste en une thyroïdectomie totale associée à un curage ganglionnaire en raison de la grande lymphophilie de ce cancer. Le curage doit intéresser le compartiment central du cou, les aires ganglionnaires latérales (homolatérales au côté de la tumeur) voire bilatérales selon le contexte génétique et l'extension ganglionnaire suspectée en préopératoire.

En situation métastatique ou en présence d'une masse tumorale ganglionnaire initiale importante touchant notamment le médiastin, les chances de guérison après chirurgie sont faibles ou nulles. L'objectif du traitement chirurgical est alors de réduire le volume tumoral cervical, de limiter son retentissement sur les voies respiratoires, digestives et les structures vasculaires, d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie cervicale ou d'une autre approche thérapeutique par voie générale. L'intérêt des curages ganglionnaires extensifs est à mettre en balance avec le risque accru des morbidités post-chirurgicales lorsque la maladie ganglionnaire est avancée : dévascularisations parathyroïdiennes et lésions des nerfs récurrents et laryngés supérieurs.

TABLEAU 9-4

Phénotypes associés aux cancers médullaires familiaux par mutation du gène <i>RET</i> .			
Phénotypes	Fréquence (% des NEM 2)	Pathologies	Pénétrance (%)
NEM 2a ou syndrome de Sipple	60	Cancer médullaire	> 95
		Phéochromocytome	20-50
		Hyperparathyroïdie primaire	20-35
NEM 2b ou syndrome de Gorlin	5	Cancer médullaire	100
		Phéochromocytome	50
		Dysmorphie, neuromatose	
F-CMT	35 %	Cancer médullaire	100

Les patients génétiquement prédisposés peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical préventif du cancer médullaire car la pénétrance de cette atteinte est complète au cours de la vie. L'expressivité étant variable selon les mutations concernées, l'étendue du geste chirurgical et l'âge (< 1 an, 5–10 ans, adolescence, âge adulte) où la thyroïdectomie doit intervenir dépendront à la fois de la sévérité de la mutation, de la valeur de la calcitonine mesurée chez le sujet et de l'histoire naturelle de la maladie chez les proposants affectés de la famille.

Surveillance

Elle repose sur la palpation cervicale, l'échographie cervicale, la mesure de la calcitonine tous les 6 mois éventuellement associées au dosage de l'ACE. Un taux de calcitonine indétectable est en faveur de la rémission. En l'absence de maladie résiduelle, la surveillance est progressivement espacée.

Prise en charge des cancers médullaire évolutifs ou en récurrence

(cf. infra)

Prise en charge des cancers thyroïdiens de souche folliculaire et des cancers médullaires évolutifs ou en récurrence

Facteurs pronostiques de survenue de récurrence ou de métastases [12, 17-19]

Chez les patients pris en charge pour un cancer de la thyroïde de souche folliculaire, le risque d'envahissement ganglionnaire cervical est de l'ordre de 20 à 40 % et le risque d'extension métastatique est de 10–15 %. Ces métastases sont présentes lors du diagnostic dans la moitié des cas. Elles sont responsables de la plupart des décès liés aux cancers thyroïdiens. Pour les patients atteints de cancer médullaire, l'envahissement ganglionnaire est présent dans près de 50 % des cas et le risque de métastases à distance varie entre 7 à 23 % selon les séries.

Les facteurs favorisant la survenue des métastases sont l'âge supérieur à 45 ans, la taille ou l'extension tumorale locale et le caractère moins bien différencié de l'histologie tumorale. Pour les cancers papillaires et médullaires qui essaient préférentiellement par voie lymphatique, une thyroïdectomie totale et la pratique d'un curage ganglionnaire diminuent le risque de reprise évolutive locale. En corollaire, la présence d'adénopathies au curage ganglionnaire inaugural augmente le risque de rechute locorégionale ou de non-guérison ultérieure. Pour les cancers vésiculaires moyennement ou peu différenciés, les métastases surviennent plus fréquemment en cas de rupture capsulaire tumorale franche et d'embolies vasculaires nombreux.

Suivi des patients métastatiques

Une surveillance clinique, biologique et morphologique réalisée tous les 3 à 6 mois selon le cas permet d'estimer la progression tumorale, de repérer les foyers néoplasiques, d'évaluer le retentissement clinique et les risques de complications liées aux métastases, de décider des modalités de traitement.

Dans le cancer thyroïdien folliculaire bien différencié, les métastases sont principalement ganglionnaires, pulmonaires, osseuses. Les localisations cutanées et cérébrales sont rares. On se base sur l'évolution de la thyroglobuline, la fixation de l'iode 131 sur les scintigraphies post-thérapeutiques, l'échographie cervicale, le scanner corps entier, l'IRM du squelette et la scintigraphie osseuse pour suivre les malades. Lorsque la thyroglobuline est élevée en présence d'une tumeur moins bien différenciée qui ne capte pas ou faiblement l'iode 131, la réalisation d'une tomographie par émission de positrons au FDG (TEP-FDG) permet d'obtenir un diagnostic de localisation dans 90–95 % des cas et de donner une appréciation pronostique (l'évolutivité est plus faible en l'absence de fixation) (fig. 9-5).

Les métastases des cancers médullaires peuvent être ganglionnaires, pulmonaires, hépatiques, osseuses, cutanées, etc. La palpation cervicale attentive, la recherche de diarrhées, de flushs, de douleurs osseuses est complétée par la mesure de la calcitonine, reflet de la masse tumorale. La surveillance morphologique repose sur une échographie cervicale, un scanner cervico-thoraco-abdominal, une scintigraphie osseuse, une IRM hépatique et osseuse si nécessaire. La place de l'imagerie fonctionnelle est débattue malgré sa bonne performance diagnostique. En effet, TEP-FDG et TEP-F DOPA sont des examens onéreux dont les résultats, à l'heure actuelle, ne modifient pas significativement les stratégies thérapeutiques adoptées. Pour un taux de calcitonine inférieur à 100 pg/mL, les

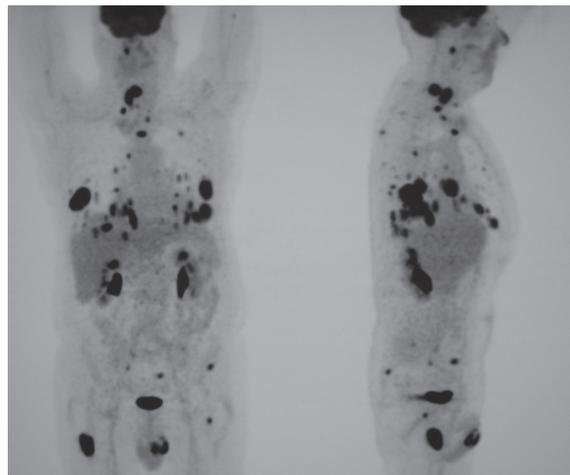


Fig. 9.5. – Localisations secondaires multiples ganglionnaires, pulmonaires et osseuses de cancer thyroïdien peu différencié, visualisées en TEP-FDG.

lésions tumorales résiduelles sont parfois difficilement détectables. Les patients métastatiques avec calcitoninémie très élevée peuvent néanmoins présenter une maladie non symptomatique et d'évolution très lente sans indication de thérapie antitumorale agressive. À l'inverse, le constat d'un doublement de niveaux de calcitonine ou d'ACE à moins de 6 mois d'intervalle indique une maladie en progression et de moins bon pronostic nécessitant une intervention thérapeutique [20].

En tout état de cause, la décision de surveiller ou de traiter doit être prise en discussion pluridisciplinaire et tient compte de nombreux paramètres : l'âge, l'état général, les comorbidités, le type de cancer et la différenciation tumorale, la stadification initiale du cancer et son histoire naturelle, la gêne fonctionnelle, l'existence de douleurs et la qualité de vie, les sites métastatiques à risque de complications, les moyens disponibles pour surveiller, les compétences thérapeutiques locales (radiologie interventionnelle, chirurgie des métastases, etc.), les essais cliniques accessibles.

Modalités thérapeutiques [19, 21, 22]

Chirurgie

Chirurgie des rechutes locales

Les récurrences locorégionales des cancers folliculaires et médullaires peuvent bénéficier d'un nouveau traitement chirurgical avec un risque majoré d'hypoparathyroïdie et de lésion récurrentielle. Pour les cancers folliculaires, la reprise chirurgicale peut être guidée en peropératoire par une sonde de détection isotopique après administration d'une dose traceuse d'iode ou par le repérage tumoral au charbon colloïdal sous échographie.

Chirurgie des métastases à distance

Les métastases pulmonaires sont souvent multiples et donc difficilement curables chirurgicalement. Cependant, si elles sont uniques ou se présentent de manière groupée et en assez petit nombre pour être accessibles à une exérèse carcinologique, une métastectomie par thoracotomie peut être envisagée par un chirurgien spécialisé si preuve est faite d'une maladie peu évolutive, sans alternative thérapeutique.

En cas de métastase osseuse unique, une intervention chirurgicale peut aussi être pratiquée à visée curative. Les autres indications des chirurgies osseuses sont palliatives : chirurgie de réduction tumorale pour optimiser l'effet de l'iode 131, stabilisation vertébrale en prévention ou en traitement de complications neurologiques, chirurgie orthopédique de la hanche, des os longs pour diminuer le risque fracturaire, etc.

Certaines métastases cérébrales peuvent relever d'un traitement chirurgical.

Radiothérapie externe

Elle est utilisée dans un but antalgique ou de contrôle tumoral. L'irradiation cervico-médiastinale est proposée

à la fois dans les cancers folliculaires et médullaires dans certains cas d'évolution tumorale locorégionale symptomatique, non accessibles à un nouveau traitement chirurgical. L'activité délivrée est de l'ordre de 50–60 Gy avec un surdosage sur les résidus tumoraux de 5–10 Gy. Lorsque la calcitonine postopératoire reste élevée après une chirurgie première pour cancer médullaire, une irradiation cervicale adjuvante diminue le taux de rechute cervicale sans influence démontrée sur la survie [22]. À l'exception des cas de cancers peu différenciés ou anaplasiques nécessitant des traitements combinés dont l'urgence est dictée par le syndrome compressif cervical, une reprise chirurgicale en territoire irradié est déconseillée car responsable d'une morbidité postopératoire importante. La radiothérapie externe est également indiquée pour traiter les métastases cérébrales et les métastases osseuses symptomatiques en association avec les biphosphonates.

Radiothérapie métabolique

Les métastases pulmonaires des cancers thyroïdiens de souche folliculaire répondent au traitement radiométabolique à l'iode 131 dans 30 % des cas, surtout chez des sujets jeunes avec un faible volume tumoral. Les métastases osseuses sont également susceptibles de répondre à l'iode radioactif après d'éventuels traitements locorégionaux préalables (chirurgie, radiothérapie, embolisation, cimentoplastie, etc.).

Des techniques de radio-immunothérapie ont été également développées pour le traitement des cancers médullaires métastatiques évolutifs. Elles font appel à la perfusion d'anticorps monoclonaux bispécifiques anti-ACE et anti-DTPA radiomarqués à l'iode 131, permettant une irradiation limitée aux cellules cibles. L'expérience clinique reste encore modeste mais les premiers résultats montrent la possibilité d'une réponse biologique et d'une stabilisation de la maladie chez des patients à faible masse tumorale [23].

Enfin, des isotopes tels que le strontium (*Metastron*) ou le samarium (*Quadramet*) peuvent être utilisés pour le traitement des douleurs liées aux métastases osseuses. Les contre-indications sont l'insuffisance rénale et l'insuffisance médullaire. Un effet antalgique est obtenu dans 70 % des cas pour une réponse durant en moyenne 4–6 mois.

Radiologie interventionnelle

Nous citerons quelques procédures pratiquées en radiologie interventionnelle intéressantes pour leur efficacité antalgique ou parce qu'elles peuvent s'appliquer aux cancers thyroïdiens, hypervasculaires et d'évolution lente :

1. cimentoplastie des lésions osseuses à visée antalgique, de consolidation et de contrôle antitumoral par lyse thermique grâce à l'injection percutanée *in situ* de ciment chirurgical sous contrôle radiologique. Cette technique est formellement contre-indiquée en cas de fragilité du mur postérieur vertébral ou d'épidurite de par le risque de fuite intracanalair du ciment ;

2. chimio-embolisation des métastases hépatiques hyper-vasculaires qui semble plus efficace lorsque l'atteinte hépatique est limitée ;
3. embolisation endovasculaire pour dévasculariser une tumeur soit dans un but antalgique soit en préopératoire pour limiter le risque hémorragique ;
4. radiofréquence des métastases hépatiques, pulmonaires ou osseuses lorsqu'elles sont en nombre limité et de petite taille.

Chimiothérapie

Les résultats de la chimiothérapie classique antimitotique sont décevants dans la prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés folliculaires et médullaires. Les agents thérapeutiques employés en mono ou polychimiothérapie ont été respectivement la doxorubicine, le cisplatine, les taxanes pour les cancers folliculaires et le 5FU, la streptozotocine, la dacarbazine, le cyclophosphamide, la vincristine pour les cancers médullaires. Les études cliniques évaluant ces molécules sont de faible puissance, n'incluant qu'un faible nombre de patients. Les réponses objectives constatées sont médiocres, le plus souvent inférieures à 20 %.

Thérapies bloquant l'angiogenèse et les voies tyrosine-kinase dépendantes [24]

Ces thérapies répondent au concept d'inhibition spécifique des voies d'activation altérées dans la cellule cancéreuse dont celle de l'angiogenèse tumorale. Les cancers thyroïdiens folliculaires et médullaires présentent des caractéristiques qui peuvent justifier d'une telle approche dite ciblée : la richesse de vascularisation des tissus néoplasiques thyroïdiens, un niveau d'expression élevé du VEGF corrélée à une maladie plus agressive, des mutations identifiées d'effecteurs des voies de signalisation intracellulaire impliquées dans la prolifération cellulaire, dans l'apoptose, et dans le développement des cellules endothéliales. Soixante-dix pour cent des cancers papillaires sont ainsi concernés par l'une des anomalies suivantes : réarrangement RET/PTC, réarrangement TRK, mutation ponctuelle de l'oncogène RAS ou de BRAF activant chacune constitutionnellement la voie des MAP-kinases (*Mitogen-Activated Protein*). Les cancers folliculaires sont caractérisés par la présence d'une mutation RAS ou d'un réarrangement PAX8-PPAR (activant également la cascade MAP-kinase), d'où une croissance et une survie cellulaire favorisées. Les cancers médullaires présentent des mutations du gène RET, au niveau germlinal dans les cas familiaux et au niveau somatique dans 40–70 % des cas sporadiques. Ces mutations gain de fonction conduisent à l'auto-activation du récepteur tyrosine-kinase RET, ce qui déclenche là aussi l'activation des MAP-kinases. Si l'on confirme que ces anomalies sont des événements oncogéniques clés, les traitements actifs sur ces voies de signalisation dérégulées pourraient agir sur les mécanismes mêmes de la progression des tumeurs. Partant de ce principe, une analyse

moléculaire du tissu tumoral sera un préalable au choix du traitement.

Trois études de phase II portant sur des thérapies ciblées en prise orale proposées à des patients atteints de cancers thyroïdiens à des stades avancés ont été publiées. Ces traitements appartiennent à la classe thérapeutique des inhibiteurs de tyrosine-kinase.

Le motésanib diphosphate (AMG 706) est une molécule antiangiogénique, inhibant les récepteurs au VEGF, les récepteurs au PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*), et le gène cKIT. Le traitement a été administré par voie orale à 93 patients porteurs de cancers thyroïdiens folliculaires échappant à l'iode 131. Le taux de réponse tumorale objective est de 14 %, une stabilité de la maladie a été observée chez 67 % des patients, dont 35 % pendant plus de 24 semaines [25].

L'axitinib (AG-013736), agent antiangiogénique par son action sélective sur les récepteurs au VEGF de type 1, 2 et 3, permet d'obtenir un taux de réponse objective de 30 % dans une population de 60 patients atteints de cancers folliculaires et médullaires [26].

Le sorafénib (BAY 43-9006, *Nexavar*), un inhibiteur des récepteurs du VEGF et des kinases RAF et RET, a été utilisé chez 30 patients présentant des cancers folliculaires ou médullaires métastatiques progressifs. On a observé 23 % de réponse partielle et 53 % de maladie stabilisée avec une survie sans progression médiane supérieure à 19 mois [27].

Le vandétanib (ZD 6474) inhibant les récepteurs du VEGF, RET et le récepteur de l'EGF a été évalué contre placebo chez des patients porteurs de cancers médullaires métastatiques dans une étude multicentrique internationale. Les résultats obtenus dans le groupe des 30 patients porteurs d'une forme familiale montrent clairement un bénéfice clinique du traitement avec 17 % de réponse objective et 73 % de stabilisation tumorale.

L'essai clinique de phase II évaluant le sunitinib dans le traitement des cancers thyroïdiens localement avancés ou métastatiques de souche folliculaire ou médullaire est mené en France.

Les toxicités sont variables d'une molécule à l'autre. Les principaux effets indésirables observés sont l'asthénie, l'hypothyroïdie, les troubles digestifs (nausées, diarrhée, cholécystite, toxicité hépatique), une érythrodermie douloureuse des extrémités avec hyperkératose, des événements cardiaques qui nécessitent un suivi attentif (hypertension artérielle, troubles du rythme, allongement du QT, toxicité myocardique). La toxicité médullaire est moindre qu'au cours des chimiothérapies classiques.

Ces thérapies ciblées représentent un espoir thérapeutique sérieux pour la petite minorité de patients ayant des cancers thyroïdiens métastatiques en échec des traitements traditionnels. Les conclusions des premières études cliniques concernant ces molécules se résument ainsi : une stabilisation de la maladie chez plus de la moitié des patients progressifs, presque constamment une baisse du marqueur biologique, et des effets indésirables fréquents, parfois limitants, qu'il faudra apprendre à traiter et à prévenir.

- 1 UHRY Z, COLONNA M, REMONTET L, GROSCLAUDE P, CARRE N, COURIS CM, et al. Estimating infra-national and national thyroid cancer incidence in France from cancer registries data and national hospital discharge database. *Eur J Epidemiol.* 2007; 22 (9) : 607-14.
- 2 HUNDAHL SA, FLEMING ID, FREMGEN AM, MENCK HR. A National Cancer Data Base report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see comments]. *Cancer.* 1998 15; 83 (12) : 2638-48.
- 3 COLONNA M, DANZON A, DELAFOSSE P, MITTON N, BARA S, BOUVIER AM, et al. Cancer prevalence in France : Time trend, situation in 2002 and extrapolation to 2012. *Eur J Cancer.* 2008; 44 (1) : 115-22.
- 4 FAQUIN WC. The thyroid gland : recurring problems in histologic and cytologic evaluation. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132 (4) : 622-32.
- 5 DeLELLIS RA LR, HETZ PU, ENG C. WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. Lyon : IARC Press; 2004.
- 6 BRIERLEY JD, PANZARELLA T, TSANG RW, GOSPODAROWICZ MK, O'SULLIVAN B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer.* 1997 15; 79 (12) : 2414-23.
- 7 SHAHA A. Treatment of thyroid cancer based on risk groups. *J Surg Oncol.* 2006 15; 94 (8) : 683-91.
- 8 Conférence de consensus : prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire. *Ann Endocrinol.* 2007; 68 (Suppl. 2) : S53-S94.
- 9 GREENE F, PAGE, DL, FLEMING, ID, FRITZ AG, BALCH CM, HALLER, DG et al., eds. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 6th Ed. New York : Springer Verlag; 2002.
- 10 COOPER DS, DOHERTY GM, HAUGEN BR, KLOOS RT, LEE SL, MANDEL SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006; 16 (2) : 109-42.
- 11 SCHLUMBERGER M, PACINI F, WIERSINGA WM, TOFT A, SMIT JW, SANCHEZ FRANCO F, et al. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma : a European perspective in clinical practice. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151 (5) : 539-48.
- 12 DURANTE C, HADDY N, BAUDIN E, LEBOLLEUX S, HARTL D, TRAVAGLI JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma : benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (8) : 2892-9.
- 13 CHIACCHIO S, LORENZONI A, BONI G, RUBELLO D, ELISEI R, MARIANI G. Anaplastic thyroid cancer : prevalence, diagnosis and treatment. *Minerva Endocrinol.* 2008; 33 (4) : 341-57.
- 14 GREEN LD, MACK L, PASIEKA JL. Anaplastic thyroid cancer and primary thyroid lymphoma : a review of these rare thyroid malignancies. *J Surg Oncol.* 2006; 94 (8) : 725-36.
- 15 FIALKOWSKI EA, MOLEY JF. Current approaches to medullary thyroid carcinoma, sporadic and familial. *J Surg Oncol.* 2006; 94 (8) : 737-47.
- 16 QUAYLE FJ, MOLEY JF. Medullary thyroid carcinoma : including MEN 2A and MEN 2B syndromes. *J Surg Oncol.* 2005; 89 (3) : 122-9.
- 17 GULBEN K, BERBEROGLU U, BOYABATLI M. Prognostic factors for sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2006; 30 (1) : 84-90.
- 18 MICCOLI P, MINUTO MN, UGOLINI C, MOLINARO E, BASOLO F, BERTI P, et al. Clinically unpredictable prognostic factors in the outcome of medullary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2007; 14 (4) : 1099-105.
- 19 STURGEON C, ANGELOS P. Identification and treatment of aggressive thyroid cancers. Part 2 : risk assessment and treatment. *Oncology (Williston Park).* 2006; 20 (4) : 397-404; discussion, 7-8.
- 20 BARBET J, CAMPION L, KRAEBER-BODERE F, CHATAL JF. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (11) : 6077-84.
- 21 MURESAN MM, OLIVIER P, LECLERE J, SIRVEAUX F, BRUNAUD L, KLEIN M, et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2008; 15 (1) : 37-49.
- 22 FERSHT N, VINI L, A'HERN R, HARMER C. The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2001; 11 (12) : 1161-8.
- 23 CHATAL JF, CAMPION L, KRAEBER-BODERE F, BARDET S, VUILLEZ JP, CHARBONNEL B, et al. Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anti-carcinoembryonic-antigen radio-immunotherapy : a collaborative study with the French Endocrine Tumor Group. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (11) : 1705-11.
- 24 NIKIFOROV YE. Thyroid carcinoma : molecular pathways and therapeutic targets. *Mod Pathol.* 2008; 21 Suppl 2 : S37-43.
- 25 SHERMAN SI, WIRTH LJ, DROZ JP, HOFMANN M, BASTHOLT L, MARTINS RG, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2008; 359 (1) : 31-42.
- 26 COHEN EE, ROSEN LS, VOKES EE, KIES MS, FORASTIERE AA, WORDEN FP, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer : results from a phase II study. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (29) : 4708-13.
- 27 GUPTA-ABRAMSON V, TROXEL AB, NELLORE A, PUTTASWAMY K, REDLINGER M, RANSONE K, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (29) : 4714-9.

Sous le terme de thyroïdites, on regroupe des affections thyroïdiennes d'étiologie, de présentation clinique et d'évolution extrêmement variées (encadré 10.1). Les circonstances de découverte sont également très diverses : goitre ou nodule, dysthyroïdies parfois patentes sur le plan clinique ou à l'inverse peu symptomatiques et mises en évidence fortuitement par un dosage biologique, un syndrome infectieux, la surveillance de certaines thérapeutiques. Il est primordial de poser un diagnostic étiologique précis pour permettre une prise en charge thérapeutique adaptée.

Thyroïdite aiguë infectieuse

La thyroïdite aiguë infectieuse est le plus souvent d'origine bactérienne, beaucoup plus exceptionnellement d'origine virale, mycosique ou parasitaire. Il s'agit d'une affection rare, touchant l'enfant et l'adulte jeune et pouvant être favorisée par un contexte d'immunodépression (hémopathies, sida, corticothérapie) ou une cause locale (cancer ORL, fistule développée à partir du sinus piriforme ou d'un vestige du canal thyroïdienne).

Le début est brutal, avec des douleurs cervicales antérieures intenses, un syndrome infectieux, des signes inflammatoires locaux, une masse thyroïdienne douloureuse, généralement unilatérale, parfois fluctuante. Des irradiations otalgiques et une dysphagie exacerbée par la déglutition sont fréquentes. Une dyspnée et une dysphonie sont plus rarement observées.

La biologie met en évidence un syndrome inflammatoire et une hyperleucocytose.

ENCADRÉ 10.1

Classification des thyroïdites

- Thyroïdite aiguë infectieuse
- Thyroïdite subaiguë de De Quervain
- Thyroïdites lymphocytaires auto-immunes
 - Thyroïdite de Hashimoto
 - Thyroïdite lymphocytaire chronique de l'enfant et de l'adolescent
 - Thyroïdite atrophique
 - Thyroïdite silencieuse ou indolore
 - Thyroïdite auto-immune asymptomatique
- Thyroïdite chronique fibreuse de Riedel

L'échographie montre une lésion hétérogène, hypoéchogène, kystique, plus caractéristique à la phase de constitution de l'abcès. À ce stade, la ponction contribue au diagnostic, à la mise en évidence du germe et l'adaptation de l'antibiothérapie.

Non traitée, la thyroïdite aiguë peut se compliquer d'une médiastinite, d'une fistulisation vers les organes creux de voisinage, d'un choc septique.

Le traitement repose sur une antibiothérapie adaptée à l'agent infectieux et à l'antibiogramme. Le drainage chirurgical est parfois nécessaire au stade d'abcès.

Thyroïdite subaiguë de De Quervain

La thyroïdite subaiguë de De Quervain (thyroïdite granulomateuse de De Quervain, thyroïdite de Crile) représente un état inflammatoire de la thyroïde, réactionnel à une infection virale (*Coxsackie* virus, paramyxovirus, échovirus, adénovirus, virus d'Epstein Barr). Une liaison aux groupes tissulaires HLA (*Human Leukocyte Antigen*) B35 (plus rarement B67) qui prédispose aux maladies virales a été établie. La thyroïdite subaiguë prédomine chez la femme de 30 à 50 ans. Elle survient volontiers de façon saisonnière, souvent à la fin du printemps ou en été.

Typiquement 2 à 6 semaines après un épisode infectieux rhinopharyngé parfois passé inaperçu, apparaissent des douleurs cervicales antérieures souvent intenses, irradiant vers les mâchoires, les oreilles, les muscles cervicaux, s'accompagnant volontiers d'une dysphagie. Il existe un contexte fébrile, une asthénie, parfois des signes cliniques modérés de thyrotoxicose. La thyroïde est hypertrophiée de façon diffuse, parfois un peu asymétrique, ferme, et surtout électivement douloureuse, difficilement palpable. L'érythème cervical et les adénopathies sont rares.

Il existe à la phase initiale un syndrome inflammatoire biologique intense et une hyperhormonémie thyroïdienne modérée avec une élévation de la thyroglobuline témoignant de la lyse vésiculaire. Les anticorps antithyroïdiens sont absents, ou présents à des taux non significatifs.

L'échographie révèle une glande hypertrophiée, hypoéchogène, peu vasculaire.

La scintigraphie (iode 123 ou technétium 99m) est blanche (absence de fixation).

À la thyrotoxicose initiale succède habituellement une période d'hypothyroïdie plus ou moins intense et prolongée, puis on assiste au retour à l'euthyroïdie. Quelques cas d'hypothyroïdies définitives sont décrits. Les récurrences sont possibles.

L'évolution se fait spontanément vers la guérison en quelques semaines à quelques mois. Le traitement permet de raccourcir l'évolution et vise à limiter les phénomènes inflammatoires et douloureux : le plus souvent antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens dans les formes d'intensité modérée; le recours au traitement corticoïde (0,5 mg/kg/jour d'équivalent prednisone) est à réserver aux formes sévères ou rebelles. Des β -bloquants sont parfois utiles en cas de thyrotoxicose symptomatique. Une hormonothérapie thyroïdienne substitutive transitoire peut être nécessaire à la phase d'hypothyroïdie.

La thyroïdite subaiguë de De Quervain peut revêtir des aspects trompeurs : nodule thyroïdien isolé plus ou moins douloureux, forme à bascule avec atteinte initiale d'un seul lobe puis secondairement du lobe controlatéral, syndrome inflammatoire général atténué (notamment sous traitement anti-inflammatoire) ou à l'inverse atteinte de l'état général au premier plan (le diagnostic de thyroïdite subaiguë doit être évoqué dans la discussion des fièvres au long cours ou des augmentations de la vitesse de sédimentation globulaire), formes localement évoluées pseudonéoplasiques (à distinguer des authentiques formes aiguës de cancer et notamment des pseudothyroïdites anaplasiques).

Thyroïdites lymphocytaires auto-immunes

Les thyroïdites lymphocytaires auto-immunes concernent diverses entités : thyroïdite de Hashimoto, thyroïdite lymphocytaire chronique de l'adolescent, thyroïdite atrophique notamment à distance des accouchements ou après la ménopause, thyroïdite silencieuse ou indolore surtout dans le post-partum ou le post-abortum, enfin thyroïdite auto-immune asymptomatique qui en est l'expression la plus fréquente.

Toutes ces thyroïdites ont en commun : un terrain familial, une prédisposition génétique (CTLA4, HLA DR3, HLA DR4, HLA DR5, HLA B8), des facteurs favorisants environnementaux, la possibilité d'associations à d'autres maladies auto-immunes systémiques ou spécifiques d'organe particulièrement dans le cadre des polyendocrinopathies auto-immunes, la présence d'un infiltrat inflammatoire constitué de lymphocytes parfois organisés en follicules à centre clair, enfin des taux accrus d'anticorps circulants dirigés contre les antigènes thyroïdiens et en particulier la thyroperoxydase.

Thyroïdite de Hashimoto

Struma lymphomatosa, décrite par Hashimoto en 1912, elle survient le plus souvent chez la femme (sexe ratio 6/1), entre 30 et 60 ans. Elle est définie par la présence d'un goitre liée à un infiltrat lymphoplasmocytaire abondant dont témoigne la présence d'anticorps antithyroïdiens.

Le goitre est caractéristique de la maladie : habituellement de volume moyen, homogène ou modérément bosselé, indolore, très ferme («goitre de suif»), non vasculaire, non compressif. Il existe rarement de petites adénopathies jugulo-carotidiennes. Au stade initial, la fonction thyroïdienne est le plus souvent préservée. Dans 15 % des cas existe une hypothyroïdie modérée. Plus rarement encore, chez 5 % des patients, on peut observer une phase thyrotoxique transitoire, régressant rapidement ou évoluant vers l'hypothyroïdie.

Les dosages hormonaux confirment l'euthyroïdie ou révèlent une hypothyroïdie subclinique. Il peut exister un syndrome inflammatoire biologique d'intensité modérée.

Les anticorps antithyroperoxydase sont caractéristiques de la maladie, présents dans presque 100 % des cas, souvent à des titres très élevés. La présence des anticorps antithyroglobuline est moins constante, dans 80 à 90 % des cas, à des titres moins élevés. On peut rarement mettre en évidence des anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH (stimulants ou bloquants).

La scintigraphie à l'iode 123 ou au technétium 99m n'est pas indispensable au diagnostic : fixation hétérogène, «en damier».

L'échographie révèle une thyroïde hypertrophiée dans son ensemble, globalement hétérogène avec des plages hypoéchogènes plus ou moins bien limitées.

Au fil des années, l'évolution se fait vers l'hypothyroïdie patente et l'atrophie progressive de la glande. Cependant la coïncidence d'un cancer papillaire de la thyroïde (3 à 4 % des cas) ou l'apparition d'un lymphome thyroïdien (1 % des cas) est rare mais possible, justifiant la surveillance morphologique tant que persiste l'hypertrophie thyroïdienne.

Le traitement repose sur l'administration d'hormone thyroïdienne, à dose substitutive. Introduit précocement, au stade d'hypothyroïdie subclinique, il contribue à la régression du volume du goitre. Il n'y a pas à s'étonner de la persistance de titres élevés d'anticorps antithyroïdiens. Chez la femme jeune, il faut garder à l'esprit l'augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes au cours de la grossesse et la nécessité d'augmenter la posologie du traitement dès le diagnostic de grossesse.

Thyroïdite lymphocytaire chronique de l'enfant et de l'adolescent

Elle constitue une variante de la thyroïdite de Hashimoto. Elle se manifeste vers l'âge de 10 à 15 ans, par un goitre diffus et ferme et la présence d'anticorps antithyro-

peroxydase. En échographie, la glande est typiquement hypoéchogène hétérogène. L'euthyroïdie est généralement respectée, et une hypothyroïdie initiale n'est pas nécessairement définitive. Le traitement par hormone thyroïdienne peut permettre la régression du volume du goitre et atténuer les stigmates d'auto-immunité si la TSH est accrue.

Thyroïdite atrophique

C'est la première cause des hypothyroïdies acquises de l'adulte. Elle survient électivement chez la femme après la ménopause, ou à distance des accouchements, mais n'épargne pas l'homme et l'enfant. Elle peut constituer l'évolution ultime d'une thyroïdite de Hashimoto passée initialement inaperçue. L'hypothyroïdie peut être de degré variable et les anticorps antithyroperoxydase sont présents, même si leur titre tend à s'atténuer avec le temps, parallèlement à la réduction de la masse antigénique. L'hormonothérapie thyroïdienne substitutive est indiquée à vie.

Thyroïdite silencieuse ou indolore

Elle survient préférentiellement chez la femme dans le post-partum, a aussi été décrite après des avortements ou de survenue spontanée. Une thyroïdite auto-immune asymptomatique préalable est habituelle. De même l'existence d'autres maladies auto-immunes, particulièrement un diabète de type 1, constitue un facteur favorisant. La prévalence de la thyroïdite du post-partum (TPP) est diversement appréciée selon les études : environ 5 % des femmes seraient concernées mais la symptomatologie clinique est parfois fugace et peu intense, et l'affection peut passer inaperçue. Elle est caractérisée par la survenue quelques semaines après l'accouchement d'une thyrotoxicose modérée et fugace, suivie d'un retour à l'euthyroïdie puis d'une phase d'hypothyroïdie plus ou moins symptomatique et prolongée. Il existe en général un petit goitre homogène et ferme. La présence d'anticorps antithyroperoxydase permet le diagnostic. À la phase de thyrotoxicose, la scintigraphie est blanche (lyse des thyrocytes) et la thyroïde est hypoéchogène. L'évolution peut se faire vers le retour à l'euthyroïdie ou la persistance d'une hypothyroïdie définitive. La récurrence après chaque grossesse est possible.

À la phase de thyrotoxicose, le principal diagnostic différentiel est la maladie de Basedow du post-partum. En faveur de la TPP, on retient la survenue plus rapide après l'accouchement, la discrétion et le caractère fugace de la thyrotoxicose, un petit goitre ferme mais non vasculaire, la présence d'anticorps antithyroperoxydase à des taux élevés, l'absence de fixation de l'iode. À l'inverse, la maladie de Basedow survient plus tardivement dans le post-partum, vers le sixième mois, la symptomatologie d'hyperthyroïdie est souvent plus bruyante, le goitre est vasculaire et

caractéristique en échographie-Doppler, il existe des anticorps antirécepteur de la TSH, la fixation de l'iode est accrue.

Thyroïdite auto-immune asymptomatique

Elle est caractérisée par la présence d'anticorps antithyroïdiens et un aspect hypoéchogène et hétérogène du parenchyme thyroïdien en échographie. Elle prédomine chez la femme. L'évolution vers l'hypothyroïdie est possible et justifie une surveillance annuelle de la TSH. Les sujets atteints de thyroïdite auto-immune asymptomatique sont particulièrement exposés au risque de survenue d'une thyroïdite silencieuse du post-partum ou d'une hypothyroïdie iatrogène, notamment induite par l'iode.

Thyroïdite de Riedel

La thyroïdite chronique de Riedel (thyroïdite sclérosante ou thyroïdite fibreuse invasive) est exceptionnelle. Elle prédomine chez la femme. Sa physiopathologie n'est pas connue. On évoque des phénomènes auto-immuns inflammatoires évoluant vers la fibrose. D'autres manifestations fibreuses sont fréquemment associées : fibrose médiastinale ou rétro-péritonéale, fibrose des glandes salivaires ou lacrymales, cholangite sclérosante, pseudotumeur de l'orbite.

Le motif de consultation est représenté par un goitre rapidement évolutif, de volume variable mais surtout induré, « pierreux », « ligneux », fixé aux plans profonds et superficiels, pouvant devenir compressif. Le diagnostic différentiel est le carcinome anaplasique. Il n'y a pas d'adénopathie. L'euthyroïdie est généralement préservée, mais on peut observer une hypothyroïdie en cas de processus très extensif et de destruction massive des vésicules thyroïdiennes. L'hyperthyroïdie est exceptionnelle.

Il peut exister un syndrome inflammatoire biologique modéré. Les anticorps antithyroïdiens sont parfois présents. En échographie, la thyroïde est hypoéchogène, avec des limites floues, un aspect de « manchon ». L'IRM précise l'extension aux structures de voisinage et vers le médiastin.

La chirurgie est souvent difficile et rarement curative, elle permet de lever les phénomènes compressifs. Les traitements médicaux (corticothérapie, anti-œstrogènes, ciclosporine, anti-TNF- α , [Tumor Necrosis Factor α]) sont imparfaitement évalués et codifiés.

En conclusion, le diagnostic des thyroïdites constitue l'un des plus difficiles de la pathologie thyroïdienne et générale. Les principales caractéristiques cliniques, biologiques, évolutives, thérapeutiques concernant les thyroïdites sont résumées dans le tableau 10-1.

TABLEAU 10-1

Caractéristiques des principales thyroïdites.				
	<i>Thyroïdite aiguë infectieuse</i>	<i>Thyroïdite subaiguë de De Quervain</i>	<i>Thyroïdites lymphocytaires auto-immunes</i>	<i>Thyroïdite de Riedel</i>
Origine	Infectieuse	Inflammatoire, réactionnelle à une infection virale	Auto-immune	Fibrose
Terrain	Enfant Adulte jeune	Femme 30-50 ans	Prédominance féminine ++ À tout âge	Prédominance féminine 30-60 ans
Douleurs	++	++	-	-
Thyroïde	Abcès	Goitre empâté, douloureux	Goitre ferme ou atrophie thyroïdienne	Goitre dur, pierreux
Signes généraux	++	++	-	-
Syndrome inflammatoire	+++	+++	-	-
État hormonal	Euthyroïdie	Euthyroïdie Thyrotoxicose Hypothyroïdie	Euthyroïdie Hypothyroïdie	Euthyroïdie Hypothyroïdie
ATPO et/ou ATG	-	±	+++	-
Échographie/ Doppler	Anéchogène	Hypoéchogène Peu vasculaire	Hétérogène Hypoéchogène Hypervascularisation	Hypoéchogène Limites floues Aspect en « manchon »
Évolution	Guérison sous traitement	Guérison ou récurrence	Hypothyroïdie	Compression cervicale
Traitement	Antibiothérapie Drainage chirurgical	Antalgiques Anti-inflammatoires Glucocorticoïdes	Hormonothérapie au stade d'hypothyroïdie	Chirurgie difficile Traitements médicaux?

POUR EN SAVOIR PLUS

- AMINO N, TADA H, HIDAKA Y. Post partum auto-immune thyroid syndrome : a model of aggravation of auto-immune disease. *Thyroid*. 1999; 9 : 705-13.
- BADENHOOP K, SCHWARTZ P, WALFISH G, DRUMMOND V, USADEL H, BOTTAZZO GF. Susceptibility to thyroid auto-immune disease : molecular analysis of HLA-D region genes identifies new markers for goitrous Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 71 : 1131-7.
- BASARIA S, UDELSMAN R, TEJEDOR-SOJO J, WESTRA WH, KRASNER AS. Anaplastic pseudothyroiditis. *Clin Endocrinol*. 2002; 56 : 553-5.
- BASTENIE PA, NEVE P, BONNYNS M, VANHAELST L, CHAILLY P. Clinical and pathological significance of asymptomatic atrophic thyroiditis. A condition of latent hypothyroidism. *Lancet*. 1967; 1 : 915-9.
- BAUDIN E, BOSQ J, GICQUEL C, SCHLUMBERGER M, PARMENTIER C. Thyroïdite de Riedel. *Presse Med*. 1989; 18 : 825-7.
- DECOULX M, CARDOT-BAUTERS C. Les thyroïdites lymphocytaires. In : Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL, La Thyroïde. 2^e ed. Paris : Elsevier; 2001. p. 374-87.
- DURON F, DUBOSCLARD F, BALLOT E, JOHANET C. Thyroïdites. *Encycl Méd Chir (Elsevier Paris)*, 2004, 10-008-A-40.
- FEW J, THOMPSON NW, ANGELOS P, SIMEONE D, GIORDANO T, REEVE T. Riedel's thyroiditis : treatment with tamoxifen. *Surgery*. 1996; 120 : 993-9.
- GLINOER D. The regulation of thyroid function in pregnancy : pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev*. 1997; 17 : 404-33.
- MULLER AF, DREXAGE HA, BERGHOUT A. Post partum thyroiditis and auto-immune thyroiditis in women of child bearing age : recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev*. 2001; 22 : 605-30.
- PEARCE EL FARWELL AP, BRAVERMAN LE. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003; 348 : 2646-55.
- PERIMENIS P, MARCELLI S, LETEURTRE E, VANTYGHM MC, WÉMEAU JL. Thyroïdite de Riedel : aspects récents. *Presse Med*. 2008; 37 : 1015-21.
- SCHWAEGERLE SM, BAUER TW, ESSELSTYN CB JR. Riedel's thyroiditis. *Am J Clin Pathol*. 1988; 90 : 715-22.
- STAGNARO-GREEN A. Post partum thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004; 18 : 303-16.
- VAIDYA B, KENDALL-TAYLOR P. The genetics of auto-immune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87 : 5385-97.

Décrite en 1846, la maladie de Basedow constitue la cause la plus fréquente et la plus expressive des hyperfonctionnements thyroïdiens. Elle associe typiquement un goitre, une exophtalmie et des signes de thyrotoxicose.

Épidémiologie

Elle prédomine chez la femme, souvent dans un contexte familial de maladie thyroïdienne. Bien qu'elle puisse être observée à tout âge, le pic d'incidence se situe entre 40 et 60 ans [1]. Sa prévalence se situe autour de 2 % de la population féminine. Elle touche moins fréquemment l'homme (prévalence de 0,5 %), l'enfant et le sujet âgé. Elle représente 50 à 80 % des causes d'hyperthyroïdie [2,3].

Physiopathologie

Elle est liée à l'apparition d'immunoglobulines thyroestimulantes produites par les lymphocytes intrathyroïdiens. Elle survient sur un terrain génétique particulier, avec une liaison à l'HLA A1B8 et DR3 chez les Caucasiens [3]. Les ARTSH sont des immunoglobulines G qui stimulent la croissance (responsables d'hyperplasie et d'hypertrophie des thyrocytes) et le fonctionnement de la thyroïde.

Tableau clinique

Formes cliniques

Elle survient volontiers au décours d'un choc émotionnel (deuil, séparation, déménagement, etc.) ou d'un épisode de la vie génitale (puberté, grossesse, ménopause). La maladie de Basedow se caractérise par l'association d'un goitre, de signes de thyrotoxicose auxquels s'associe souvent une atteinte oculaire, parfois d'autres manifestations extrathyroïdiennes : dermopathie, acropachye, etc.

Le goitre est d'apparition récente, typiquement diffus, ferme, indolore, vasculaire (siège d'un thrill et d'un souffle systolique), symétrique ou prédominant légèrement sur un lobe, et isolé sans signes compressifs, sans adénopathies.

Les signes de thyrotoxicose constituent l'expression de l'inflation hormonale. Dans les formes typiques, on observe un amaigrissement rapide contrastant avec une

conservation de l'appétit ou une polyphagie, une asthénie musculaire avec amyotrophie notamment des ceintures et faiblesse musculaire (signes du tabouret). On note également une thermophobie avec hypersudation (la « main basedowienne » est chaude et moite), une élévation thermique discrète, une polydipsie. L'érythisme cardiovasculaire se manifeste par une tachycardie permanente, des palpitations, une discrète augmentation de la pression artérielle systolique. S'y associent une diarrhée ou la disparition d'une constipation ancienne. On constate un tremblement d'attitude, fin, rapide, régulier au niveau des extrémités, auquel s'associe fréquemment une nervosité, une agitation, une instabilité de l'humeur (fig. 11-1).

Dans les formes frustes, la symptomatologie thyrotoxique est dissociée, réduite à quelques signes diversement associés : tachycardie, petit tremblement, thermophobie, sudations, diarrhée, amaigrissement discret, etc.

Certaines formes trompeuses n'orientent pas *a priori* vers un emballement de la production thyroïdienne, mais simulent plutôt une autre pathologie d'organe ou générale :

- certains patients présentent des signes paradoxaux tels qu'une prise de poids avec aménorrhée chez la femme jeune, ou une anorexie chez le sujet âgé ;
- des manifestations musculaires peuvent être au premier plan : amyotrophie quadricipitale, pouvant aller jusqu'au déficit moteur, à différencier de la myasthénie avec laquelle l'association n'est pas rare (10 à 100 fois plus fréquente chez le Basedowien que dans la population générale). Enfin, la pseudoparalysie périodique thyrotoxique, décrite principalement en Extrême-Orient, survient chez l'homme basedowien de plus de 40 ans [4] ; de début brutal, elle se caractérise par des épisodes déficitaires prédominant à la racine des cuisses puis s'étendant au tronc et au cou et coïncidant avec une déplétion potassée aiguë ;
- les manifestations digestives s'expriment sous forme de diarrhée motrice. Certains patients (environ 20 %) présentent une atteinte hépatique d'expression principalement biologique : cholestase plutôt que cytolysé, réversible sous traitement de l'hyperthyroïdie. L'ictère s'avère rare. Le prurit est indépendant de l'atteinte hépatique ;
- certains patients, notamment dans les hyperthyroïdies évoluées, présentent des manifestations neurologiques : syndrome pyramidal, symptomatologie pseudo-choréique, neuropathie périphérique (prédominant aux membres inférieurs). Des présentations neuropsychiatriques sont également possibles : modifications du comportement et difficultés scolaires chez l'enfant, états anxiodépressifs, délirants ou confusionnels ;

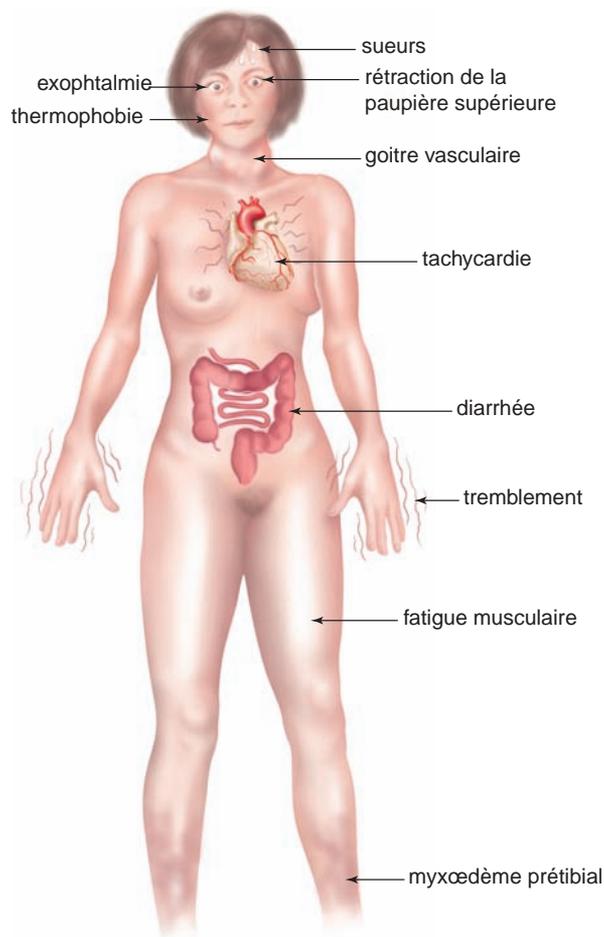


Fig. 11.1. – Présentation clinique de la maladie de Basedow.

5. la cardiomyopathie est définie comme la présentation cardiaque de l'hyperthyroïdie. Plus fréquente chez les patients âgés, elle se manifeste par des extrasystoles, des crises de tachycardie paroxystique, un flutter, surtout une fibrillation auriculaire paroxystique ou permanente souvent associée à l'asystolie [5];
6. des anomalies métaboliques peuvent également révéler l'hyperthyroïdie : hypocholestérolémie, microcytose érythrocytaire, hypercalcémie modérée avec hyperphosphorémie, déminéralisation osseuse avec fractures et tassements vertébraux liés à l'ostéopénie, hyperœstrogénie relative par élévation de la SHBG (*Sex Hormon Binding Globulin*) et du rapport œstradiolémie sur testostérone libre favorisant gynécomastie, troubles de la libido et de l'érection. Chez la femme jeune, l'anovulation, l'aménorrhée sont possibles;
7. devenue rare, la crise aiguë thyrotoxique peut mimer une infection sévère, avec hyperthermie et déshydratation, expression superlative des signes aux plans cardiaque, digestif, neuropsychique.

Manifestations extrathyroïdiennes

Orbitopathie basedowienne

L'orbitopathie est cliniquement apparente dans 30 à 50 % des cas, mais existe réellement chez environ 80 % des malades [1, 6]. Elle peut apparaître concomitamment à l'hyperthyroïdie dans 45 % des cas, la précéder dans 15 % des cas, ou survenir secondairement chez 40 % des patients. Lorsqu'elle reste longtemps isolée (sans goitre, ni dysthyroïdie durant plus d'un an) elle est parfois désignée sous le nom de syndrome de Means [7].

Sur le plan physiopathologique, les phénomènes en cause ne sont pas complètement élucidés. Des infiltrats inflammatoires ont été mis en évidence au niveau des tissus orbitaires, suggérant une stimulation antigénique à ce niveau. Les fibroblastes orbitaires des Basedowiens, dont certains se différencient en adipocytes, expriment le récepteur de la TSH en culture *ex vivo* [8]. De plus, de certaines cytokines pro-inflammatoires sont produites dans la cavité orbitaire (interféron gamma [IFN- γ],

interleukine-1, TNF- α). Bien qu'il s'agisse d'un mécanisme inflammatoire à médiation cellulaire, les anticorps (Ac) dirigés contre le récepteur de la TSH mais aussi des Ac dirigés contre le récepteur de l'IGF-1 joueraient également un rôle, en participant à l'entretien de l'orbitopathie basedowienne [6].

Plusieurs facteurs favorisants ont pu être identifiés. L'orbitopathie est plus fréquente et plus sévère chez l'homme [9] et le sujet âgé [10]. Elle survient plus volontiers chez les Caucasiens que chez les Asiatiques [11]. Le tabagisme est un facteur majeur, favorisant la survenue de l'atteinte oculaire, contribuant à sa sévérité [12]; son arrêt améliore la réponse au traitement. L'éventuel accroissement des taux de TSH lié au traitement de l'hyperthyroïdie, les titres très élevés d'ARTSH, ainsi que le traitement par iode radioactif [13] favorisent également l'apparition ou l'aggravation d'une ophtalmopathie.

Les aspects cliniques sont divers. Les signes fonctionnels à type d'irritation conjonctivale (picotements, larmoiements, photophobie), parfois de douleurs orbitaires en phase évolutive, sont fréquents. L'orbitopathie est constituée à des degrés divers :

1. d'une rétraction palpébrale : élargissement de la fente palpébrale (signe de Dalrymple), asynergie oculopalpébrale dans le regard vers le bas (signe de von Graefe), rareté du clignement (signe de Stellwag). Il existe parfois une hyperpigmentation palpébrale associée (signe de Jellinek);
2. d'une ophtalmopathie œdémateuse : exophtalmie vraie, axiale, réductible, le plus souvent symétrique. L'œdème peut toucher les paupières, la conjonctive (chémosis) (fig. 11-2), les muscles oculomoteurs (induisant ainsi une limitation de la mobilité des globes oculaires et un défaut de convergence, ou signe de Moebius);
3. de lésions conjonctivales : outre le chémosis, il existe un risque d'ulcérations cornéennes par occlusion palpébrale incomplète (liée à la lagophtalmie). Celles-ci exposent aux conjonctivites, kératites, ulcérations cornéennes, voire à une ophtalmopathie purulente;
4. d'une souffrance du nerf optique, secondaire à la compression par les muscles œdématisés au niveau de l'apex



Fig. 11.2. – Orbitopathie basedowienne œdémateuse avec hyperhémie conjonctivale, chémosis, œdème palpébral supérieur, inférieur et de la caroncule.

orbitaire (syndrome du cône). On la dépiste en recherchant un trouble de la vision des couleurs, précédant une baisse d'acuité visuelle ;

5. d'une hypertonie oculaire, particulière par son aggravation lors de la mobilisation des globes oculaires dans les positions extrêmes du regard, pouvant être responsable de douleurs et entraîner une souffrance papillaire glaucomateuse.

L'évaluation de l'orbitopathie se fait à plusieurs niveaux :

1. par exploration fonctionnelle visuelle : mesure de la protrusion des globes oculaires par l'exophtalmomètre de Hertel, classification NOSPECS (tableau 11-1), score d'activité clinique de MOURITS cotant entre 0 et 10 l'évolutivité de l'atteinte oculaire (tableau 11-2) [14], test de Lancaster (recherche d'anomalie oculomotrice), évaluation ophtalmologique selon l'EUGOGO [15], fond d'œil, champ visuel, tonus oculaire;
2. au niveau morphologique : scanner orbitaire ou imagerie par résonance magnétique orbitaire (permettant d'explorer précisément l'hypertrophie musculaire, graisseuse et de mesurer l'exophtalmie par détermination de l'index oculo-orbitaire), parfois scintigraphie orbitaire à l'octréoscan (pour évaluer la composante inflammatoire et l'évolutivité de l'orbitopathie [16]).

Dermopathie basedowienne

Elle est le plus souvent associée à une orbitopathie modérée à sévère, et survient dans environ 4 % des maladies de Basedow. Des dépôts de glycosaminoglycanes (GAG) associés à un infiltrat inflammatoire sont présents dans le derme, visibles en biopsie, permettant dans les cas difficiles de confirmer le diagnostic. L'antigène responsable pourrait être, comme dans l'orbitopathie, le récepteur de la TSH. Sa forme la plus fréquente est le myxœdème pré-tibial, réalisant des placards, fermes, indolores, de coloration beige, infiltrant le derme (aspect de peau d'orange) à la face antérieure des jambes (fig. 11-3), touchant parfois les bras et le tronc [17]. Elle peut parfois prendre une forme éléphantiasique ou nodulaire. Elle peut être précédée de simples œdèmes inflammatoires des membres inférieurs. Le tabagisme, les passages en hypothyroïdie et des titres d'ARTSH élevés sont des facteurs favorisants bien établis [18].

Manifestations rares

Acropachye basedowienne

Elle touche moins de 1 % des maladies de Basedow, et accompagne souvent les formes graves de dermopathie. Les doigts sont déformés en « baguette de tambour », constituant un hippocratisme digital (fig. 11-4). Un épaissement cutané digital peut être observé, et l'atteinte peut être douloureuse. Des appositions périostées des métacarpes et/ou des métatarses, des premières et

TABLEAU 11-1

Classification NOSPECS.		
<i>Classe</i>	<i>Degré</i>	<i>Symptômes</i>
0 <i>No signs no symptoms</i>		Absence de tout symptôme clinique
1 <i>Only signs no symptoms</i>		Signes fonctionnels seuls : rétraction palpébrale supérieure, asynergie oculopalpébrale, rareté du clignement
2 <i>Soft tissue involvement</i>	0 : absente a : minimum b : modérée c : intense	Atteinte inflammatoire ou œdémateuse des paupières, conjonctives, glandes lacrymales, caroncules, etc.
3 <i>Proptosis</i>	0 : absente a : 3–4 mm (21–23) b : 5–7 mm (23–25) c : ≥ 8 mm (26)	Protrusion de 3 mm ou plus au-delà de la normale (18 mm) au Hertel
4 <i>Extra-ocular muscles involvement</i>	0 : absente a : limitation dans les regards extrêmes b : limitation évidente c : globe fixé	Atteinte des muscles extra-oculaires, habituellement avec diplopie ou gêne fonctionnelle
5 <i>Corneal involvement</i>	0 : absente a : kératite débutante b : ulcération c : opacification, nécrose, perforation	Atteinte cornéenne, liée à l'inocclusion palpébrale
6 <i>Sight loss</i>	0 : absente a : pâleur papillaire (AV = 3/10 à 10/10) b : pâleur papillaire (AV = 1/10 à 3/10) c : cécité	Atteinte visuelle par neuropathie optique AV = acuité visuelle

TABLEAU 11-2

Score d'activité inflammatoire (MOURITS).		
<i>Paramètre</i>	<i>Caractéristique</i>	<i>Cotation</i>
Douleurs	Rétro-oculaires	1 point
	À la mobilisation des globes	1 point
Rougeur	Palpébrale	1 point
	Conjonctivale diffuse	1 point
Œdème	Chemosis	1 point
	Caroncule	1 point
	Paupières	1 point
Aggravation des signes à 2 mois d'écart	Augmentation de l'exophtalmie > 2 mm	1 point
	Baisse d'acuité ≥ 1 ligne de l'échelle de Snellen	1 point
	Diminution de la motilité oculaire > 5°	1 point



Fig. 11.3. – Dermopathie basedowienne : myxœdème pré tibial.



Fig. 11.4. – Acropachie basedowienne avec épaississement des doigts et hippocratisme digital.



Fig. 11.5. – Radiographie des mains : appositions périostées floues, asymétriques dentelées des premières et deuxième phalanges (flèches blanches).



Fig. 11.6. – Scintigraphie osseuse : hyperactivité des métacarpes au temps précoce, et hyperfixation des doigts et du carpe à 2 heures.

deuxième phalanges des doigts et/ou des orteils, sont visibles en radiographie (fig. 11-5). Une hyperfixation en scintigraphie osseuse précède les lésions radiographiques (fig. 11-6) [19].

Hypertrophie thymique

Elle résulte aussi de l'expression inhabituelle du récepteur de la TSH au sein même du thymus. Elle est le plus souvent isolée, sans évidence de myasthénie ou de thymome.

Lésions valvulaires cardiaques

Un épaississement valvulaire lié à des dépôts de GAG a été décrit, pouvant conduire à un prolapsus, notamment de la valve mitrale [20].

Pathologies associées

Une association à des désordres hématologiques s'avère possible. Les anomalies d'origine auto-immune (purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, anémie de Biermer) sont à distinguer de la simple anémie ferriprive par diminution de l'absorption du fer.

D'autres maladies auto-immunes sont parfois associées à la maladie de Basedow, et notamment des endocrinopathies, tels l'insuffisance surrénalienne, le diabète de type 1, déterminant ainsi une polyendocrinopathie auto-immune de type 2. Un vitiligo, une polyarthrite rhumatoïde peuvent être également présents.

Confirmation paraclinique

L'hyperthyroïdie est suspectée devant une diminution ou un effondrement de la TSH, et confirmée par l'élévation de la T4 et de la T3 libres avec élévation du rapport T3/T4. Les titres d'ARTSH sont accrus dans 97 % des maladies de Basedow.

En échographie, le parenchyme thyroïdien est globalement hypoéchogène, hétérogène. Des nodules peuvent être présents dont les caractéristiques échographiques voire cytologiques seront précisées. Le Doppler est utile pour la mise en évidence de l'hypervascularisation globale du parenchyme, et le calcul des vitesses dans l'artère thyroïdienne inférieure. Ultérieurement ces données auront une valeur prédictive, puisque la présence d'une hypervascularisation témoigne de la persistance d'un processus thyroïdien alors que sa disparition est en faveur de sa guérison.

La scintigraphie à l' ^{123}I ou au technétium n'est pas utile dans le diagnostic de la maladie de Basedow dans sa forme type, où la fixation à 24 heures est augmentée et homogène. Elle peut être pratiquée en cas de nodule associé, ou s'il existe un doute sur l'authenticité diagnostique en l'absence d'ARTSH. La dosimétrie sera pratiquée si un traitement par ^{131}I est envisagé.

Évolution

La maladie de Basedow évolue habituellement par poussées, parfois spontanément résolutive notamment dans ses formes frustes (10 à 20 % des cas). Elle est difficile à prévoir après traitement par antithyroïdiens de synthèse. Le taux de rechute après un traitement médical bien conduit avoisine les 40 % [21]. Certains facteurs pronostiques peuvent être dégagés : goitre volumineux, tabagisme, importance initiale de l'hyperhormonémie notamment de la T3 libre et des titres d'ARTSH, persistance d'une hypervascularisation en Doppler et groupe HLA DR3 sont des facteurs favorisants de la récurrence [22].

Traitement

Thérapeutiques symptomatiques

Un traitement symptomatique peut être débuté dans l'attente des résultats de l'enquête étiologique ou de l'effet des antithyroïdiens de synthèse (ATS) : bêta-bloquants ordinairement non cardio-sélectifs, de type propranolol (*Avlocardyl*) afin de lutter contre les effets périphériques des hormones thyroïdiennes en excès, ou calcium-bloqueurs si les bêtabloquants sont contre-indiqués.

Le repos sera également conseillé. Une contraception efficace est recommandée chez la femme jeune.

Thérapeutiques spécifiques

Traitement médical : antithyroïdiens de synthèse

Les ATS disponibles (tableau 11-3) sont le carbimazole (*Néo-mercazole*) et son métabolite actif le thiamazole (*Thyrozol*), le benzylthio-uracile (*Basdène*) et le propylthio-uracile (*Proracyl*). Ils inhibent la synthèse hormonale, notamment par blocage de la thyroperoxydase. De plus, les dérivés du thio-uracile inhibent la conversion périphérique de T4 en T3. Ils n'empêchent pas la pénétration intrathyroïdienne de l'iode, ni la libération des hormones déjà synthétisées, et il faut aussi tenir compte de la longue demi-vie de la thyroxine (4 à 6 jours). Par conséquent l'action des ATS n'est manifeste que progressivement, et la normalisation de l'hyperhormonémie n'est obtenue qu'après plusieurs semaines.

Le traitement comporte une phase d'attaque puis une phase d'entretien, et sera ordinairement prolongé pendant une durée totale d'au moins 18 mois. La dose d'attaque (10 à 40 mg de thiamazole, 20 à 60 mg de carbimazole selon l'intensité de l'hyperthyroïdie) sera maintenue pendant 4 à 6 semaines, jusqu'à réduction de l'hyperhormonémie thyroïdienne. La phase d'entretien peut être envisagée de deux manières : soit diminuer de manière progressive la posologie de l'ATS adaptée à l'état hormonal, soit maintenir la dose d'attaque en y associant la prescription de lévothyroxine (*Lévothyrox*), d'emblée à posologie substitutive (1,6–1,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$). Cette dernière attitude limite les passages en hypothyroïdie, qui peuvent aggraver une ophtalmopathie préexistante.

Les dosages de T4 libre et de T3 libre seront contrôlés vers la 3^e ou 4^e semaine, et jusqu'à la fin de la phase d'attaque. La normalisation de la TSH est retardée. Une fois l'euthyroïdie obtenue, la normalité de la TSH pourra être vérifiée tous les 3 ou 4 mois.

TABLEAU 11-3

Médications antithyroïdiennes.			
Dénomination commune	Nom de commercialisation	Présentation	Posologie habituelle
Thiamazole	<i>Thyrozol</i>	Cp. à 5, 10 et 20 mg	2,5–40 mg/j
Carbimazole	<i>Néo-mercazole</i>	Cp. à 5 et 20 mg	2,5–60 mg/j
Benzylthio-uracile	<i>Basdène</i>	Cp. à 25 mg	25–600 mg/j
Propylthio-uracile	<i>Proracyl</i>	Cp. à 50 mg	25–600 mg/j
Effets indésirables :			
– leucopénies, agranulocytose (0,2–0,5 %)			
– érythèmes, urticaire			
– arthralgies, épigastalgies, hépatites, etc.			
Précautions d'emploi :			
– surveillance de l'hémogramme en début de traitement ou lors de sa reprise (exemple : tous les 10 jours durant 2 mois)			
– hémogramme en urgence en cas de fièvre ou d'angine.			

Pendant les 2 premiers mois de traitement, il est recommandé de surveiller la numération globulaire et la formule sanguine (NFS) tous les 10 jours, car l'apparition d'une neutropénie ($< 1\,200/\text{mm}^3$) conduit à réduire, voire à interrompre le traitement. Toute fièvre ou infection inexpliquée devra entraîner l'interruption immédiate du traitement, et la vérification de la NFS. En cas d'agranulocytose, le traitement par antithyroïdien de synthèse devra être abandonné et l'infection traitée. Une leuconeu-tropénie préexistante, souvent associée à la maladie de Basedow, ne contre-indique pas la mise en route prudente du traitement.

Traitement chirurgical

Il s'agit d'une thérapeutique radicale, capable d'assurer la guérison. Il s'agira d'une thyroïdectomie totale plutôt que subtotal.

Elle doit être précédée d'une préparation médicale par ATS pour obtenir l'euthyroïdie. La thyroïdectomie totale est suivie d'une hypothyroïdie définitive, nécessitant une substitution à vie par lévothyroxine, mais prévient tout risque de récurrence et obtient ordinairement la disparition des titres d'ARTSH circulants. Une altération péropératoire des glandes parathyroïdes ou des nerfs récurrents est possible, mais les hypoparathyroïdies et paralysies récurrentielles définitives sont rares ($< 1\%$), lorsque l'intervention est confiée à un chirurgien spécialisé.

Traitement par radio-iode (iode 131)

Il s'agit également d'un traitement radical, non agressif. L'administration d'iode 131 par voie buccale a lieu en service de médecine nucléaire, selon un protocole de radioprotection précis. Elle est souvent précédée d'une étude dosimétrique. La grossesse et l'ophtalmopathie basedowienne évolutive en sont les principales contre-indications. Une contraception efficace sera nécessaire chez la femme en âge de procréer, pendant et durant les 6 mois suivant le traitement.

Une hypothyroïdie à court ou moyen terme peut survenir, nécessitant une supplémentation par lévothyroxine. Les hypothyroïdies précoces sont parfois transitoires, alors que les hypothyroïdies survenant plus d'un an après l'administration d'iode 131 s'avèrent généralement définitives. Elles sont plus fréquentes en cas de maladie de Basedow.

Dans certains cas, en revanche, l'hyperthyroïdie persiste, nécessitant de réaliser une deuxième dose de radio-iod.

Indications

Ainsi, trois alternatives thérapeutiques existent dans cette pathologie : ATS, radiothérapie métabolique et chirurgie. Leur efficacité est similaire comme premier traitement, mais le taux de récurrence varie d'une thérapie

à l'autre : 40 % après ATS, 21 % après irathérapie, 5 % après chirurgie lors des schémas thérapeutiques traditionnels [23].

Antithyroïdiens de synthèse

Ils sont souvent proposés en première intention [24], usuellement recommandés pour une durée initiale de 18 mois à 2 ans. On peut proposer une dose d'attaque de 20 ou 30 mg de thiamozole (*thyrozol*) 40 mg/jour de carbimazole (*Néo-mercazole*), 300 mg/jour de propylthio-uracile (*Proracyl*) ou de benzylthio-uracile (*Basdène*). Les symptômes s'amendent progressivement et disparaissent après environ 3 à 4 semaines de traitement. Après 4 à 6 semaines, soit on abaisse la posologie de l'ATS, soit on y adjoint la L-thyroxine à posologie substitutive (schéma « block and replace »). Après 18 mois à 2 ans, l'arrêt du traitement est habituellement tenté, si l'on a obtenu suffisamment d'arguments en faveur de la rémission : disparition des ARTSH, de l'hypervascularisation au Doppler. Le tabagisme, le goitre volumineux, l'atteinte oculaire, la sonorité initiale des signes constituent des éléments de moins bon pronostic. En cas de rechute dans les mois ou les années suivant l'interruption du traitement, on pourra préférer un traitement radical (^{131}I ou chirurgie), ou discuter le traitement au long cours par ATS souvent à faible posologie.

Irathérapie

Elle peut être utilisée d'emblée (comme souvent aux États-Unis) ou en seconde intention, en raison d'une rechute, d'une intolérance aux ATS.

Le calcul de l'activité à administrer se fera après dosimétrie ; la méthode est variable selon les écoles, ordinairement adaptée au taux de fixation et au volume de la glande. Certains visent à obtenir l'euthyroïdie (dose absorbée de 50 à 150 Gy), d'autres l'hypothyroïdie définitive (jusqu'à 250 Gy) [22, 24]. L'association ATS et ^{131}I reste débattue, car les ATS réduisent l'efficacité de l'iode radioactif. Toutefois, en cas de thyrotoxicose importante, il est indispensable de la réduire par les ATS avant irathérapie, du fait du risque d'exacerbation. Certains recommandent leur interruption 3 à 7 jours avant l' ^{131}I [24].

On s'assurera bien entendu de l'absence de grossesse avant administration du traitement. L'allaitement devra être suspendu, et on évitera toute grossesse dans les 6 mois après radio-iod. Les risques de cancer thyroïdien radio-induit sont apparus inexistant chez l'adulte, un peu moins définitivement évalués chez l'enfant et l'adolescent ; on préférera dans ces situations une dose ablative assurant la destruction de tout tissu thyroïdien [22]. Le risque d'aggravation de l'orbitopathie conduit à éviter l' ^{131}I s'il existe une atteinte oculaire sévère et évolutive. En cas d'ophtalmopathie modérée, l' ^{131}I pourra être prescrite sous couvert d'une corticothérapie orale concomitante de 3 mois [25].

Chirurgie

La thyroïdectomie quasi totale est particulièrement utile dans certaines situations : goîtres volumineux et disgracieux, nodules suspects, désir de grossesse, compliance imparfaite au traitement par ATS, hyperthyroïdie récidivante si l'on souhaite éviter l'iode radioactif. Il est recommandé d'opérer le patient dont l'hyperthyroïdie est réduite, contrôlée par de faibles doses d'ATS. Pour la majorité des équipes, ceux-ci sont interrompus 1 à 2 semaines avant la chirurgie, remplacés par la solution de Lugol fort (I₂ 2 g, IK 4 g, H₂O qsp 40 g, quarante à soixante gouttes par jour) ou la prise de gélules d'iodure de potassium, afin de préserver l'inhibition de la production et la libération d'hormones thyroïdiennes, et surtout réduire la vascularisation de la glande [26].

Prise en charge des manifestations extrathyroïdiennes

Dans ces situations, l'arrêt du tabac est impératif. On conseillera plutôt la prescription d'ATS à fortes doses associés à la lévothyroxine, pour mettre à profit leur éventuel pouvoir immunosuppresseur spécifique et pour éviter les passages en hypothyroïdie [19].

Orbitopathie

Elle évolue en plusieurs phases : phase inflammatoire de constitution de l'orbitopathie (de 6 à 24 mois), puis stabilisation, régression souvent partielle et enfin phase séquellaire souvent définitive [27]. Le choix thérapeutique est fonction de la phase évolutive de la maladie.

Des traitements locaux sont disponibles, permettant de protéger la cornée : larmes artificielles, collyres lubrifiants, pommades vitaminées ou antibiotiques, occlusion palpébrale la nuit en cas de lagophtalmie. Il faut favoriser le port de lunettes solaires, etc.

Au plan général, la corticothérapie orale (à la dose d'attaque habituellement de 1 mg/kg/jour, prolongée durant 3 ou éventuellement 6 mois) est efficace dans 60 % des cas. La voie veineuse sous forme de bolus hebdomadaires (méthylprednisolone 500 mg voire 1 g) est maintenant préférée car mieux tolérée. La radiothérapie orbitaire à visée anti-inflammatoire et destructrice

des lymphocytes intra-orbitaires est également efficace dans environ 60 % des cas, contre-indiquée en cas de diabète sucré ou de myopie sévère. Une dose de 20 Gy est administrée en 10 séances. Elle est plus performante si elle est réalisée précocement (orbitopathie évoluant depuis moins de 7 mois). Une exacerbation transitoire des symptômes est possible, et sera jugulée par une courte corticothérapie si nécessaire. La ciclosporine, les plasmaphèreses, les immunoglobulines polyvalentes, les analogues retard de la somatostatine n'ont pas l'efficacité de la corticothérapie [28].

Une intervention de décompression orbitaire (élargissement des parois de l'orbite), confiée à des chirurgiens hautement spécialisés, peut être réalisée en urgence en phase évolutive dangereuse, lorsque le pronostic visuel est en jeu. Elle peut être également proposée à distance de la phase aiguë pour assurer la correction de l'exophtalmie séquellaire et des disgrâces esthétiques. Une discrète tarsorrhaphie externe (en cas de rétraction palpébrale résiduelle), un allongement ou une reposition des muscles orbitaires (en cas de diplopie), ou encore une chirurgie palpébrale (en cas d'œdème séquellaire) peuvent s'envisager.

Dermopathie et acropachy

Des traitements locaux peuvent être utilisés : contention, pansements occlusifs aux dermocorticoïdes (qui ne sont pas dénués de passage systémique et exposent à la récurrence à l'arrêt). L'exérèse chirurgicale des formes nodulaires n'est pas conseillée, car la récurrence est fréquente. Dans les formes sévères, la corticothérapie orale, ou mieux en bolus intraveineux, peut être prescrite. En cas d'échec, les immunosuppresseurs, les immunoglobulines polyvalentes ou la plasmaphérese ont été utilisés [18, 19].

Conclusion

La maladie de Basedow est une maladie fréquente, de présentation clinique variable, inconfortable, et exposant à des complications. Sa prise en charge n'est pas univoque, notamment en présence de manifestations extrathyroïdiennes. Elle nécessite toujours un avis spécialisé.

Comment conduire et surveiller en pratique le traitement médical de la maladie de Basedow (schéma « block and replace »)

J.-L. Wémeau

1. Adopter une dose initiale, adaptée à la sévérité clinique et au degré de l'hyperhormonémie thyroïdienne. Exemple : thiamazole (*Thyrozol*) 10 mg pour une forme discrète, 20 mg pour une forme plus franche, 40 mg pour une forme sévère. Il est important qu'au premier contrôle hormonal, envisagé seule-

ment après 4 semaines, l'hyperthyroïdie soit réduite, ce dont témoignera la valeur normale basse ou basse de la T4 libre. À ce stade il faut prendre avec prudence l'abaissement persistant de la TSH, explicable par l'état thyrotoxique récent; il n'y a guère de risque que soit observé un défreinage de sa valeur.

2. Si l'hyperthyroïdie est réduite, **sans modifier la dose de l'antithyroïdien** (dont est sûr à cette posologie de l'efficacité), associer une **hormonothérapie thyroïdienne d'emblée à posologie substitutive**. Exemple : lévothyroxine (*Lévothyrox*) 1,6–1,7 µg/kg/j. **Désormais l'adaptation du traitement se fera seulement sur la dose de lévothyroxine**. Elle est permise par une réévaluation des taux de FT4 (forme libre de la thyroxine) et TSH, puis de TSH seule tous les 2 ou 4 mois lorsque la valeur apparaît à nouveau détectable. Se méfier des interférences médicamenteuses sur l'absorption de l'hormone. Veiller à **ne jamais laisser s'accroître la valeur de TSH**, facteur majeur d'apparition ou d'aggravation de l'atteinte oculaire.

3. L'hémogramme est déterminé avant traitement puis surveillé tous les 10 jours, ou plus rapidement en cas de fièvre ou d'angine. Une leuconéutropénie progressive est une indication à la réduction voire à l'interruption de l'antithyroïdien. Éventuellement son remplacement par un dérivé du thio-uracile peut être tenté. En revanche, l'agranulocytose est une contre-indication définitive à l'usage de tout antithyroïdien. La leuconéutropénie initiale ne contre-indique pas l'introduction prudente de l'ATS. En cas de neutropénie modérée, ne pas hésiter pas à asso-

cié initialement ou secondairement le carbonate de lithium (*Téralithe* 3 cp./j sous surveillance de la lithémie), qui possède une activité antithyroïdienne et la capacité d'accroître le taux des neutrophiles.

4. Effectuer une détermination initiale du titre des ARTSH, et **n'en répéter la mesure qu'avant l'éventuelle interruption du traitement**, habituellement 18 ou 24 mois après le début de la prise en charge. Les déterminations intermédiaires sont en pratique inutiles et coûteuses. Leur répétition est recommandée seulement en cas de grossesse, ou lors d'atteinte oculaire invalidante dont la sévérité et l'évolutivité sont assez bien corrélées au titre des ARTSH.

5. En cas de réaction urticarienne, le plus souvent vers le 15^e jour, ne pas se précipiter pour interrompre l'antithyroïdien, car cette réaction est éventuellement transitoire, parfois sensible à un antihistaminique.

En pratique : **une consultation spécialisée est indispensable lors de la phase initiale** pour l'affirmation diagnostique, l'établissement du projet thérapeutique et de surveillance, sans doute aussi avant l'interruption du traitement, et bien sûr en cas de difficultés. Ordinairement un minimum de dosages et de modifications du traitement médical apparaît réellement requis.

Comment gérer un projet de grossesse chez une Basedowienne ?

J.-L. Wémeau

En principe, la grossesse n'est pas recommandée chez les sujets médicalement traités pour maladie de Basedow. Cependant l'affection concerne souvent des femmes jeunes qui n'ont pas le souhait de retarder excessivement le moment des procréations. En fonction du contexte, clinique, hormonal, immunitaire, peuvent se discuter, avec la patiente et son conjoint, le choix de l'une ou l'autre des attitudes suivantes :

1. Soit mener le **traitement médical durant les 18 mois traditionnels**. À distance de son interruption, s'il n'y a pas à l'évidence de reprise évolutive de la maladie, envisager la conception. Savoir que la rémission n'est pas nécessairement obtenue au-delà des 18 mois, et qu'une récurrence de la maladie de Basedow est possible à distance de l'accouchement.

2. Soit mener la **grossesse sous traitement médical**. Choisir un dérivé du thio-uracile. Adopter une posologie modeste, adaptée à la réduction de l'hyperhormonémie thyroïdienne sans déterminer d'accroissement de TSH. Surtout ne pas adjoindre de lévothyroxine. Contrôler le titre des ARTSH, car une surveillance spécifique et spécialisée du statut thyroïdien fœtal serait indispensable seulement si leur taux excédait 4–7 mUI/L. L'interruption du traitement vers le 3^e trimestre est possible si l'on observe

la disparition des ARTSH et si l'équilibre de la fonction thyroïdienne est obtenu avec une petite dose d'antithyroïdien : de l'ordre de 50 mg de propylthio-uracile (*Proracyl*) ou de benzylthio-uracile (*Basdène*), ou 2,5 ou 5 mg de thiamazole (*Thyrozol*) ou de carbimazole (*Néo-mercazole*).

3. Soit assez rapidement, une fois la réduction de l'hyperthyroïdie obtenue par ATS, programmer la **thyroïdectomie totale**. On s'y résout d'autant plus volontiers que le goitre est volumineux ou siège de nodules, que le risque de récurrence de l'hyperthyroïdie apparaît élevé du fait de la sévérité initiale de l'hyperhormonémie, des titres d'ARTSH, d'un tabagisme, etc. La grossesse peut débuter dès le rétablissement de l'équilibre hormonal, en contrôlant l'évolution du titre des ARTSH pour décider de l'opportunité de l'éventuelle surveillance obstétricale du fœtus.

4. Soit administrer un **traitement court par un ATS**. Voir si la réduction de l'hyperthyroïdie est rapidement obtenue, et aussi la disparition des ARTSH par exemple après 4 à 6 mois. **Interrompre alors le traitement antithyroïdien, et recommander l'initiation précoce de la grossesse**. Le risque de reprise évolutive est faible durant la grossesse, période de tolérance immunitaire. Cette attitude est bien adaptée aux formes peu sévères de la maladie, chez une patiente compliant.

- 1 WEETMAN AP. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2000; 343 : 1236-48.
- 2 COOPER DS. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2003; 362 : 459-68.
- 3 WÉMEAU JL, CARDOT-BAUTERS C, D'HERBOMEZ-BOIDEIN M, PÉRIMENIS P, CÉPHISE-VELAYOUDOM F. Hyperthyroïdie. In : EMC, Endocrinologie-Nutrition. Paris : Elsevier-Masson; 2006.
- 4 VAGUE J, ANGELETTI S. La paralysie périodique thyrotoxique, sa place nosographique. *Ann Endocrinol.* 1982; 43 : 23-40.
- 5 OSMAN F, FRANKLYN JA, HOLDER RL, SHEPPARD MC, GAMMAGE MD. Cardiovascular manifestations of hyperthyroidism before and after antithyroid therapy : a matched-case control study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49 : 71-81.
- 6 KHOO TK, BAHN RS. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy : the role of auto-antibodies. *Thyroid.* 2007; 17 : 1013-8.
- 7 MEANS JH. Hyperophthalmopathic Graves' disease. *Ann Internal Med.* 1945; 23 : 779-87.
- 8 LUDGATE M, CRISP M, LANE C, COSTAGLIOLA S, VASSART G, WEETMAN A. The TSH receptor in thyroid eye disease. *Thyroid.* 1998; 8 : 411-3.
- 9 BARTLEY GB, FATOURECHI V, KADRMAS EF, JACOBSEN SJ, ILSTRUP, DM, GARRITY JA. The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol.* 1995; 120 : 511-7.
- 10 KENDALL-TAYLOR P, PERROS P. Clinical presentation of thyroid associated ophthalmopathy. *Thyroid.* 1998; 8 : 427-8.
- 11 TELLEZ M, COOPER J, EDMONDS C. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992; 36 : 494-7.
- 12 SHINE B, FELLS P, EDWARDS OM, WEETMAN AP. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. *Lancet.* 1990; 1 : 1261-3.
- 13 BARTANELA L, MARCOCCI C, BOGAZZI F, MANETTI L, TANDA ML, DELL'UNTO E. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 1998; 338 : 73-8.
- 14 MOURITS MPH, KOORNNEEF L, WIERSINGA WM, PRUMMEL MF, BERGHOUT RD, VAN DER GAAG R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy : a novel approach. *Br J Ophthalmol.* 1989; 73 : 639-44.
- 15 BARTANELA L, BALDESCHI L, DICKINSON A, ECKSTEIN A, KENDALL-TAYLOR P, MARCOCCI C, et al.; Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol.* 2008; 158 : 273-85.
- 16 WIERSINGA WM, GERDING MN, PRUMMEL MF, KRENNING EP. Octreotide scintigraphy in thyroid and orbital Graves' disease. *Thyroid.* 1998; 8 : 433-6.
- 17 FATOURECHI V, BARTLEY GB, EGHBALI-FATOURECHI GZ, POWELL CC, AHMED DD, GARRITY JA. Graves' dermopathy and acropachy are markers of severe Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 2003; 13 : 1141-4.
- 18 FATOURECHI V. Pretibial myxœdema : pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2005; 6 : 295-309.
- 19 PROUST-LEMOINE E, VANTYGHM MC, BAUTERS C, NOCAUDIE M, WÉMEAU JL. Acropachy et dermopathie basedowiennes sévères : trois observations. *Press Med.* 2005; 34 : 367-70.
- 20 KAHALY G. Graves' disease and the mitral valve prolapsus. *J Am Med Ass.* 1987; 257 : 22.
- 21 COOPER DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med.* 2005; 352 : 905-17.
- 22 WÉMEAU JL, CARNAILLE B, MARCHANDISE X. Traitement des hyperthyroïdies. In : EMC Endocrinologie-Nutrition. Paris : Elsevier-Masson; 2007. p. 10-003-A-40.
- 23 TÖRRING O, TALLSTEDT L, WALLIN G, LUNDELL G, LJUNGGREN JG, TAUBE A, et al. Graves' hyperthyroidism : treatment with antithyroid drugs, surgery, or radio-iodine- a prospective randomized study. *Thyroid Study Group. J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81 : 2986-93.
- 24 BRENT GA. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2008; 358 : 2594-605.
- 25 PERROS P, KENDALL-TAYLOR P, NEOH C, FREWIN S, DICKINSON J. A prospective study of the effect of radio-iodine therapy for hyperthyroidism with minimally active Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 : 5321-3.
- 26 PANZER C, BEAZLEY R, BRAVERMAN L. Rapid preoperative preparation for severe hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 : 2142-4.
- 27 RUNDLE FF. Eye signs of Graves' disease. In : Pitt-Rivers TW, editor. *The Thyroid.* Washington DC : Butterworths and Co; 1964. p. 171-97.
- 28 ORGIAZZI J. Manifestations extrathyroïdiennes de la maladie de Basedow. In : Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL, editors. *La thyroïde, des concepts à la pratique clinique.* Paris : Elsevier; 2001. p. 399-406.

En dehors de la maladie de Basedow, plus d'une vingtaine de situations peuvent être responsables d'hyperfonctionnement thyroïdien. Il convient de les reconnaître, car elles résultent de mécanismes différents, ce qui conditionne le choix thérapeutique et le pronostic.

L'hyperfonctionnement thyroïdien peut résulter de l'autonomisation d'un ou plusieurs nodules qu'expliquent d'éventuelles mutations somatiques activatrices au sein des cellules thyroïdiennes. Il est rarement secondaire à une sécrétion inadaptée de TSH (adénome thyrotrope, résistance aux hormones thyroïdiennes) ou à une stimulation par l'HCG (grossesse, tumeurs placentaires). Dans les thyroïdites (infectieuses, auto-immunes, iatrogènes), la destruction de la vésicule thyroïdienne libère les hormones thyroïdiennes dans la circulation générale (préférentiellement la T4). Enfin, un état de prise excessive d'hormones thyroïdiennes détermine une thyrotoxicose, dans le cadre d'un traitement médicamenteux ou d'une prise clandestine.

Nodule toxique

Il s'agit d'une tumeur bénigne, ordinairement monoclonale, pouvant être liée à des mutations activatrices somatiques du récepteur de la TSH ou de la sous-unité α de la protéine G [1].

Le nodule réalise une hypertrophie localisée d'une partie d'un lobe, mobile lors de la déglutition, bien que parfois non perçue cliniquement. Il s'associe à des signes thyrotoxiques typiques, parfois frustes ou trompeurs (cf. maladie de Basedow). En principe il n'y a pas de signe oculaire, encore qu'une brillance du regard, une discrète rétraction palpébrale soit possible, mais il n'y a aucune participation œdémateuse.

Les dosages confirment l'hyperthyroïdie et l'absence d'auto-immunité antithyroïdienne. L'élément fondamental du diagnostic est constitué par la scintigraphie thyroïdienne : elle révèle une fixation élective de l'isotope au niveau du nodule palpé, le reste du parenchyme thyroïdien est éteint (fig. 12-1B). En échographie, les aspects sont souvent très évocateurs : formation nodulaire hypoéchogène, hypervasculaire, avec augmentation du débit dans l'artère thyroïdienne inférieure. Le nodule est en principe unique.

Les traitements symptomatiques et les antithyroïdiens de synthèse peuvent être utilisés transitoirement pour réduire un état de thyrotoxicose, mais ils ne constituent en aucun cas un traitement radical du nodule toxique. La lobo-isthmectomie est un traitement traditionnel et efficace de cette situation, mais ne prévient pas le risque

de récurrence nodulaire controlatérale ; elle reste particulièrement recommandée en cas de nodule volumineux, hétérogène. L'alternative thérapeutique est constituée par le traitement radiométrabolique qui assure l'éradication de l'hyperthyroïdie et ordinairement l'atténuation progressive de la formation nodulaire ; elle dispense de cicatrice et de tout risque récurrentiel ; elle est particulièrement utile chez la personne âgée ou souffrant d'atteinte cardiaque.

Goitres multinodulaires secondairement toxiques

Des mutations activatrices somatiques du récepteur de la TSH ont là encore été décrites ; elles sont distinctes d'un nodule à l'autre au sein d'un même goitre [1].

Cette situation constitue la principale cause d'hyperthyroïdie des sujets âgés, survenant sur un goitre préexistant dont un ou plusieurs nodules s'autonomisent. Le goitre est diffus, souvent irrégulier et bosselé, déformé par la présence de formations nodulaires, parfois associé à des signes compressifs. La scintigraphie révèle une hyperfixation en regard de zones nodulaires avec extinction relative du reste du parenchyme (fig. 12-1A). L'échographie précise le volume du goitre, la structure et l'échogénicité du parenchyme et des nodules. Éventuellement sont réalisées des ponctions à l'aiguille fine pour étude cytologique des nodules suspects.

Le traitement médical ne permet pas la guérison du goitre multinodulaire toxique, mais s'avère utile en préparation au traitement radical : thyroïdectomie totale ou subtotale lorsque l'état général le permet ou qu'il existe un nodule suspect, ou bien radio-iodé chez la personne âgée.

Le goitre multinodulaire toxique est à distinguer du goitre basedowifié qui correspond à la survenue d'une maladie de Basedow sur un goitre ancien, organisé en nodules. La fixation de l'isotope est plus diffuse, et on détecte des titres accrus d'ARTSH.

Hyperthyroïdies d'origine iatrogène

Surcharge iodée

Elle peut être causée par des prises médicamenteuses iodées (antitussifs, antidiarrhéiques, amiodarone),

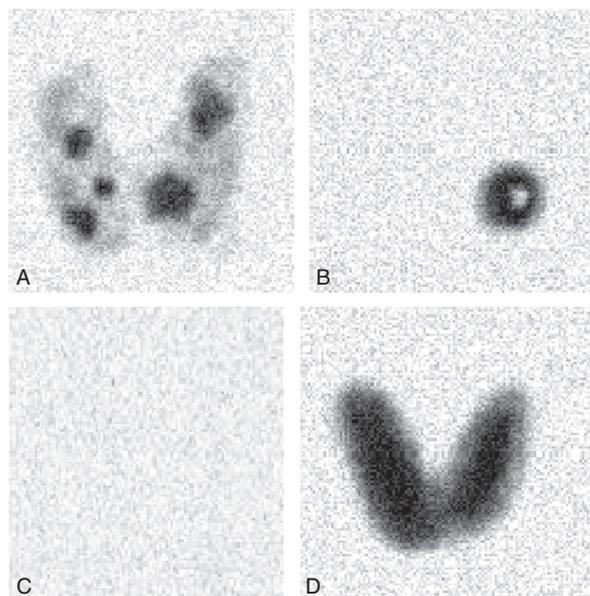


Fig. 12.1. – Scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123.

- A. Multiples zones hyperfixantes : goitre multinodulaire toxique.
 B. Hyperfixation localisée avec extinction du reste du parenchyme : nodule toxique.
 C. Scintigraphie blanche de thyrotoxicose factice.
 D. Hyperfixation diffuse : maladie de Basedow (la scintigraphie n'est pas indispensable dans cette situation).

des agents de contraste iodés, des antiseptiques iodés ou des préparations alimentaires riches en iode. Elles peuvent être transitoires, parfois prolongées et sévères, notamment sous amiodarone (qui détermine des imprégnations iodées prolongées). Dans ces circonstances, on distingue les hyperthyroïdies relevant de l'hyperactivité de formations nodulaires devenues hyperfonctionnelles à la faveur d'une disponibilité accrue en iode (type 1) des thyroïdites iodées libérant le contenu intravésiculaire (type 2). Ces dernières peuvent encore survenir dans les mois qui suivent l'arrêt de l'amiodarone.

Lithium, interféron

Ils déterminent des hyperthyroïdies dont le mécanisme, immunologique ou toxique, est à préciser.

Conduite à tenir

La thérapeutique des thyropathies iatrogènes requiert un avis spécialisé. En cas de surcharge iodée, en particulier liée à l'amiodarone, l'opportunité d'arrêter le produit responsable est à discuter, en accord avec le cardiologue. Une hyperthyroïdie fonctionnelle survenant sur un parenchyme nodulaire (type 1) est traitée par ATS. En revanche, la thyroïdite iodée (type 2) peut nécessiter la prescription transitoire de corticoïdes si la thyrotoxicose ne régresse pas spontanément.

Thyroïdite subaiguë de De Quervain

Réactionnelle à une infection virale (*Coxsackie*, paramyxovirus, etc.), elle survient brutalement, quelques semaines après un épisode infectieux d'allure virale. Le syndrome de thyrotoxicose s'associe à de vives douleurs cervicales antérieures, à une dysphagie et aux signes généraux (fièvre, asthénie). Le goitre est ferme et douloureux à la palpation. Sur le plan biologique, il existe initialement un syndrome inflammatoire majeur. L'échographie révèle une glande thyroïde hypertrophiée, siège de plages hypoéchogènes. La scintigraphie à l'iode 123 ou au technétium 99m n'est réalisée qu'en cas de doute diagnostique, et révèle typiquement à la phase initiale une cartographie blanche par absence de fixation. L'évolution se fait spontanément vers le retour à l'euthyroïdie puis vers une phase d'hypothyroïdie plus ou moins prolongée, suivie ordinairement d'une récupération fonctionnelle *ad integrum*. Des récurrences, voire une hypothyroïdie définitive sont toutefois possibles.

Le traitement symptomatique (bêtabloqueurs) peut être indiqué durant la phase thyrotoxique. Le recours à l'aspirine, au traitement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens est susceptible d'atténuer les désordres inflammatoires locaux et généraux. La corticothérapie n'a plus guère d'indication.

Thyroïdites silencieuses ou indolores

Ces thyroïdites lymphocytaires subaiguës, de mécanisme auto-immun, peuvent survenir spontanément ou à l'occasion de facteurs déclenchants, notamment dans le post-partum. Une association aux groupes HLA DR3 et DR5 est décrite. On relève dans ces situations la présence d'ATPO.

La *thyroïdite silencieuse* est responsable d'une situation de thyrotoxicose spontanément résolutive à fixation basse. Elle passe souvent inaperçue, car la symptomatologie est peu bruyante : phase initiale de thyrotoxicose d'intensité modérée avec petit goitre ferme et indolore, suivie d'une phase d'hypothyroïdie plus ou moins symptomatique et transitoire. L'évolution se fait en règle générale vers le retour à l'euthyroïdie, mais des hypothyroïdies définitives ou des récurrences sont possibles.

La *thyroïdite du post-partum* se présente comme une thyroïdite indolore typique, avec une phase de thyrotoxicose souvent discrète survenant dans les 4 à 6 semaines suivant l'accouchement. La phase d'hypothyroïdie survient entre le 4^e et le 7^e mois après l'accouchement, nécessitant parfois une hormonothérapie thyroïdienne substitutive transitoire. Le retour spontané à l'euthyroïdie est habituel, mais la thyroïdite peut récidiver à chaque grossesse, ou évoluer vers l'hypothyroïdie définitive.

Thyrotoxicose factice

Liée à la prise clandestine d'hormones thyroïdiennes, elle réalise un syndrome thyrotoxic pur, sans goitre ni symptomatologie oculaire. En échographie, la thyroïde est de petites dimensions et hypovasculaire. La thyroglobuline circulante est basse, ce qui distingue cette situation des hyperthyroïdies, et dispense de la réalisation de la scintigraphie (blanche) (fig. 12-1C).

L'arrêt de la prise d'extraits thyroïdiens est le plus souvent suffisant, parfois en association à un traitement symptomatique (β -bloquant, colestyramine).

Hyperthyroïdies liées à l'hormone chorionique placentaire

Hyperthyroïdie gestationnelle transitoire ou hyperemesis gravidarum

Forme sévère de la thyrotoxicose gestationnelle transitoire, elle survient entre la 6^e et la 9^e semaine de gestation. Elle se traduit par des vomissements incoercibles, responsables de troubles hydro-électrolytiques avec déshydratation et perte de poids. Les concentrations de T3 et T4 libres sont accrues, la TSH est indétectable. On n'observe pas d'accroissement des titres d'Ac antithyroïdiens, notamment des ARTSH. Parfois coïncident des altérations franches du bilan hépatique. Elle s'améliore spontanément avec la baisse du taux d'HCG, vers la 16^e à 20^e semaine gestationnelle. Elle requiert un traitement symptomatique, le repos, la réhydratation; on peut souvent se dispenser du traitement antithyroïdien.

Môles hydatiformes et choriocarcinomes producteurs d'HCG

Dans ces situations, les taux très élevés sont à l'origine des signes cliniques d'hyperthyroïdie.

Hypersensibilité à l'HCG du récepteur de la TSH (maladie de Rodien)

Elle est à l'origine d'une hyperthyroïdie gestationnelle familiale avec vomissements, qui persistent tout au long de la grossesse [2].

Hyperthyroïdies par production excessive de TSH

Dans ces situations très rares, le taux de TSH est accru ou paradoxalement normal, coïncidant avec une élévation des titres de T3 et T4 libres. Elles se caractérisent par un goitre diffus en l'absence de signes oculaires et d'ARTSH.

Adénome thyroïdique de l'antéhypophyse

Le rapport molaire chaîne α /TSH est supérieur à 1, le test à la TRH ne met pas en évidence de réponse de la TSH. L'IRM hypophysaire révèle le plus souvent une image évocatrice de macroadénome.

État de résistance de l'hypophyse à l'action des hormones thyroïdiennes

Le rapport molaire chaîne α /TSH est proche de 1, alors que sous TRH s'observe une réponse de la TSH. La pathologie, le plus souvent familiale, est liée dans 80 % des cas à une mutation hétérozygote d'un des gènes codant pour le récepteur TR β .

Causes rares

Métastases fonctionnelles diffuses d'un cancer thyroïdien

Ordinairement, l'hyperthyroïdie se révèle à distance de l'éradication de la tumeur cervicale, correspondant à un cancer vésiculaire bien différencié, et prédomine largement sur la T3.

Goitre ovarien toxique

Il s'agit de tératomes en règle bénins; l'hyperthyroïdie est rarement révélatrice, survient en l'absence de goitre, de signes oculaires. Il n'y a pas de fixation cervicale de l'iode 123, mais la révélation de la tumeur est permise par le scintigramme corps entier.

Hyperthyroïdie non auto-immune familiale (maladie de Leclère)

Liée à la mutation germinale activatrice du récepteur de la TSH, elle se caractérise par une hyperthyroïdie par goitre diffus globalement hyperfonctionnel, sans atteinte oculaire, sans stigmates biologiques d'auto-immunité antithyroïdienne. Le caractère familial de cette situation, sa révélation précoce dans le jeune âge ou dans la période néonatale contribuent à la reconnaissance de cette situation rare [3, 4].

Hyperthyroïdie liée au syndrome de McCune-Albright

Liée aux mutations activatrices du gène codant pour la sous-unité α de la protéine G (gène GNAS 1) liant le récepteur à l'unité effectrice, elle associe puberté précoce, dysplasie fibreuse des os et tâches café au lait [3, 5]. Des nodules toxiques ou non, un goitre ou un hyperfonctionnement thyroïdien isolé peuvent être présents.

TABLEAU 12-1

Diagnostic des hyperthyroïdies : orientation fournie par l'évaluation scintigraphique.	
<i>Fixation cervicale accrue</i>	<i>Fixation cervicale basse</i>
Maladie de Basedow	Surcharges iodées
Nodule toxique	Thyroïdites subaiguës
Goitres multinodulaires toxiques	Thyroïdites silencieuses
Goitre basedowifé	Thyréotoxicose factice
(Hyperthyroïdies gravidiques)*	Métastases fonctionnelles des cancers
Adénome thyroïdienne	Goitre ovarien toxique
Résistance aux hormones thyroïdiennes	

* La scintigraphie est inopportune dans cette situation

Autres causes

Une mutation du gène MCT8 peut conduire à reconnaître, chez un garçon souffrant de retard mental sévère, une anomalie du transport des hormones thyroïdiennes, responsable d'hyperthyroïdie à T3 [6].

Conclusion

Le diagnostic positif de l'hyperthyroïdie repose avant tout sur l'abaissement de la TSH. L'étape du diagnostic étiologique s'avère primordiale, conditionnant la prise en charge thérapeutique et le pronostic de chaque variété particulière d'hyperthyroïdie. Une analyse des circonstances de survenue, de l'état de la loge thyroïdienne et de l'appareil oculaire, la mesure des titres d'ARTSH, parfois de la thyroglobuline circulante, de l'HCG constituent les guides les plus sûrs de cette reconnaissance. Dans les cas difficiles, c'est le traditionnel examen scintigraphique qui contribue de façon déterminante à l'orientation diagnostique (tableau 12-1).

RÉFÉRENCES

- 1 TONACCHERA M, AGRETTI P, CHIOVATO L, ROSELLINI V, CECCARINI G, PERRI A, et al. Activating thyrotropin receptor mutations are present in nonadenomatous hyperfunctioning nodules of toxic or autonomous multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 : 2270-4.
- 2 RODIEN P, BRÉMONT C, SANSON ML, PARMA J, VAN SANDE J, COSTAGLIOLA S, et al. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N Engl J Med.* 1998; 339 : 1823-6.
- 3 DUPREZ L, PARMA J, VAN SANDE J, ALLGEIER A, LECLÈRE J, SCHVARTZ C, et al. Germline mutations in the thyrotropin receptor gene cause non-auto-immune autosomal dominant hyperthyroidism. *Nat Genet.* 1994; 7 : 396-401.
- 4 LECLÈRE J, THOMAS JL. Diffuse nonauto-immune hyperthyroidism. *Ann Endocrinol (Paris).* 1982; 43 : 553-68.
- 5 LUMBROSO S, PARIS F, SULTAN C; European Collaborative Study. Activating Gsalpha mutations : analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome—a European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 : 2107-13.
- 6 FRIESEMA EC, GRUETERS A, BIEBERMANN H, KRUDE H, VON MOERS A, REESER M, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet.* 2004; 364 : 1435-7.

POUR EN SAVOIR PLUS

- COOPER DS. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2003; 362 : 459-68.
- COSTAGLIOLA S, MORGENTHALER NG, HOERMANN R, BADENHOOP K, STRUCK J, FREITAG D, et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84 : 90-7.
- TUNBRIDGE WM, EVERED DC, HALL R, APPLETON D, BREWIS M, CLARK F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community : the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977; 7 : 481-93.
- TUNBRIDGE WM, VANDERPUMP MP. Population screening for auto-immune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000; 29 : 239-53.
- VLAEMINCK-GUILLEM V, WÉMEAU JL. Syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes. In : Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL, editors. *La thyroïde.* Paris : Expansion Scientifique Française; 2001. p. 453-460.
- WÉMEAU JL, CARDOT BAUTERS C, D' HERBOMEZ-BOIDEN M., PERIMENIS C, CEPHISE VELAYODOUM FL. Hyperthyroïdie. In : EMC, Endocrinologie, Nutrition, Paris : Elsevier Masson; 2006.

L'hypothyroïdie constitue la plus fréquente des dysfonctions thyroïdiennes, notamment chez la femme. Elle se définit par une insuffisance de sécrétion d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde, responsable d'un état d'hypométabolisme. Elle est liée le plus souvent à une atteinte primitivement thyroïdienne, et de façon plus exceptionnelle à un défaut de sécrétion ou d'activité de la TSH hypophysaire. Elle peut être suspectée cliniquement. La confirmation diagnostique est facilement apportée, dans les formes primitivement thyroïdiennes, par la mesure de la TSH. La simplicité du dosage permet aussi bien souvent la reconnaissance de l'hypothyroïdie chez des sujets non symptomatiques, au titre d'un dépistage dans des situations à risque, ou de façon fortuite. L'étiologie, dominée par les pathologies auto-immunes, doit être précisée afin d'adapter la thérapeutique et la surveillance. La correction de la carence hormonale est apportée par l'hormonothérapie substitutive, simple et efficace pourvu que l'on respecte quelques règles élémentaires de prescription et de surveillance.

Épidémiologie

L'hypothyroïdie touche les femmes de façon nettement préférentielle (sexe ratio de 1/10). L'âge moyen de survenue est de 60 ans. L'incidence augmente avec l'âge, notamment après la ménopause, et atteint 14/1000 femmes par an après 75 ans [1]. Souvent est identifié un contexte familial de pathologies thyroïdiennes diverses. Il n'y a pas de prédominance ethnique mais l'incidence peut dépendre de facteurs environnementaux telles la charge iodée ou la consommation d'aliments goitrigènes.

Manifestations cliniques et biologiques

Manifestations cliniques [2]

Forme typique

Dans sa présentation classique, le diagnostic d'hypothyroïdie est facilement évoqué devant l'association de signes tels qu'une asthénie, une frilosité, une prise de poids, une infiltration cutanéomuqueuse avec pâleur cireuse, un ralentissement psychomoteur, une constipation, une bradycardie. La carence en hormones thyroïdienne est en

effet responsable de manifestations que l'on peut classer en deux catégories : les signes liés à l'infiltration cutanéomuqueuse et les signes d'hypométabolisme.

L'infiltration cutanéomuqueuse, ou myxœdème, consiste en l'infiltration de la peau, des tissus sous-cutanés et des muqueuses par une substance mucoïde, riche en polysaccharides acides. Il s'agit d'un faux œdème ferme, ne prenant pas le godet. Au niveau du revêtement cutané, il affecte le visage qui s'arrondit, les traits sont épaissis, les lèvres soufflées, les paupières bouffies (fig. 13-1 et 13-2). Le tronc est infiltré, avec un comblement des creux sus-claviculaires et axillaires. Les jambes sont élargies « en poteau ». Les extrémités (mains et pieds) sont épaissies, les doigts sont boudinés. La peau est froide, sèche, squameuse, d'une pâleur cireuse hormis au niveau des lèvres et des pommettes volontiers érythrocyanotiques. Les paumes des mains et des pieds peuvent prendre une teinte orangée en rapport avec un trouble de la conversion du carotène alimentaire en vitamine A. Au niveau des muqueuses, le myxœdème est à l'origine d'une macroglossie, de ronflements, d'une voix rauque et grave par infiltration laryngée, d'une hypoacousie. Les phanères sont aussi affectés, avec des cheveux secs, cassants, tombant facilement, une dépilation notamment axillaire, pubienne et de la queue des sourcils, des ongles striés et fragiles.

Le syndrome d'hypométabolisme se manifeste par une asthénie physique, psychique, intellectuelle et sexuelle, avec ralentissement moteur et idéatoire. Il est associé à une frilosité avec tendance à l'hypothermie, une bradycardie, des bruits du cœur assourdis, une constipation par ralentissement du transit, une oligodipsie et une hypocrinie par tarissement des sécrétions sudorales et sébacées. La tension artérielle est variable, parfois augmentée en raison de l'élévation des résistances périphériques et du bloc acquis de la 11 bêta-hydroxystéroïde deshydrogénase (privilegiant la conversion de la cortisone vers le cortisol doué de propriétés rétentionnistes en eau et en sel, selon le modèle qu'induit aussi la réglisse), ou diminuée par diminution du débit cardiaque. Au niveau musculaire, l'amyotrophie est masquée par l'infiltration myxœdéma-teuse, les crampes sont fréquentes.

Le myxœdème et l'hypométabolisme favorisent une prise de poids modérée, sans obésité, contrastant avec une réduction de l'appétit.

Formes atypiques

Certaines présentations peuvent rendre le diagnostic d'hypothyroïdie moins évident.



Fig. 13.1. – Hypothyroïdie avec infiltration myxœdémateuse.

L'hypothyroïdie fruste peut apparaître complètement asymptomatique. Ailleurs elle est responsable de signes isolés, discrets, peu spécifiques qui attirent l'attention et conduisent au dosage de TSH : asthénie, crampes musculaires, constipation, prise de poids, raréfaction de la chevelure, hypercholestérolémie, etc.

Les formes trompeuses sont diverses et peuvent orienter à tort vers une autre pathologie d'organe ou d'appareil, cardiaque, digestive, neuromusculaire ou psychique...

Les manifestations cardiovasculaires peuvent prédominer. L'hypothyroïdie chronique sévère favorise en effet l'athéromatose, la cardiomégalie et l'insuffisance cardiaque. L'athéromatose coronarienne, bien que fréquente, est rarement symptomatique du fait de l'hypométabolisme responsable d'une diminution de la consommation en oxygène du myocarde. C'est surtout lors de l'instauration du traitement substitutif en hormones thyroïdiennes que des signes angineux peuvent apparaître dans les formes profondes et anciennes. L'origine de la cardiomégalie est double : infiltration myocardique, et surtout épanchement péricardique fréquemment caractérisé lors l'échocardiographie, et responsable en radiographie de l'aspect en « cœur de bœuf ». La péricardite myxœdémateuse est en général peu symptomatique, responsable de vagues précordialgies. Les épanchements importants avec tamponnade sont possibles mais exceptionnels. L'insuffisance cardiaque symptomatique est rare, survient alors plus volontiers sur un terrain de cardiopathie sous-jacente. L'hypothyroïdie conduit en effet à une diminution du débit cardiaque liée à la réduction de la force contractile du myocarde, à la bradycardie et

à l'altération de la fonction diastolique. Les anomalies électrocardiographiques sont fréquentes : bradycardie sinusale, bas voltage, aplatissement ou inversion de l'onde T dans toutes les dérivations. Le microvoltage diffus est évocateur d'épanchement péricardique. Des troubles du rythme ont été décrits de façon exceptionnelle : blocs sino-auriculaires et auriculo-ventriculaires, torsades de pointe sur allongement du QT.

Les formes musculaires peuvent être pseudomyotoniques, pseudomyopathiques ou pseudomyositiques : crampes musculaires, myalgies, raideur touchant principalement la racine des membres et les ceintures, fatigabilité musculaire. Les masses musculaires apparaissent hypertrophiées, indurées, rarement atrophiques. L'élévation des enzymes musculaires notamment des CPK (créatine-phosphokinases, fraction MM), parfois de la créatinine, traduit l'intensité de la rhabdomyolyse. L'électromyogramme est aspécifique, révèle en général un profil pseudomyotonique avec lenteur de la décontraction, réduction de la durée et de l'amplitude des potentiels d'action. Les anomalies histologiques sont aussi aspécifiques. Un syndrome d'apnées du sommeil est possible, en rapport avec la myopathie des muscles intercostaux et du diaphragme.

L'atteinte neurologique est essentiellement périphérique, sous forme d'une neuropathie sensitivomotrice à prédominance sensitive. Elle se traduit par des paresthésies des extrémités prédominant la nuit. L'atteinte motrice se limite généralement à une aréflexie ostéotendineuse. Il faut souligner aussi la fréquence du syndrome du canal carpien, souvent bilatéral, favorisé par

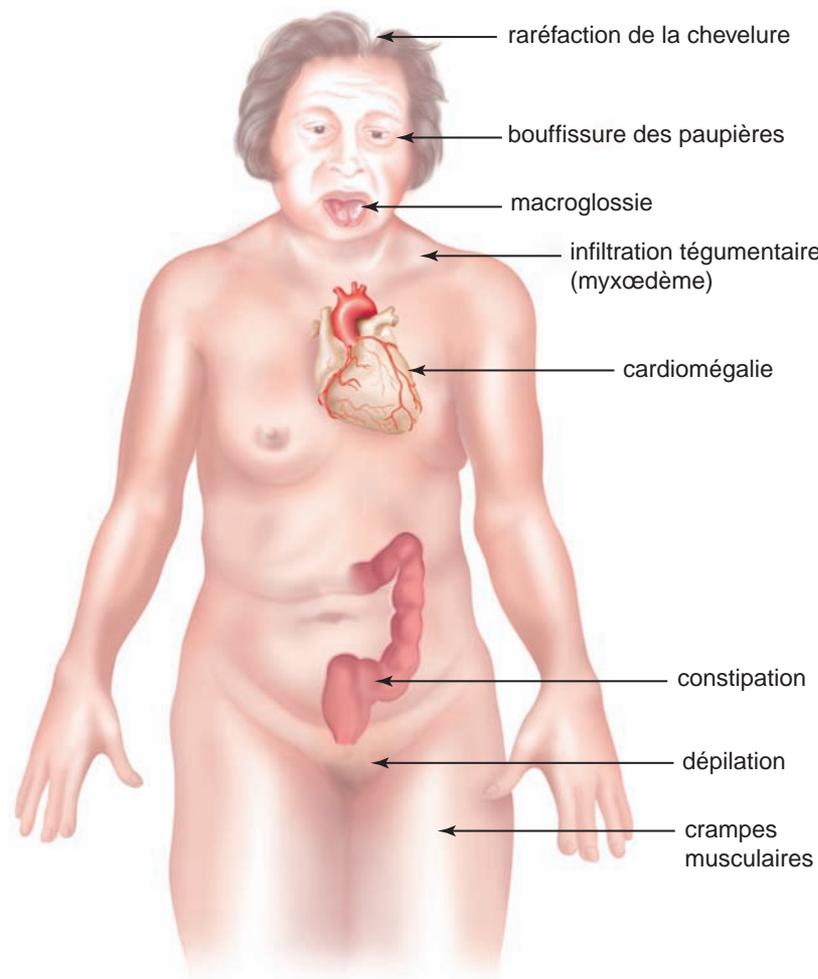


Fig. 13.2. – Présentation clinique de l'hypothyroïdie acquise postménopausique.

l'infiltration myxœdémateuse périnerveuse. Les troubles auditifs, liés aux anomalies de transmission dues à l'infiltration muqueuse, apparaissent aussi en rapport avec une atteinte de la cochlée et des voies auditives rétro-cochléaires. Des manifestations vertigineuses peuvent se rencontrer, probablement plutôt d'origine cérébelleuse que vestibulaire.

Dans les formes digestives, le ralentissement du transit peut être majeur et donner lieu à des manifestations occlusives avec iléus paralytique et mégacolon.

Des présentations rhumatologiques sont possibles : tendinites, crises articulaires aiguës d'allure goutteuse avec hyperuricémie, ou par chondrocalcinose.

Les formes psychiatriques se manifestent par des troubles de l'humeur, une pseudodémence (réversible sous traitement), voire des manifestations psychotiques avec délire.

Les manifestations endocriniennes associées affectent la fonction gonadotrope. Ménorragies, syndrome prémenstruel (en rapport avec un déficit lutéal), infertilité (par anovulation), troubles de la sexualité sont

habituels. Les modifications du tonus dopaminergique de l'hypothalamus en rapport avec la carence en hormone thyroïdienne peuvent déterminer une hyperprolactinémie avec aménorrhée et galactorrhée (il faut se méfier du piège que constitue l'hypertrophie pseudo-adénomateuse de l'hypophyse liée à l'hypothyroïdie, lorsqu'est réalisée dans ces circonstances une imagerie de la région hypothalamo-hypophysaire). Chez l'homme, l'hypothyroïdie peut entraîner des troubles de la libido, une impuissance, une altération de la spermatogénèse.

Enfin, certaines formes peuvent se révéler par des épanchements séreux isolés ou multiples : épanchement pleural, péricardique, articulaire, ascite. À la ponction, ces épanchements sont riches en protéines et en cholestérol.

Coma myxœdémateux

Il correspond à l'évolution ultime d'une hypothyroïdie profonde négligée. Il est rare actuellement, néan-

moins parfois encore révélateur de l'hypothyroïdie. Son pronostic reste sombre avec une mortalité proche de 20 %. Il touche surtout les femmes de plus de 50 ans. Des facteurs déclenchants sont souvent identifiés : exposition au froid (survenue hivernale dans 95 % des cas), infection, stress médical ou chirurgical, médicaments (en particulier barbituriques, sédatifs, opiacés, diurétiques, digitaliques).

Cliniquement, il s'agit d'un coma de profondeur variable, aréflexique, sans signe de localisation, s'accompagnant dans 20 à 25 % des cas de crises convulsives généralisées. L'hypothermie associée a une grande valeur diagnostique. Elle est présente dans 80 % des cas, comprise généralement entre 30 et 36 °C, parfois plus sévère. Il n'y a pas de frissons. L'absence d'hyperthermie en regard d'un processus infectieux a la même valeur. Il s'y associe une bradycardie, une bradypnée (sauf en cas d'infection respiratoire associée), une hypotension artérielle (mais une hypertension est aussi possible), une infiltration cutanée. Des signes d'hypothyroïdie associés, une cicatrice de cervicotomie peuvent aussi orienter le diagnostic.

Sur le plan biologique, l'hyponatrémie est constante, parfois inférieure à 110 mmol/L. Une baisse de l'hématocrite et/ou de la protidémie peut être associée, témoin d'une hémodilution. Sur la gazométrie artérielle, l'hypoxémie est fréquente, ainsi que l'acidose respiratoire, en rapport avec l'hypoventilation alvéolaire. Enfin, on peut observer une élévation des CPK, des LDH (lactico-déshydrogénases), une hypoglycémie.

Sur le plan paraclinique, l'ECG (électrocardiogramme) révèle une bradycardie sinusale, un microvoltage diffus, un allongement de l'espace QT. La radiographie de thorax peut montrer une cardiomégalie, des épanchements pleuraux. L'EEG (électroencéphalogramme) est aspécifique, révélant un tracé peu ample, pauvre en ondes alpha et ne répondant pas à la stimulation lumineuse. La ponction lombaire objective une élévation de la pression du LCR (liquide céphalorachidien) avec hyperprotéïnorachie. Sur le plan hormonal, l'hypothyroïdie est primitivement thyroïdienne dans la quasi-totalité des cas. On observe donc une TSH très élevée et une T4 libre très basse ou effondrée.

Manifestations biologiques

De nombreuses manifestations biologiques accompagnent l'hypothyroïdie et peuvent être révélatrices :

1. perturbations lipidiques : le profil lipidique est athérogène. Il associe une hypercholestérolémie avec élévation préférentielle des LDL. Les HDL (*High Density Lipoproteins*) sont normales ou augmentées. Une hypertriglycéridémie est possible ;
2. anomalies hématologiques : l'anémie est fréquente, souvent macrocytaire. Dans ce cas, il ne faut pas méconnaître une maladie de Biermer associée en cas de contexte auto-immun. Elle peut être microcytaire, par altération de l'absorption ferrique (achlorhydrie gastrique ? maladie cœliaque ?) ou par déperdition

martiale (liée aux ménorragies). Elle est parfois normocytaire du fait d'un déficit en érythropoïétine ou d'une dysfonction médullaire. Des troubles discrets de la coagulation sont possibles : diminution du facteur VIII, des facteurs II, VII, X, maladie de Willebrand acquise ;

3. élévation des enzymes musculaires : CPK, ASAT (aspartate-aminotransférases), LDH, myoglobine, créatinine ;
4. troubles électrolytiques : hyponatrémie de dilution ;
5. hyperuricémie, en particulier chez les hommes ;
6. tendance à l'hypoglycémie. Celle-ci est marquée dans les formes centrales avec autres déficits antéhypophysaires associés ;
7. hyperprolactinémie, surtout chez la femme jeune ;
8. diminution des marqueurs d'imprégnation périphérique en hormones thyroïdiennes : SHBG ou SBP (*Sex Binding Protein*), ostéocalcine, enzyme de conversion de l'angiotensine I, transferrine, TBG, etc. Ces paramètres ne doivent pas être mesurés en routine. À l'inverse, leur caractérisation conduit à évoquer l'hypothyroïdie.

Diagnostic positif

L'examen à réaliser en première intention est le dosage de la TSH. Ce marqueur sensible de l'imprégnation tissulaire en hormones thyroïdiennes constitue un indicateur précoce des petites dysfonctions thyroïdiennes, s'accroît isolément au cours des hypothyroïdies discrètes, débutantes. C'est seulement lorsque la TSH est augmentée qu'éventuellement peut être réalisée la mesure de la T4 libre, autre marqueur de la profondeur de l'hypothyroïdie.

On distingue l'hypothyroïdie fruste et l'hypothyroïdie patente. L'hypothyroïdie fruste, ou subclinique, est définie par la coexistence d'une TSH élevée et de valeurs normales de T4 libre. Dans cette situation, les signes cliniques réellement en rapport avec l'hypothyroïdie sont généralement absents ou très discrets. De façon générale, la mise en évidence d'une valeur de TSH faiblement augmentée doit systématiquement être contrôlée par un nouveau dosage dans les 2 ou 3 mois.

Le dosage de T4 libre n'a d'intérêt dans la détection des hypothyroïdies que lorsque l'on suspecte une hypothyroïdie centrale. En effet, dans cette situation, la TSH peut être basse, normale voire discrètement augmentée, avec en regard une T4 libre abaissée ou dans les valeurs basses de la normale. Mais l'hypothyroïdie centrale est rare, infiniment moins fréquente que l'hypothyroïdie périphérique (rapport d'environ 1/1 000). Elle doit être évoquée en cas de contexte évocateur : pathologie connue de la région hypothalamo-hypophysaire, surtout lorsque d'autres déficits antéhypophysaires ont été identifiés, traumatisme crânien, radiothérapie cérébrale, hémorragie méningée. Le dosage de T3 libre n'a pas d'intérêt en routine et ne doit pas être demandé.

Faut-il dépister l'hypothyroïdie de l'adulte ?

En principe, le dépistage systématique de l'hypothyroïdie n'est pas recommandé dans une population en bonne santé. La mesure est réservée aux sujets symptomatiques. Cependant, la mesure de principe de la TSH apparaît justifiée :

- s'il existe un projet de grossesse : en cas de goitre, d'antécédent personnel ou familial de pathologie auto-immune, de thyroïdite subaiguë ;
- chez les sujets à haut risque d'hypothyroïdie qui expriment mal leur souffrance : sujets âgés hospitalisés, trisomie 21, etc. ;
- lors de certains traitements exposant aux dysfonctions thyroïdiennes : amiodarone, lithium, cytokines.

Diagnostic différentiel et situations particulières

Une élévation de la TSH peut s'observer en l'absence d'hypothyroïdie primitive dans de rares circonstances : adénomes thyroïdiens (responsables de thyrotoxicose clinique), insuffisance surrénale, cirrhose hépatique, certains traitements (amiodarone, dompéridone, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, acide iopanoïque), artéfacts de dosage.

Des taux de T3 et de T4 libres diminués se rencontrent dans de nombreuses circonstances, ce qui en fait des marqueurs peu spécifiques d'hypothyroïdie en première intention, dont le dosage peut induire des erreurs diagnostiques coûteuses et inutiles pour le patient. Ces circonstances sont précisées dans le tableau 13-1. Des artéfacts de dosage à type d'anticorps hétérophiles sont aussi possibles.

Étiologies de l'hypothyroïdie [3]

Hypothyroïdie primitivement thyroïdienne

Hypothyroïdie d'origine auto-immune [4]

L'auto-immunité représente le principal facteur étiologique d'hypothyroïdie spontanée, notamment chez la femme, et s'exprime sous diverses présentations. L'atteinte thyroïdienne peut être isolée, ou s'associer à d'autres atteintes auto-immunes : diabète de type 1, insuffisance surrénale, insuffisance ovarienne primitive par ovarite auto-immune, vitiligo, maladie de Biermer, syndrome de Gougerot-Sjögren, etc. Ces atteintes multiples peuvent entrer dans le cadre de polyendocrinopathies auto-immunes. La polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (syndrome APECED) à début juvénile, typiquement responsable de candidose cutanéomuqueuse, d'hypoparathyroïdie, d'insuffisance surrénale, et liée à la mutation du gène *AIRE*, est assez rarement cause d'hypothyroïdie. La polyendocrinopathie auto-immune de type 2 est plus fréquente. Elle associe une hyper- ou une hypothyroïdie auto-immune, un diabète de type 1, une maladie d'Addison, une ménopause précoce, éventuellement d'autres atteintes auto-immunes. Le syndrome de Schmidt associe une thyroïdite auto-immune et une maladie d'Addison (la mélanodermie manque habituellement du fait de la carence en hormones thyroïdiennes).

Thyroïdite lymphocytaire chronique à forme atrophique (myxœdème idiopathique post-ménopausique)

Il s'agit de l'étiologie la plus fréquente d'hypothyroïdie, touchant particulièrement la femme après la ménopause, mais elle est possible aussi chez l'homme et l'enfant. Elle s'accompagne d'une atrophie progressive de la glande thyroïde (involution thyroïdienne spontanée). La palpation

TABLEAU 13-1

Principales causes d'abaissement isolé de T4 et/ou T3 libres.	
Cause	Hormone abaissée
Grossesse aux 2 ^e et 3 ^e trimestres	FT4 et FT3 (normes spécifiques)
Maladies non thyroïdiennes sévères (« syndrome de basse T3 »)	FT3, ou FT3 et FT4
Hypothyroïdie centrale	FT4 et/ou FT3
Surdosage en antithyroïdiens	FT4
Traitement par T3	FT4
Médicaments inducteurs enzymatiques : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital	FT4, ou FT3 et FT4
Inhibiteurs de conversion de T4 en T3 : amiodarone, propranolol, dexaméthasone, produits de contraste iodés	FT3 (FT4 normale ou augmentée)
Dénutrition	FT3
Sénescence	FT3

thyroïdienne objective donc une thyroïde de petite taille voire non palpable. L'échographie thyroïdienne n'est alors pas nécessaire au diagnostic. Lorsqu'elle est réalisée, elle identifie un parenchyme thyroïdien atrophique (volume < 7 mL) hypoéchogène et hypovasculaire. Les ATPO sont présents, moins fréquemment les ATG. Leur taux diminue progressivement parallèlement à l'involution thyroïdienne, et donc du tissu antigénique, parfois jusqu'à la négativation. L'hypothyroïdie est définitive.

Thyroïdite de Hashimoto

Il s'agit de la forme hypertrophique des thyroïdites lymphocytaires chroniques. Elle prédomine nettement chez la femme (9 cas sur 10), avec une incidence maximale entre 30 et 45 ans. Le goitre est constant, diffus, homogène, indolore, de consistance ferme (semblable à celle d'un pneu en caoutchouc), non compressif. L'hypothyroïdie est souvent absente au moment du diagnostic mais s'installe inéluctablement de façon progressive au cours de l'évolution. Les ATPO sont présents à des titres très élevés, et un peu moins constamment les ATG. En échographie, on observe une hypertrophie thyroïdienne diffuse, avec un aspect hypoéchogène hétérogène. La scintigraphie, qui n'a pas d'intérêt pour l'exploration de routine, objective une fixation présente mais hétérogène du traceur, avec un aspect « en damier » ou « mité ». La présence de nodules est possible correspondant à des nodules de thyroïdite, de régénération, ou un épithélioma associé (3-4 % des cas). Une ponction pour étude cytologique ne doit pas être négligée même si son interprétation est délicate dans les situations de thyroïdite. Le principal risque évolutif de la thyroïdite de Hashimoto est constitué par la transformation lymphomateuse. Elle est rare (1 % des cas) mais impose une surveillance régulière clinique et échographique du goitre.

Une variante de la thyroïdite de Hashimoto est représentée par la thyroïdite lymphocytaire chronique de l'enfant et de l'adolescent. Elle apparaît généralement entre 10 et 15 ans. Elle se manifeste par un goitre diffus, qui se distingue du goitre simple de l'adolescent par sa fermeté. Elle s'accompagne biologiquement d'un taux d'ATPO élevé et parfois d'une élévation de la TSH.

Thyroïdite auto-immune asymptomatique

C'est la plus fréquente des présentations des thyropathies auto-immunes, touchant de l'ordre de 10 à 20 % de la population adulte féminine.

Au sens propre, la thyroïdite asymptomatique s'observe en l'absence de goitre, de dysfonction thyroïdienne. On peut la reconnaître biologiquement par la présence d'anticorps antithyroïdiens, en échographie par l'aspect globalement hypoéchogène de la thyroïde, enfin histologiquement par un infiltrat lymphoplasmocytaire s'associant à des altérations parenchymateuses. La TSH est normale, mais sa surveillance annuelle est recommandée, en raison du risque élevé d'apparition d'une hypothyroïdie, avec une incidence de 5 % par an. Les situations de

thyroïdites auto-immunes asymptomatiques constituent un facteur majeur de prédisposition aux hypothyroïdies précoces de la grossesse, aux thyroïdites silencieuses du post-partum, aux hypothyroïdies liées aux surcharges iodées, au lithium, etc.

Thyroïdite du post-partum

Elle touche environ 5 à 10 % des femmes après leur accouchement. Après une phase transitoire de thyrotoxicose, souvent inapparente, survient une hypothyroïdie à partir du 4^e ou 5^e mois suivant l'accouchement. Les signes cliniques peuvent facilement être rattachés à tort à la fatigue liée à l'accouchement et aux soins apportés au nouveau-né, à un « baby-blues ». La TSH est généralement franchement élevée et les ATPO positifs. L'évolution est marquée dans la plupart des cas (80 à 90 %) par le retour à l'euthyroïdie, en quelques semaines ou quelques mois. Néanmoins des hypothyroïdies définitives sont possibles (10 à 20 % des cas, coïncidant avec une atrophie progressive de la glande thyroïde). La récurrence lors des grossesses ultérieures est fréquente (30 à 40 %).

Hypothyroïdie par anticorps bloquants

Une hypothyroïdie spontanée est fréquente, survenant souvent plusieurs décennies après l'épisode thyrotoxique chez les patients qui ont fait l'objet d'une maladie de Basedow. Mais certains sujets constituent une hypothyroïdie, en principe en l'absence de goitre, du fait d'une variété particulière d'ARTSH à activité non pas stimulante mais bloquante. Certaines de ces situations évoluent vers la maladie de Basedow.

Thyroïdite subaiguë de De Quervain

L'hypothyroïdie est possible à la phase de récupération des thyroïdites subaiguës. La symptomatologie avait débuté par des douleurs cervicales antérieures, volontiers accompagnées de dysphagie, irradiant vers les oreilles et le maxillaire inférieur, survenant typiquement 2 à 6 semaines après un épisode viral rhinopharyngé. En phase aiguë sont constatés fièvre, asthénie, goitre diffus, ferme, très douloureux. Des signes de thyrotoxicose en rapport avec la libération d'hormones thyroïdiennes liée au processus de thyroïdite, spontanément régressifs, font place à une phase transitoire d'hypothyroïdie de quelques semaines ou mois, suivie d'une récupération fonctionnelle complète. Dans moins de 5 % des cas, cette hypothyroïdie peut néanmoins être définitive.

Hypothyroïdie d'origine iatrogène [5]

Post-thyroïdectomie

L'hypothyroïdie est constante après thyroïdectomie totale, nécessitant un traitement substitutif immédiat en hormones thyroïdiennes. Après thyroïdectomie partielle, le risque d'hypothyroïdie dépend de la masse de tissu fonc-

tionnel laissé en place. Il est très faible en cas de lobectomie ou de lobo-isthmectomie, si le parenchyme est sain et préalablement normofonctionnel. Néanmoins une surveillance régulière et prolongée de la TSH est nécessaire puisque l'hypothyroïdie peut apparaître secondairement, plusieurs mois après la chirurgie, en particulier en cas de thyroïdite auto-immune sous-jacente.

Traitement radio-isotopique

Le traitement des pathologies thyroïdiennes par iode radioactif se complique volontiers d'hypothyroïdie, en particulier au décours du traitement de la maladie de Basedow. L'hypothyroïdie peut apparaître précocement, dans les semaines qui suivent le traitement. Dans ce cas, elle est souvent transitoire, en rapport avec des phénomènes de thyroïdite radique. Elle peut être aussi retardée, s'observer plusieurs mois ou années après l'administration d'iode radioactif. Elle est dans ce cas définitive, liée à la destruction progressive du parenchyme thyroïdien. Une surveillance systématique prolongée de la TSH est donc indispensable après traitement radio-isotopique.

Le risque d'hypothyroïdie est beaucoup plus faible après traitement d'un nodule toxique puisque seul le nodule hyperfonctionnel capte l'iode administré (nodule extinctif) mais pas le parenchyme sain qui est au repos et reste ainsi protégé. La surveillance de la TSH reste néanmoins indispensable.

Radiothérapie externe

Toute irradiation de la région cervicale peut entraîner une hypothyroïdie, dans un délai de plusieurs mois voire plusieurs années après le traitement. C'est le cas particulièrement des traitements de cancers ORL et des maladies de Hodgkin qui ont conduit à une irradiation élevée (30–60 Gy). Une surveillance de la TSH est indispensable au décours de ces situations pendant plusieurs années.

Surcharge iodée

L'hypothyroïdie induite par l'iode est surtout le fait de traitements par l'amiodarone, molécule très riche en iode (1 seul comprimé apporte 75 mg d'iode, soit 500 fois plus que les besoins journaliers recommandés) et lipophile, qui s'accumule longtemps dans les tissus (demi-vie d'élimination plasmatique de 30 à 100 jours). Elle est possible mais plus rare dans les surcharges iodées d'autre origine : produits de contraste radiologiques, antiseptiques locaux, préparations laxatives, produits diététiques à base de produits de la mer, etc. L'apparition de l'hypothyroïdie est favorisée par l'auto-immunité antithyroïdienne. Elle est ordinairement transitoire, réversible avec l'élimination de la surcharge iodée, mais peut justifier la supplémentation hormonale.

Autres causes médicamenteuses

Les antithyroïdiens de synthèse peuvent bien entendu être à l'origine d'une hypothyroïdie, ce qui est préjudiciable,

et justifie une surveillance régulière et une bonne adaptation du schéma thérapeutique.

L'hypothyroïdie est fréquente sous lithium, utilisé en psychiatrie dans la psychose maniacodépressive. Elle survient chez environ 10 % des patients lors de la première année du traitement, surtout chez les femmes. En effet, le lithium diminue la production d'hormones thyroïdiennes surtout en inhibant la protéolyse de la thyroglobuline et par un effet immunomodulateur. Une auto-immunité thyroïdienne préexistante favorise la survenue de l'hypothyroïdie. Celle-ci coïncide avec un goitre, est en général réversible à l'arrêt de la lithothérapie, lorsque celle-ci est possible. Mais il n'y a pas de gêne dans le cas contraire à sa poursuite en association avec l'hormonothérapie thyroïdienne.

Les cytokines sont aussi d'importants pourvoyeurs de dysthyroïdies. L'interféron α , essentiellement utilisé dans les hépatites chroniques B et C, mais aussi dans certaines hémopathies ou tumeurs solides, induit une dysthyroïdie en moyenne dans 9 % des cas (2,5 à 40 % selon les études) dont l'hypothyroïdie, surtout chez la femme et en cas d'auto-immunité thyroïdienne préexistante. Sous interféron β , d'utilisation plus récente dans la sclérose en plaques, une hypothyroïdie par thyroïdite destructrice survient dans 8 % des cas surtout lors de la première année de traitement. L'interleukine 2 peut aussi induire une hypothyroïdie, ou une hyperthyroïdie, ou des dysthyroïdies diphasiques.

D'introduction plus récente, les thérapeutiques moléculaires ciblées anticancéreuses se sont révélées potentiellement responsables d'hypothyroïdies. C'est le cas du sunitinib (*Sutent*), inhibiteur de tyrosine-kinase utilisé dans le cancer du rein et les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) qui justifie aussi, comme pour les médications précédentes, la surveillance des taux de TSH.

Hypothyroïdie d'origine infiltrative

La thyroïdite de Riedel, ou thyroïdite fibreuse, est une pathologie thyroïdienne fibrosante rare qui peut aboutir à une hypothyroïdie en cas de destruction complète du parenchyme thyroïdien par le processus fibreux.

De façon analogue, les envahissements du parenchyme thyroïdien par un processus néoplasique, une localisation métastatique ou dans le cadre d'une leucémie ou d'un lymphome peuvent conduire dans leurs formes extrêmes à un déficit de la production hormonale thyroïdienne.

Enfin, des hypothyroïdies par infiltration thyroïdienne liée à une maladie de surcharge ou à une granulomatose (amylose, sarcoïdose, autres granulomatoses) ont été décrites.

Hypothyroïdie congénitale à révélation tardive

Le diagnostic des hypothyroïdies d'origine congénitale est dans la très grande majorité des cas de reconnaissance pédiatrique, surtout depuis la généralisation du dépistage néonatal de l'hypothyroïdie. Néanmoins, certains tableaux particuliers peuvent échapper au diagnostic ou apparaître de façon retardée dans l'enfance, l'adolescence voire

même à l'âge adulte. Il s'agit de troubles de l'hormonogénèse, généralement associés à un goitre, ou d'anomalies de développement de la glande thyroïde et en particulier d'ectopies thyroïdiennes.

Facteurs nutritionnels, environnementaux et généraux

Le principal facteur environnemental à l'origine d'hypothyroïdies est la carence iodée. Elle est responsable de goitres endémiques dans certaines régions du globe, parfois de tableaux de crétinisme, compliquant l'hypothyroxinémie fœtale et infantile. Ces tableaux ont disparu en France métropolitaine. Certains aliments sont goitrigènes et peuvent induire une hypothyroïdie : chou, rutabaga contenant la goitrine ; manioc qui s'enrichit en thiocyanates lorsqu'il est séché au soleil.

On observe aussi des hypothyroïdies avec goitre au cours des syndromes néphrotiques qui déterminent une déperdition urinaire en hormones liées à la protéinurie. On a décrit des hypothyroïdies en rapport avec des hémangiomes hépatiques producteurs de désiodases.

États de résistance à la TSH

Ils sont liés à des mutations inhibitrices, souvent familiales, du gène codant le récepteur de la TSH, ou du gène *GNAS* codant les protéines de liaison Gs au cours des pseudohypoparathyroïdies de type 1, parfois de type 2.

Hypothyroïdie d'origine centrale

L'hypothyroïdie d'origine centrale est infiniment moins fréquente que l'hypothyroïdie périphérique (rapport de 1/1 000). Elle est exceptionnellement isolée, ordinairement associée à d'autres déficits hypophysaires. C'est le contexte qui permet généralement de l'évoquer : pathologie tumorale de la région hypothalamo-hypophysaire, mais aussi génétique, auto-immune, infectieuse, infiltrative, nécrose ischémique, du syndrome de Sheehan, radiothérapie cérébrale, traumatisme crânien, hémorragie

méningée, etc. La présentation clinique est variable en fonction des déficits associés, il n'y a pas de goitre, guère de myxœdème. Le diagnostic biologique n'est pas facile : la TSH peut être basse, normale voire augmentée, mais inadaptée à une T4 libre basse. La T4 libre peut toutefois être dans les valeurs basses des normes.

Diagnostic étiologique

Un diagnostic étiologique précis est nécessaire devant toute hypothyroïdie. L'interrogatoire permet d'identifier les causes évidentes, en particulier iatrogènes. Il permet d'identifier les situations à risque, en particulier d'atteinte auto-immune. La palpation cervicale est effectuée à la recherche d'un goitre ou à l'inverse d'une thyroïde atrophique ou d'une loge thyroïdienne vide. C'est cette palpation qui constitue souvent le principal élément d'orientation diagnostique (tableau 13-2).

Sur le plan biologique, la recherche d'ATPO est en règle positive en cas de thyroïdite auto-immune. C'est seulement lorsque la recherche des ATPO est négative, en regard d'une présentation évocatrice d'une origine auto-immune que se justifie la mesure des ATG (présents isolément dans 3 à 10 % des cas).

La mesure de la thyroglobuline est indiquée seulement dans l'évaluation des hypothyroïdies congénitales : sa valeur est indétectable en cas d'athyréose, accrue dans les autres causes (ectopie, anomalie de la biosynthèse hormonale).

Une échographie thyroïdienne est utile en cas de goitre cliniquement perçu ou de palpation cervicale difficile. Elle permet de décrire le volume du goitre, ses caractéristiques (diffus ou nodulaire, suspect ou non), son échogénicité (le caractère hypoéchogène diffus, souvent un peu hétérogène est en faveur de la thyroïdite). Elle a moins d'intérêt pour confirmer le caractère atrophique d'une thyroïde ou la vacuité de la loge thyroïdienne.

Le dosage de l'iodurie peut être utile pour détecter une surcharge iodée actuelle non identifiée à l'interrogatoire.

TABLEAU 13-2

Principales causes d'hypothyroïdie.	
Hypothyroïdies sans goitre	Hypothyroïdies avec goitre
Thyroïdites auto-immunes atrophiantes : – post-ménopausiques +++ – à distance d'une thyroïdite du post-partum Iatrogènes : – thyroïdectomies – traitements radio-isotopiques – irradiation cervicale – inhibiteurs des tyrosine-kinases Hypothyroïdie congénitale par : – athyréose – ectopie Déficit thyrotrope États de résistance à la TSH	Thyroïdites : – de Hashimoto ++ – subaiguë de De Quervain – du post-partum – de Riedel Infiltrations néoplasiques et par surcharge Médicaments ++ : – antithyroïdiens – surcharges iodées – lithium – amiodarone – cytokines Carence en iode Anomalies congénitales de la biosynthèse hormonale

Il peut s'effectuer sur un recueil d'urines de 24 heures ou sur un échantillon (couplé au dosage de la créatininurie). Ce dosage n'est pas remboursé par la sécurité sociale.

Enfin, la scintigraphie thyroïdienne est rarement utile dans l'exploration d'une hypothyroïdie acquise de l'adulte. Elle permet toutefois d'évaluer le mécanisme de certaines hypothyroïdies congénitales ou acquises, notamment iatrogènes, de détecter en particulier un trouble de l'organification de l'iode par le test au perchlorate.

Traitement et surveillance

L'objectif du traitement est la restauration de concentrations tissulaires appropriées en hormones thyroïdiennes. Le traitement est généralement purement symptomatique sous forme d'un traitement hormonal substitutif que le patient poursuivra le plus souvent à vie. Il est remarquablement efficace, sa prescription répond à des règles précises qu'il convient de bien connaître [6].

Moyens thérapeutiques (tableau 13-3)

La molécule de choix pour le traitement de l'hypothyroïdie est la lévothyroxine (L-T4) sodique, commercialisée sous deux présentations orales : *Lévothyrox* en comprimés et *L-Thyroxine* en gouttes. Elle est bien absorbée au niveau de l'intestin grêle proximal. Sa demi-vie est de 7 jours, ce qui garantit une concentration plasmatique stable, même en cas d'oubli occasionnel. La lévothyroxine est convertie par les désiodases au niveau des tissus cibles et s'active en T3. Elle est d'usage commode, compte tenu de la multiplicité des présentations (comprimés sécables de *Lévothyrox* dosés de 25 à 200 µg, comportant tous les intermédiaires de 25 en 25 µg), ce qui permet un ajustement optimal de la posologie. Le fractionnement en 1/2 comprimé (12,5 µg/jour) ou la forme en gouttes de *L-Thyroxine* (5 µg de lévothyroxine sodique par goutte) sont utiles chez les sujets âgés ou lorsqu'on souhaite une introduction très progressive du traitement. L'administration de la lévothyroxine se fait traditionnellement à jeun, mais est apparue en réalité plus efficace et avec une meilleure stabilité des taux de T4 libre lors d'une prise vespérale. En fait l'horaire

et les modalités ont peu d'importance, à condition que la prise se fasse dans les mêmes conditions d'un jour à l'autre (même horaire, même distance par rapport au repas). Il existe également de la *L-Thyroxine* injectable, conditionnée en flacons de 200 µg, réservée aux périodes de réanimation parentérale, aux intolérances digestives ou au coma myxoédémateux.

Les autres produits commercialisés sont la lévotriiodothyronine, ou liothyronine ou L-T3 (comprimés de *Cynomel* dosés à 25 µg) et l'association de lévothyroxine (100 µg) et de liothyronine (20 µg) (*Euthyral*). Ces deux présentations contiennent de la L-T3, qui possède une action biologique intense et rapide, un risque potentiel de surdosage et une stabilité moins parfaite des taux plasmatiques. Le tiratricol, dérivé métabolique de la T3, n'a que des indications marginales.

Adaptation de la posologie

La posologie de L-T4 nécessaire dépend du volume de distribution et donc essentiellement du poids du patient. Elle ne dépend guère de son étiologie, ni de la profondeur initiale de l'hypothyroïdie. Les besoins en lévothyroxine sont proches de 1,6 à 1,7 µg/kg/jour chez l'adulte, se réduisent chez le sujet âgé (1,3 µg/kg/jour), sont plus importants chez l'enfant (2–2,5 µg/kg/j). L'absorption de la lévothyroxine est altérée dans les situations de malabsorption intestinale (maladie cœliaque). Elle peut aussi être réduite par interférence avec des médicaments (tableau 13-4) : sels de fer, de calcium, de magnésium, colestyramine, hydroxyde d'aluminium, sucralfate, inhibiteurs de la pompe à protons. Son métabolisme est accéléré par les inducteurs enzymatiques. Les besoins augmentent pendant la grossesse, du fait de l'élévation de la TBG sous l'effet des œstrogènes, de la dégradation accrue par les désiodases placentaires. La posologie de L-T4 doit donc être systématiquement majorée d'environ 30 %, dès le retard de règles et la confirmation du diagnostic de grossesse, suivie d'une mesure 6 semaines plus tard du taux de la TSH.

L'initiation du traitement doit être d'autant plus progressive que le patient est âgé, que l'hypothyroïdie est profonde et ancienne. Cependant au décours des thyroïdectomie totale, on prescrit d'emblée le *Lévothyrox* à la posologie cible d'environ 1,6 µg/kg/jour. Une grande

TABLEAU 13-3

Hormones thyroïdiennes.			
Dénomination commune	Nom de commercialisation	Présentation	Posologies habituelles
Lévothyroxine L-T4	<i>Lévothyrox</i> <i>L-Thyroxine</i>	Cpés sécables à : 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg Solution buvable en gouttes de 5 µg Ampoules injectables de 200 µg	1,3–2,5 µg/kg/j Moyenne = 1,6–1,7 µg/kg/j
Liothyronine L-T3	<i>Cynomel</i>	Cpé à 25 µg	Moyenne = 3 cp./j
Association L-T4 + L-T3	<i>Euthyral</i>	Cpé à 100 µg (L-T4) +25 µg (L-T3)	Moyenne = 1 cp./j
Tiratricol	<i>Teatrois</i>	Cpés à 0,35 mg	2–5 cp./j

TABLEAU 13-4

Principaux facteurs modifiant les besoins en hormones thyroïdiennes.	
Majorant	Minorant
Prise de poids Grossesse Pathologies digestives : – maladie cœliaque – gastrites atrophiques Déperdition hormonale : – syndrome néphrotique – hémodialyse Médicaments : – œstrogènes et antiœstrogènes – pansements digestifs – sels de fer, de calcium, de magnésium – inhibiteurs de la pompe à protons – colestyramine – amiodarone – inducteurs enzymatiques	Amaigrissement Grand âge Développement d'une hyperproduction hormonale endogène : – anticorps thyroïdiens – métastase fonctionnelle d'un cancer Médicaments : – androgènes

prudence est nécessaire chez le patient coronarien ou à risque de présenter des troubles du rythme cardiaque. En effet, l'effet inotrope et chronotrope positif des hormones thyroïdiennes sur le myocarde peut majorer l'ischémie myocardique et les troubles du rythme. En cas d'hypothyroïdie profonde chez un sujet âgé ou coronarien, on débutera par une faible posologie, 12,5 à 25 µg/jour, progressivement majorée en cas de bonne tolérance par paliers successifs de 12,5 à 25 µg jusqu'à la dose cible un peu minorée. En cas de mauvaise tolérance, on revient au palier précédent. Du fait des possibilités actuelles de prise en charge pharmacologique et interventionnelle (stent, chirurgie) des coronaropathies, il est devenu exceptionnel de ne pouvoir obtenir la correction de l'hypothyroïdie.

En cas d'insuffisance surrénale associée, la supplémentation en hydrocortisone doit toujours précéder l'apport d'hormone thyroïdienne, en raison du risque de décompensation aiguë liée à l'accélération du métabolisme.

Surveillance du traitement

La surveillance du traitement de l'hypothyroïdie périphérique s'effectue grâce au dosage de la TSH. Il est inutile de doser la T4 libre, parfois discrètement élevée sous traitement par L-T4, ce qui n'a pas la signification d'un surdosage thérapeutique. Cependant, la TSH doit être dosée en état d'équilibre, c'est-à-dire au moins 6 semaines à 2 mois après toute modification de posologie. Une TSH élevée témoigne alors d'une posologie insuffisante de lévothyroxine qui doit donc être majorée. Une TSH basse témoigne au contraire d'un surdosage, nécessitant une diminution de la posologie.

Une fois la posologie déterminée, un contrôle de la seule TSH tous les 6 mois ou tous les ans est suffisant. En effet, les besoins en hormones thyroïdiennes sont fixes, les éventuels symptômes dont se plaint le patient désormais ne sont en principe plus en rapport avec la maladie

thyroïdienne, ni avec son traitement. Il n'y a pas lieu de s'étonner des petites fluctuations de la TSH (entre 0,1 et 5 mUI/L) qui peuvent occasionnellement être constatées.

En cas de déficit thyroïdien, les posologies requises sont du même ordre (1,6 à 1,7 µg/kg/jour). L'adaptation se fait sur le dosage de la T4 libre, mesurée le matin avant la prise du médicament : le taux doit se situer dans la moitié supérieure des valeurs usuelles du dosage. La TSH, qu'il n'est pas utile de doser, est généralement abaissée lorsque la substitution est adéquate.

Cas particulier de l'hypothyroïdie d'origine médicamenteuse

En cas d'hypothyroïdie induite par un médicament, l'arrêt de la thérapeutique est susceptible d'assurer la correction de l'hypothyroïdie. Dans la pratique, il faut apprécier le rapport bénéfice/risque puisque l'hypothyroïdie se traite facilement. La survenue d'une hypothyroïdie sous amiodarone ou sous lithium autorise pleinement la poursuite de la thérapeutique, et l'introduction d'un traitement hormonal substitutif. Il faut souligner que l'amiodarone accroît les besoins en hormones thyroïdiennes, que la survenue d'autres complications (pulmonaire, hépatique, neurologique, etc.) liées à l'amiodarone n'est pas exclue.

Conclusion

Éventualité fréquente, la reconnaissance d'une hypothyroïdie nécessite un minimum d'enquête étiologique. Cette situation est susceptible de bénéficier grandement de l'hormonothérapie, au prix du respect de règles de prescription et de surveillance qu'il convient de bien connaître.

Comment conduire et surveiller le traitement substitutif d'une hypothyroïdie post-ménopausique

J.-L. Wémeau

Dans ces circonstances, simplement **s'assurer de l'augmentation nette et permanente de la TSH, de l'absence d'hypertrophie thyroïdienne palpable, de la présence d'un titre modérément accru d'ATPO.** La dose de lévothyroxine (Lévothyrox) qui s'avérera nécessaire est indépendante de la sévérité de l'hypothyroïdie. Elle dépend de l'espace de diffusion de l'hormone, en pratique du poids. *A priori* elle sera **proche de 1,6–1,7 µg/kg/j**, souvent de l'ordre de 100 µg chez la femme (boîtes roses).

Dans la majorité des formes actuellement repérées, en l'absence de tare générale, le traitement peut être donné d'emblée à posologie substitutive. Mais comme il est traditionnel, on peut aussi le prescrire à doses progressives, par exemple 25 µg/j, majoré de 25 µg/j toutes les semaines jusqu'à une posologie un peu inférieure à celle prévisible afin d'éviter tout surdosage initial. Les formes sévères, survenant notamment chez les sujets cardiaques et âgés nécessitent une évaluation préalable spécialisée. Le traitement sera conduit avec d'autant plus de prudence que le sujet est fragile, que l'hypothyroïdie est ancienne et sévère. Du fait des interférences possibles avec l'alimentation, il est conseillé que **la médication soit prise tous les jours dans les mêmes conditions** : soit le matin à jeun, soit juste avant le petit-déjeuner, soit le soir au coucher selon la préférence du sujet.

Aucune surveillance biologique précoce n'est à effectuer. Un premier contrôle par **la mesure de la TSH seule est à réaliser, au plus tôt 6 à 8 semaines après qu'ait été atteinte la posologie choisie.** Si la

valeur est normale, le traitement est bien adapté et sera maintenu à l'identique. Si la valeur est élevée, on peut progressivement majorer l'apport hormonal de 12,5 ou 25 µg/j, suivi d'une nouvelle détermination de la TSH à nouveau au-delà de 6 semaines. Une fois la posologie déterminée, **un contrôle de la TSH après 6 mois, puis annuellement est suffisant.** L'ordonnance peut être délivrée pour 6 mois ou un an. Malade et médecin doivent être persuadés qu'en principe toute symptomatologie anormale survenant désormais ne résulte pas de la maladie thyroïdienne ou de son traitement (le sujet ne peut développer d'hyperthyroïdie puisque sa glande est défaillante, il ne peut manquer d'hormone puisqu'il en prend).

Il ne faut pas s'étonner des petites fluctuations de la TSH qui peuvent s'observer et qui n'ont pas à court terme de conséquence clinique évidente. Seuls sont réellement perçus cliniquement les états où chroniquement la TSH excède 10 mUI/L ou s'abaisse en dessous de 0,1 mUI/L. **Les modifications constatées du taux de TSH ne doivent pas nécessairement conduire à modifier l'apport hormonal, mais plutôt à s'interroger sur sa cause** : prise moins régulière, modification du poids, surtout interférence avec des médicaments, notamment avec les sels de fer, de calcium, de magnésium qui réduisent la disponibilité de la médication pour l'absorption intestinale. Les inhibiteurs de la pompe à protons, les inducteurs enzymatiques, le traitement œstrogénique de la ménopause majorent aussi les besoins hormonaux.

RÉFÉRENCES

- 1 VANDERPUMP MP, TUNBRIDGE WM, FRENCH JM, APPLETON D, BATES D, CLARK F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community : a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 43 (1) : 55-68.
- 2 SCHLIENGER JL. Hypothyroïdie acquise de l'adulte. *Endocrinologie-Nutrition. Encycl Med Chir*. Paris : Éditions Scientifiques et Médicales Servier SAS; 2001.
- 3 BALDET L, JAFFIOL C. Hypothyroïdie de l'adulte. In : *La Thyroïde*, 2^e ed. Paris : Elsevier; 2001.
- 4 DAYAN CM, DANIELS GH. Chronic auto-immune thyroiditis. *N Engl J Med*. 1996; 335 : 99-107.
- 5 WÉMEAU JL, BAUTERS C. Thyropathies iatrogènes. In : *La Thyroïde*, 2^e ed. Paris : Elsevier; 2001.
- 6 ROBERTS CG, LADENSON PW. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004; 363 (9411) : 793-803.

La reconnaissance des dysfonctions thyroïdiennes a longtemps été le fait de l'observation clinique, aidée de quelques marqueurs de l'imprégnation hormonale. Depuis trois décennies, les dosages de l'iode hormonal, puis des hormones thyroïdiennes, enfin de la TSH ont permis d'affirmer et de quantifier l'anomalie de la production thyroïdienne. En retour les déterminations hormonales, et singulièrement de la TSH exquisément sensible au rétrocontrôle par les hormones thyroïdiennes, ont conduit à reconnaître des anomalies mineures de la fonction thyroïdienne, à un stade où elles ne s'expriment guère cliniquement.

Les dysfonctions thyroïdiennes subcliniques (ou infracliniques, ou frustes) sont définies comme les altérations mineures de la production thyroïdienne, se marquant par un abaissement ou une augmentation isolée du taux de TSH, sans modification des concentrations de T4 et T3. Dans ces circonstances, la présentation des patients n'est pas telle qu'on puisse cliniquement reconnaître l'évidence d'un état d'hyper- ou d'hypothyroïdie. Ceci n'exclut pas cependant qu'un certain nombre de signes ou symptômes soient imputables à l'anomalie de production hormonale. Ces situations constituent 80 à 90 % des dysfonctions thyroïdiennes actuellement reconnues.

Ces incidentalomes biologiques conduisent à un certain nombre d'interrogations théoriques et pratiques : jusqu'à quel degré un taux de TSH peut-il être considéré comme physiologique ? Quelle est la prévalence des dysfonctions thyroïdiennes subcliniques ? De quelle

morbidité sont-elles authentiquement responsables ? Ont-elles des spécificités étiologiques ? Quand traiter ? Le bénéfice thérapeutique est-il authentiquement démontré ?

Aucune de ces questions n'est complètement résolue. Mais elles ont fait l'objet de réflexions et de recommandations, autorisant des approches pragmatiques de ces situations désormais d'une extrême fréquence.

Qu'est-ce qu'une TSH normale ?

Le chapitre concernant l'exploration hormonale a précisé que les valeurs de la TSH circulante, usuellement observées dans les populations témoins constituées de sujets adultes sains, ambulatoires, indemnes de thérapeutique sont proches de 0,3–4 mUI/L. Des tentatives pour restreindre ces normes à des valeurs plus étroites (0,3–2,5 mUI/L), prenant pour référence les sujets indemnes d'anticorps antithyroïdiens circulants (fig. 14-1), d'anomalie échographique de la glande, n'ont pas été universellement admises, en particulier par les sociétés scientifiques européennes. Une telle restriction conduirait en effet à majorer excessivement la reconnaissance de dysfonctions subcliniques, sans bénéfice médical réel.

À l'intérieur de ces normes, la répartition des valeurs de la TSH n'est pas gaussienne, mais log normale

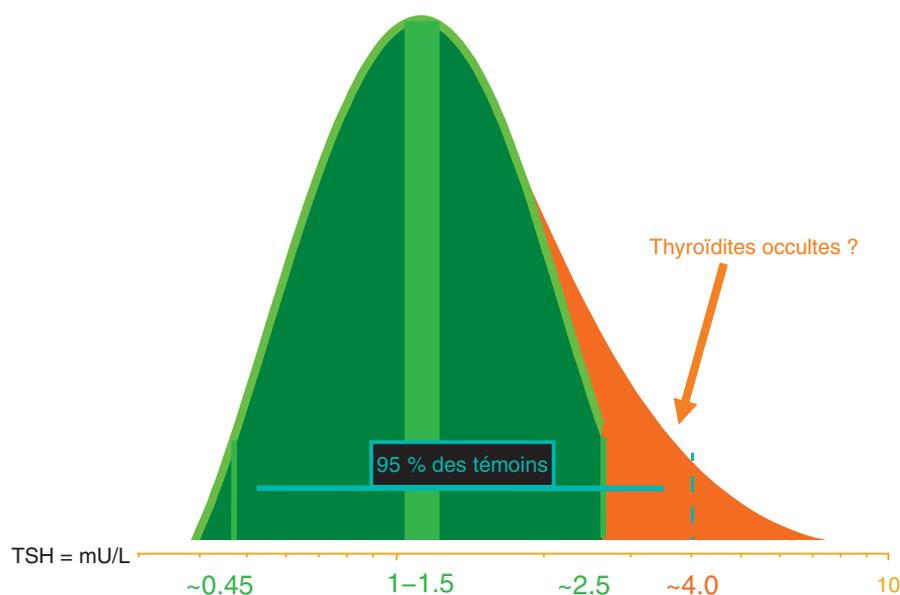


Fig. 14.1. – Répartition des taux de TSH dans les populations témoins (avec ou sans exclusion des sujets avec anticorps antithyroïdiens détectables).

(fig. 14-1). Si bien que les valeurs médianes de la TSH, correspondant à celles de la majorité des individus normaux, sont assez proches de 1,5 mUI/L.

L'équilibre entre les concentrations de la TSH et celles de la T4 libre s'établit selon une courbe exponentielle. Autrement dit, en situation d'équilibre et en l'absence d'anomalie hypophysaire, les concentrations de T4 libre sont corrélées à celles du logarithme de TSH (fig. 14-2).

Fait particulier, cet équilibre s'établit pour un individu donné selon une courbe spécifique, définissant son propre niveau de régulation («set point»). Probablement cette spécificité est explicable par des facteurs génétiques régulant le métabolisme, notamment l'activité des enzymes impliquées dans la désiodation ou le catabolisme hormonal. C'est dire que l'observation d'une valeur de TSH s'inscrivant dans les bornes de normalité du dosage ne signifie pas nécessairement pour un individu donné qu'elle correspond à sa norme individuelle. C'est ce petit déplacement du niveau de la TSH par rapport à la norme spécifique du sujet qui marque la dysfonction subclinique.

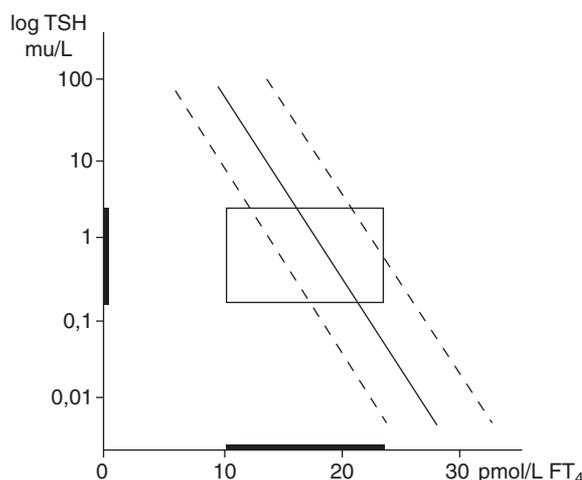


Fig. 14.2. – Corrélations des taux des formes libres circulantes de FT4 au logarithme de TSH. Notion d'un équilibre spécifique, propre pour chaque individu.

Hypothyroïdie infraclinique

Elle est définie comme la coïncidence d'une augmentation de la TSH (> 4 mUI/L) et de valeurs normales de T4 libre (la mesure de T3 totale et libre est inutile et donc inopportune dans ces circonstances). L'affirmation de l'hypothyroïdie infraclinique nécessite la répétition des dosages, et l'exclusion d'autres causes d'accroissement de la TSH (encadré 14.1).

ENCADRÉ 14.1

Causes d'augmentation de TSH (en dehors de l'hypothyroïdie primitivement thyroïdienne)

Hyperthyroïdies d'origine centrale

FT4 et/ou FT3 accrues, TSH normale ou légèrement augmentée

- Adénome thyroïdienne
- États de résistance tissulaire aux hormones thyroïdiennes

Certaines hypothyroïdies centrales

FT4 basse, TSH normale, basse ou légèrement accrue

Traitement par l'amiodarone

Surtout en début de traitement

Insuffisance surrénale lente

Obésité

Corrélation entre TSH et IMC (indice de masse corporelle)

Interférence d'anticorps hétérophiles

Prévalence

Elle est estimée entre 2,5 et 14 % de la population. Cette disparité est liée à l'âge des sujets étudiés, aux critères retenus pour le diagnostic. La prévalence est accrue dans le sexe féminin, augmente avec l'âge et atteint 16 % des femmes de plus de 60 ans (tableau 14-1).

Étiologies

Elles sont dominées par l'auto-immunité (50–60 % des cas) : thyroïdites lymphocytaires chroniques à forme atrophique (notamment à distance des accouchements ou post-ménopausiques), thyroïdites lymphocytaires des adolescents, thyroïdites de Hashimoto, thyroïdites silencieuses du post-partum, etc. On les observe aussi transitoirement dans les thyroïdites subaiguës de De Quervain, réactionnelles aux agressions virales.

Les facteurs iatrogènes (thyroïdectomie partielle, traitement par l'iode 131, médicaments à activité antithyroïdienne, surcharge iodée, cytokines, etc.) en constituent des causes fréquentes (30–40 % des cas).

Ce sont spécifiquement des hypothyroïdies subcliniques que déterminent les états de résistance à la TSH (liées à des mutations ponctuelles du récepteur de TSH, ou en aval à des anomalies quantitatives des protéines de liaison au cours des pseudohypoparathyroïdies de type 1A ou 1B), certaines ectopies thyroïdiennes à révélation tardive.

En l'absence de facteurs auto-immuns, iatrogènes, génétiques, on est conduit à évoquer l'intervention de polluants notamment industriels, présents dans l'eau, dans l'air ou l'alimentation, et responsables d'hypothyroïdies discrètes souvent fluctuantes et transitoires.

TABLEAU 14-1

Prévalence de l'hypothyroïdie infraclinique.						
Étude	Année	Pays	Critère	Moyenne (%)	Hommes (%)	Femmes (%)
NHANES III	2002	États-Unis	TSH > 4,5 mUI/L	4,3	3,4	5,8
Colorado Study	2000	États-Unis	TSH > 5,1 mUI/L	9,5	3 (20 ans) 16 (> 75 ans)	4 (20 ans) 21 (> 75 ans)
Stermetz	2000	France	TSH > 4 mUI/L			3,4
SU-VI-MAX	2004	France	TSH > 5,5 mUI/L		1,9	3,3
Wickham study	1995	Grande-Bretagne	TSH > 6 mUI/L		2,8	7,5
Gasco	1999	Espagne		2,23		
Rivolta	1999	Italie			3,4	6,1

Histoire naturelle

L'évolution des situations d'hypothyroïdie subclinique vers une hypothyroïdie plus franche apparaît plus élevée dans le sexe féminin, lorsque le taux de TSH approche 10 mUI/L, et aussi en présence d'anticorps antithyroïdiens circulants. Dans l'enquête de la Wickham Survey, ce risque de conversion était de 2,1 % en présence d'anticorps sans anomalie de TSH, de 2,6 % si la TSH était élevée isolément, de 4,3 % si la TSH excédait 2 mUI/L en présence d'anticorps.

Risques évolutifs

Les risques de dysfonctions cardiaques, d'athéromatose coronarienne ou de mortalité cardiovasculaire n'ont pas été clairement établis, pas plus que sur ce plan le bénéfice thérapeutique de la supplémentation hormonale. L'hypercholestérolémie s'accroît significativement lorsque la TSH excède 10 mUI/L, et son bénéfice thérapeutique en deçà n'est pas certain. L'atténuation des symptômes éventuellement imputables à la carence hormonale n'apparaît probable que chez les patients dont la TSH excède 10 mUI/L (tableau 14-2).

Le rôle délétère de l'augmentation de la TSH en cas de goitre doit aussi être évoqué : la TSH accroît le volume thyroïdien, majore la nodulogénèse et potentiellement le

risque de cancer. De même, l'intervention des carences hormonales, mêmes mineures, doit être pris en compte dans les situations d'anovulation, le déroulement des grossesses, et le pronostic intellectuel du fœtus.

Traitement

Le traitement par l'hormone thyroïdienne est considéré comme sûr et efficace. Le seul inconvénient viendrait d'un éventuel surdosage thérapeutique. La baisse de la TSH a été observée jusqu'à 14 et 20 % des patients traités par l'hormone thyroïdienne, mais son risque clinique n'a pas été réellement évalué.

L'apport hormonal est ordinairement proposé initialement à posologie modeste. Mais dans la pratique, il est habituel que la parfaite normalisation de la TSH (proche de 1-1,5 mUI/L) ne soit obtenue qu'avec des posologies de lévothyroxine conventionnelles (proches de 1,6-1,7 µg/kg/j, indépendamment de la cause et de l'intensité de l'augmentation initiale du taux de TSH. Une adaptation de l'apport hormonal (majoration immédiate d'environ 30 %) est proposée à l'occasion des grossesses, même s'il a été établi que cette précaution n'apparaît pas absolument indispensable dans tous les cas d'hypothyroïdies discrètes d'origine auto-immune.

TABLEAU 14-2

Situation clinique	Risques spécifiques		Bénéfices thérapeutiques	
	TSH 4-10 mUI/L	TSH > 10 mUI/L	TSH 4-10 mUI/L	TSH > 10 mUI/L
Progression vers l'hypothyroïdie clinique	Retardée	Précoce		
Symptômes d'hypothyroïdie	Incertains	Possibles	Incertain	Possible
Événements cardiovasculaires	Incertains	Incertains	Incertains	Incertains
Dysfonction cardiaque	Incertaine	Incertaine	Incertaine	Incertaine
Symptômes neurophysiologiques	Absents	Incertains	Incertains	Incertains
Augmentation des cholestérols total et LDL	Incertains	Oui	Incertains	Incertains

Recommandations pratiques

Prenant en compte ces différents éléments, ont été élaborées des recommandations, dont celles de l’HAS (fig. 14-3).

Au nom du Groupe de recherche sur la thyroïde (GRT), on en a proposé une version plus simple et aisément mémorisable (fig. 14-4).

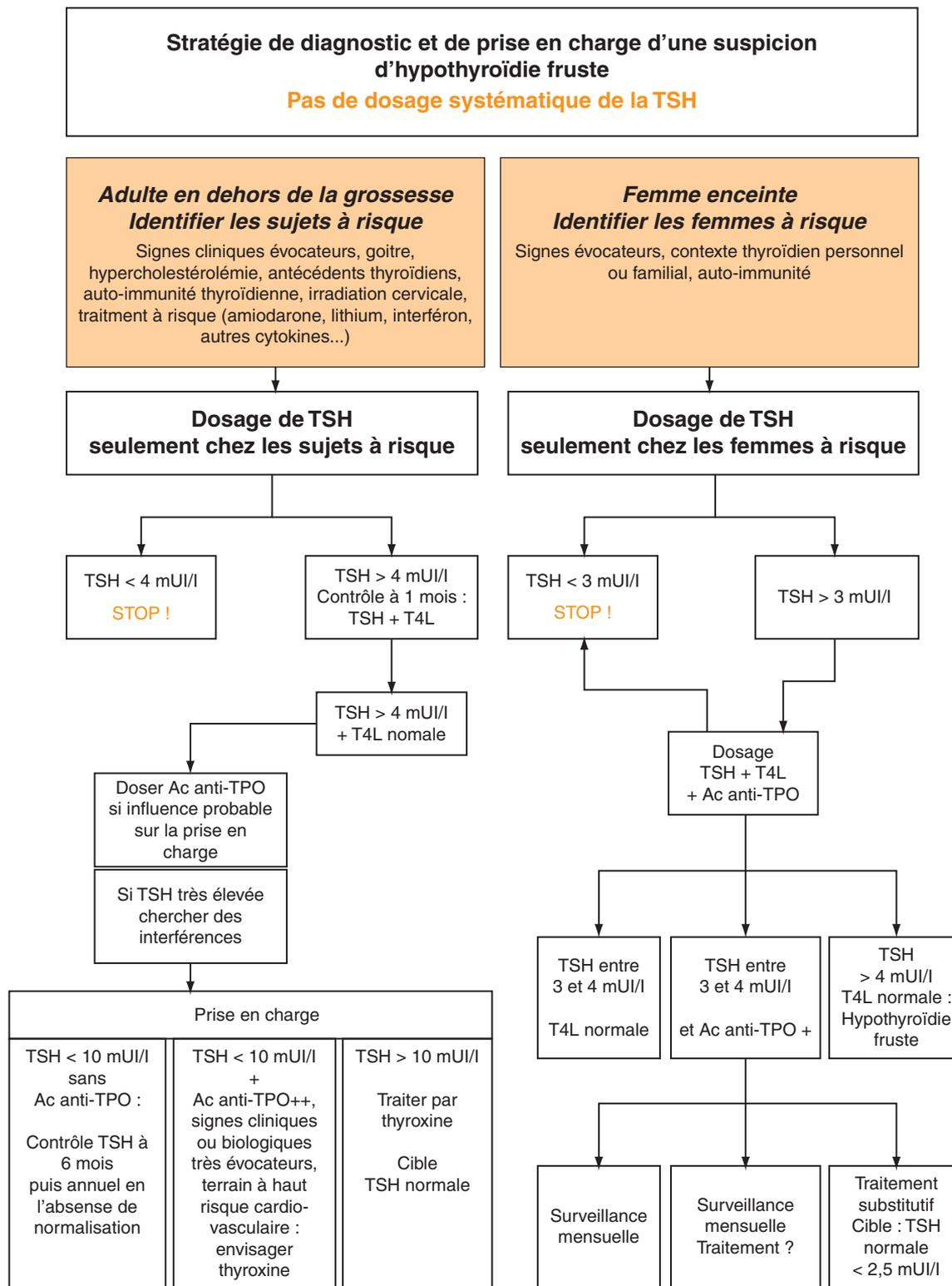


Fig. 14.3. – Prise en charge des hypothyroïdies subcliniques. Recommandations de la Haute autorité de santé (HAS 2007).

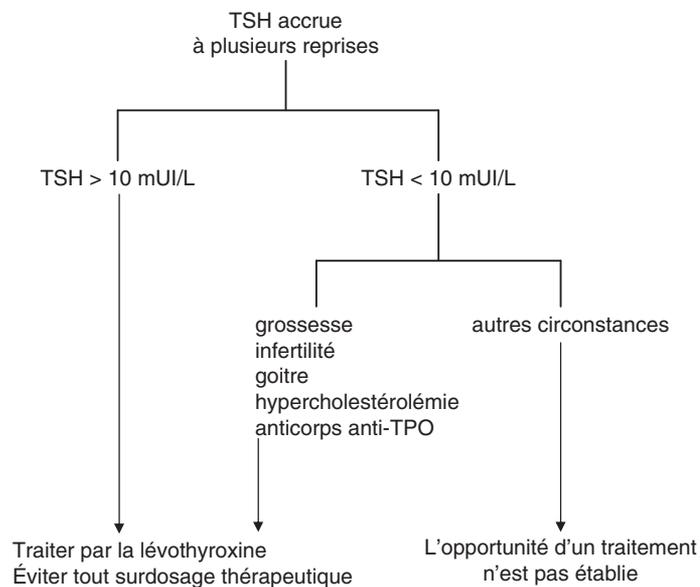


Fig. 14.4. – Prise en charge des hypothyroïdies subcliniques.

Recommandations pratiques du Groupe de Recherche sur la Thyroïde.

Hyperthyroïdie infraclinique

Elle correspond aux hyperfonctionnements thyroïdiens discrets, se marquant par un abaissement isolé des concentrations de la TSH circulante, alors que celles de FT4, FT3 sont normales. La répétition du dosage est requise pour l'affirmation du désordre et de sa permanence. De même s'impose l'exclusion des autres causes d'abaissement de TSH (encadré 14.2).

Prévalence

Elle est estimée entre 0,7 et 9 % de la population, d'abord fonction des critères diagnostiques. En France l'étude SU-VI-MAX l'a évaluée à 4,2 % (tableau 14-3). La prévalence s'accroît avec l'âge, apparaît plus forte dans les zones où la carence iodée prédispose à la nodulation thyroïdienne, aux foyers d'autonomie : elle était par exemple

en 1998 de 1 % en Islande où l'apport iodé est abondant, et de 9,7 % sur le continent dans la province du Jutland du Danemark. La prédominance féminine est présente, toutefois moins évidente dans les formes subcliniques que dans les hyperthyroïdies plus franches.

Étiologies

Elles sont dominées par les nodules hyperfonctionnels, observés isolément ou au sein d'un goitre. En France on avait montré en 1993 que plus de 20 % des goitres comportent des nodules fonctionnels, captant les isotopes.

Mais la baisse de TSH peut aussi correspondre à des formes frustes ou débutantes de maladie de Basedow, à des phases thyrotoxiques mineures de thyroïdite spontanée ou iatrogène.

Histoire naturelle

La régression spontanée est possible, présente dans la moitié des cas. Elle est surtout constatée lorsque la TSH est proche de la limite inférieure des normes et dans certaines étiologies (thyroïdites, causes médicamenteuses).

Il a été montré que les valeurs basses de TSH sont plus stables dans les nodules hyperfonctionnels. Les fluctuations sont plus importantes si l'hyperthyroïdie discrète résulte d'anticorps thyroestimulants : régression spontanée dans la majorité des cas, ou aggravation.

Risques évolutifs

Les enquêtes réalisées concernant la qualité de vie des patients atteints d'hyperthyroïdie subclinique n'ont pas clairement établi de prévalence accrue de d'un inconfort lié aux palpitations, sudations, thermophobie, nervosité, anxiété, difficultés de la concentration intellectuelle et de la sensation de bien-être, etc. Une enquête conduite à

ENCADRÉ 14.2

Causes de diminution de la TSH (en dehors des hyperthyroïdies)

États thyrotoxiques actuels ou récents

Grossesse

Surtout au premier trimestre

Hypothyroïdie centrale

FT4 diminuée

États d'imprégnation massifs et récents

- par les glucocorticoïdes
- par la dopamine
- par la somatostatine

Maladies non thyroïdiennes aiguës ou chroniques

Retentissant sévèrement sur l'état général

TABLEAU 14-3

Prévalence de l'hyperthyroïdie infraclinique.				
Étude	Origine géographique	Année	Nombre de sujets	Hyperthyroïdie subclinique
Wickham Survey	Grande-Bretagne	1995	1877	2 % (TSH < 0,17 mUI/L)
Laurberg	Danemark	1998	423 100	9,7 % Jutland 1 % Island (TSH < 0,4 mUI/L)
Colorado Study	États-Unis	2000	25862	2.1 % (TSH < 0,3 mUI/L)
NHANES III	États-Unis	2002	16533	0.7 % (TSH < 0,1 mUI/L)
SU-VI-MAX	France	2004	10346	4.2 % (TSH < 0,3 mUI/L)

CTDPS : *Colorado Thyroid Disease Prevalence Study*; NHANES : *National Health and Nutrition Examination Survey*.

Rotterdam a fait état d'une prédisposition plus grande aux démences, à la maladie d'Alzheimer, mais ceci n'est pas définitivement établi.

Au plan cardiaque, il est bien démontré que les états d'imprégnation modérément excessive par les hormones thyroïdiennes modifient les paramètres électrophysiologiques : augmentation de la fréquence cardiaque, du nombre d'extrasystoles, de la masse ventriculaire gauche, raccourcissement de la période de préinjection, du temps de contraction isovolumétrique. Les troubles se démasquent particulièrement à l'effort, sont réversibles. Dans la cohorte de plus de 2000 sujets au-delà de 60 ans, suivis à Framingham durant 10 ans, le risque de fibrillation auriculaire était multiplié par 1,6 lorsque la TSH était comprise entre 0,1 et 0,4 mUI/L, par 3,1 en cas de TSH inférieure à 0,1 mUI/L. L'espérance de vie était réduite de 7 mois, avec une augmentation de la mortalité cardiovasculaire dans l'enquête conduite à Birmingham dans une population analogue de 1000 sujets, si la TSH était inférieure à 0,5 mUI/L. D'autres études ne confirment pas l'augmentation de la mortalité, sauf en cas d'atteinte cardiaque préalable.

Au niveau squelettique, un accroissement des marqueurs du remodelage osseux (ostéocalcine, télopeptide, cross laps, etc.) est possible, corrélé à l'intensité de l'imprégnation hormonale. Cependant les effets sur la réduction de la masse osseuse, appréciés par l'ostéodensitométrie diphotonique, le risque fracturaire n'apparaissent guère chez l'homme et la femme jeune. Ce risque, présent au-delà de la ménopause, est annihilé par le traitement hormonal substitutif.

Les résultats des enquêtes prospectives visant à démontrer le bénéfice de la correction de l'hyperthyroïdie subclinique, en termes de troubles du rythme, de raréfaction osseuse, de mortalité sont en attente.

Dans l'immédiat, en conformité avec les recommandations pratiques de l'*American Thyroid Association*,

la réduction de l'hyperthyroïdie infraclinique par l'iode radioactif, la chirurgie, les antithyroïdiens, est communément suggérée si la TSH est en permanence inférieure à 0,1 mUI/L chez les sujets à risque cardiaque ou de raréfaction osseuse.

Conclusion

Les situations de dysfonction subclinique illustrent avec éloquence la continuité qui existe entre le normal et le pathologique. Les analyses de cohorte, les études interventionnelles peinent à démontrer les seuils ou les critères qui imposent absolument l'initiation des traitements. Subjectivités individuelles des patients et des médecins sont trompeuses (qu'eût donné le placebo?). En maintes circonstances, on pressent que l'abstention est aussi légitime que la thérapeutique. Sans doute les risques des états d'imprégnation modérément excessive par l'hormone thyroïdienne sont-ils supérieurs à ceux des discrètes carences hormonales. À l'inverse, les thérapeutiques proposées pour réduire l'hyperthyroïdie (iode radioactif, chirurgie, antithyroïdiens) comportent plus de contraintes et de risques que l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive.

En pratique, il ne faut pas négliger l'enquête étiologique (anamnèse, recherche de facteurs iatrogènes, mesure adaptée d'anticorps, parfois échographie et étude des flux vasculaires, test de fixation, scintigraphie, etc.). Il n'y a pas d'urgence à traiter. Le caractère progressivement gravatif de la dysfonction, le contexte physiologique et psychologique entrent en compte dans les décisions. Pour prévenir les patients de toute désillusion ou déception, il est essentiel de leur signifier que la finalité de la correction des dysfonctions est avant tout préventive.

RÉFÉRENCES

- 1 SURKS MI, ORTIZ E, DANIELS GH, SAWIN CT, COL NF, COBIN RH, et al. Subclinical thyroid disease : scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA. 2004; 291 : 228-38.
- 2 BIONDI B, COOPER DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev. 2008; 29 : 76-131.
- 3 HAS. Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. Recommandations professionnelles, avril 2007.

POUR EN SAVOIR PLUS

- BRABANT G, BECK-PECCOZ P, JARZAB B, LAURBERG P, ORGIAZZI J, SZABOLCS I, et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? Eur J Endocrinol. 2006; 154 (5) : 633-7.
- COOPER DS. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92 : 3-9.
- OCHS N, AUER R, BAUER DC, NANCHEN D, GUSSEKLOO J, CORNUZ J, et al. Meta-analysis : subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. Ann Intern Med. 2008; 148 : 832-45.
- Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result : a 10-year cohort study. Lancet. 2001; 358 : 861.
- SAWIN CT, GELLER A, WOLF PA, BELANGER AJ, BAKER E, BACHARACH P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med. 1994; 331 : 1249-52.

Pathologies thyroïdiennes du fœtus et de l'enfant

J. Weill

En période fœtale et néonatale, les pathologies thyroïdiennes engagent principalement le pronostic neuro-intellectuel. Dans l'enfance et à l'adolescence, elles se calquent sur celles de l'adulte, quoique selon une incidence moindre et avec des nuances sémiologiques imprimées par la physiologie propre à cette période de la vie, que nous soulignerons, tout en renvoyant le lecteur aux chapitres correspondants pour les aspects communs à l'adulte et à l'enfant.

Pathologies thyroïdiennes du fœtus

Hypothyroïdie maternelle

Expérimentalement, les hormones thyroïdiennes semblent essentielles pour la neurogenèse et les acquisitions cognitives, ainsi que l'ont montré diverses expériences animales (carence en iode, invalidation du gène d'un des deux isorécepteurs des hormones thyroïdiennes). Or, chez l'homme, l'embryogenèse de la thyroïde débute après l'initiation de la neurogenèse, vers la 10–12^e semaine d'aménorrhée ; avant cette phase, la thyroxine est décelable dans les liquides embryonnaires, ce qui tend à démontrer un transfert transplacentaire de l'hormone et présage du potentiel délétère d'une éventuelle hypothyroïdie maternelle [1]. En effet, dans une publication princeps de la Nouvelle-Angleterre, le coefficient intellectuel était significativement inférieur, de 5 points, chez des enfants de 7 ans dont le sérum de la mère prélevé pendant la grossesse et testé rétrospectivement était caractérisé par une concentration de TSH supérieure au 98^e percentile, en comparaison avec ceux dont la concentration maternelle de cette hormone se situait en dessous de ce seuil [2].

Plusieurs fois reproduite, selon cependant des modalités de repérage de l'hypothyroïdie maternelle et des âges et des méthodes d'exploration intellectuelle des enfants variables, cette constatation pose la question de l'impact des hypothyroïdies marginales («subcliniques»), avec une TSH comprise entre 3 et 10 mUI/L et une thyroxine normale : aucun consensus n'est acquis pour l'instant, en l'absence d'études contrôlées, quant au pronostic neuro-intellectuel des enfants, à l'effet sur celui-ci d'une normalisation stricte de la TSH maternelle et à la nécessité d'un

dépistage systématique de l'hypothyroïdie gravidique. Toujours est-il que l'hypothyroïdie doit être recherchée chez les femmes enceintes à risque, que, dans le doute, la TSH plasmatique doit être strictement normalisée par la supplémentation hormonale et que les jeunes femmes, voire les jeunes filles, hypothyroïdiennes, doivent être responsabilisées quant à la nécessité impérieuse de bien se traiter dès le début de leurs futures grossesses.

Carence iodée endémique

L'aggravation du pronostic neuro-intellectuel de l'enfant par l'addition à l'hypothyroxinémie d'origine maternelle d'une hypothyroïdie fœtale est illustrée par le crétinisme goitreux qui affecte environ 10 % des sujets vivant dans une zone de carence sévère en iode, là où l'apport quotidien est inférieur à 25 µg. Le tableau 15-1 rappelle les besoins quotidiens en iode selon la période de la vie. L'apport optimal d'iode étant de 200 à 300 µg/j chez la femme enceinte et allaitante, il a été démontré que toutes les régions de France font l'objet d'une carence modérée et homogène en iode [3]. Diverses études ont démontré un retentissement intellectuel et cognitif et des troubles de l'attention chez des enfants nés de mères carencées de manière marginale en iode. De ce fait, un groupe d'experts francophones a émis les recommandations, dans les zones où la supplémentation généralisée en iode est inexistante ou trop récente, comme en Europe occidentale, d'administrer 150 µg/j d'iode aux femmes gestantes ou allaitantes, plutôt sous forme de compléments nutritionnels et vitaminiques que sous forme de sels d'iode [4].

TABLEAU 15-1

Besoins quotidiens en iode, selon les recommandations de l'OMS

Sujet	Besoins (µg/jour)
Enfants de 0 à 5 ans	90
Enfants de 5 à 12 ans	120
Sujets de plus de 12 ans	150
Femmes enceintes et allaitantes	200
	200–300*

* Évaluation d'experts francophones.

Goitres foetaux

Des normes échographiques de dimensions thyroïdiennes ont été publiées, en fonction de l'âge gestationnel du fœtus [5]. Le goitre fœtal correspond ainsi à des dimensions supérieures à 2 écarts-types. Dans ses formes extrêmes, il s'accompagne d'une déflexion de la tête et d'un hydramnios. Les risques sont, exceptionnellement en période fœtale, une défaillance cardiaque par shunt artérioveineux, et à la naissance une détresse respiratoire d'origine laryngotrachéale et des troubles de la déglutition, ainsi que, le cas échéant, des perturbations neuro-intellectuelles causées par une hypothyroïdie fœtale. En dehors d'antécédents maternels de maladie de Basedow maternelle, le goitre fœtal est souvent dû à un trouble de l'hormonogénèse thyroïdienne confirmé par les dosages sur liquide obtenu par ponction amniotique, moins agressive que la ponction de sang du cordon (TSH > 0,5 mUI/L et, éventuellement, thyroxine libre < 5 pmol/L, selon les normes publiées). Les injections intra-amniotiques de thyroxine permettent de réduire les goitres volumineux. Il n'y a pas de consensus pour les doses, celles de 150 à 200 µg semblant optimales d'après une méta-analyse basée sur la concentration de thyroxine amniotique ainsi obtenue. La fréquence des injections dépend de l'évolution du volume du goitre, des intervalles de 1 à 2 semaines étant nécessaires dans les cas importants.

Maladie de Basedow maternelle

Une hyperthyroïdie basedowienne maternelle, contemporaine de la grossesse ou ancienne, après thyroïdectomie ou non, peut entraîner une hyperthyroïdie fœtale du fait du passage transplacentaire des anticorps antirécepteur de la TSH stimulant la thyroïde. Les complications peuvent en être, dans les cas extrêmes, la mort fœtale *in utero* par défaillance cardiaque, les perturbations intellectuelles et cognitives, les troubles de l'attention et les craniosténoses. D'un autre côté, les antithyroïdiens de synthèse administrés à la mère traversent le placenta et peuvent causer chez le fœtus une hypothyroïdie et un goitre. Devant un goitre chez un fœtus de mère basedowienne se pose la question de son fonctionnement : l'hyperthyroïdie fœtale implique une intensification du traitement antithyroïdien maternel, l'hypothyroïdie nécessite son allègement. À la suite d'une étude collaborative parisienne, ont été déterminés des paramètres discriminatifs non invasifs : ARTSH maternels, vascularisation thyroïdienne fœtale évaluée par le mode échographique Doppler couleur, rythme cardiaque fœtal, vitesse de croissance fémorale (ces deux derniers apparaissant moins sensibles). Ainsi des ARTSH maternels supérieurs à 18 fois la limite supérieurs à la normale et une hypervascularisation diffuse de la thyroïde fœtale orientent-ils vers une hyperthyroïdie fœtale, tandis que, cas plus fréquent, des ARTSH maternels bas et une vascularisation thyroïdienne faible et rejetée à la périphérie de la glande suggèrent une hypothyroïdie fœtale [6]. En cas de doute, le dosage de TSH et de la thyroxine intra-amniotiques peut s'avérer utile.

Pathologies thyroïdiennes néonatales

Hypothyroïdie néonatale [7] (tableau 15-2)

L'incidence de l'hypothyroïdie congénitale est assez homogène à travers le monde, de l'ordre de 1/2500 à 1/4000, plus basse dans la population noire. Elle est le plus fréquemment d'origine thyroïdienne primaire, avec une TSH élevée, répondant le plus souvent à une dysgénésie ou anomalie anatomique de la glande, une ectopie sublinguale principalement, mais aussi à une athyréose ou absence complète de la glande ou, à l'autre extrémité, à une hemiagénésie, voire à une dysgénésie avec glande en place. L'incidence plus fréquente que ne le voudrait le hasard de cas familiaux, et la présence d'anomalies mineures de l'échographie de la glande chez un des apparentés plaident en faveur d'une hérédité autosomique dominante à faible pénétrance. Des gènes responsables ont été identifiés : facteurs de transcription TTF1, TTF2 et PAX8.

Des dyskinésies ou une atrésie des choanes peuvent avoir valeur d'orientation. Des goitres par troubles de l'hormonogénèse sont plus rarement rencontrés, d'hérédité autosomique récessive, dus à une mutation homozygote ou hétérozygote composite de gènes d'enzymes thyroïdiennes. Une résistance aux hormones thyroïdiennes par mutation du gène de leur récepteur bêta peut provoquer une augmentation modérée de la TSH en période néonatale. La pseudo-hypoparathyroïdie se révèle parfois par une hypothyroïdie congénitale. Les hypothyroïdies par anomalie du métabolisme tissulaire des hormones thyroïdiennes peuvent théoriquement être dépistées à cet âge. Les hypothyroïdies transitoires, avec une glande en place, sont dues à une carence ou à une surcharge en iode, par le biais d'un désinfectant iodé (*Bétadine*) appliqué à la mère pendant la grossesse ou l'accouchement ou au nouveau-né lors d'une intervention chirurgicale, exceptionnellement à des anticorps bloquants transmis par voie transplacentaire ou à une anomalie hétérozygote du gène d'une enzyme thyroïdienne. Chez le prématuré de moins de 32 semaines d'aménorrhée d'âge gestationnel, l'hypothyroïdie primaire transitoire avec glande en place est environ 15 fois plus fréquente que chez le nouveau-né à terme du fait à la fois d'une carence relative en iode intra-thyroïdien et d'une immaturité enzymatique de la glande. La possibilité d'une survenue postnatale d'une élévation de TSH a été évoquée, conduisant à répéter le dépistage jusqu'à l'âge postnatal de 6 semaines ; il n'est pas exclu que la perfusion fréquente de la dopamine comme vasopresseur empêche initialement l'ascension de TSH en réponse à une défaillance de la glande.

Les hypothyroïdies congénitales d'origine hypothalamo-hypophysaire sont environ 10 fois moins fréquentes que celles d'origine thyroïdienne primaire. Les grands prématurés sont caractérisés par une thyroïdémie libre plus basse que celle des nouveau-nés à terme, avec une TSH non élevée (hypothyroïxémie du prématuré) ; se pose la question du caractère physiologique ou pathologique

TABLEAU 15-2

Causes des hypothyroïdies néonatales et des troubles congénitaux du métabolisme hormonal périphérique.	
<i>Causes</i>	<i>Élément révélateur ou associé</i>
Anomalies primitivement thyroïdiennes	TSH augmentée
<i>Dysgénésies thyroïdiennes</i> <i>Athyréose</i>	Scintigraphie blanche Thyroglobuline plasmatique indosable (syndrome de Bamforth : + dyskinésies; atrésie des choanes) Parfois anomalie des gènes <i>TTF1</i> , <i>TTF2</i> et <i>PAX8</i>
Ectopie thyroïdienne	Scintigraphie I 123 : fixation linguale ou sublinguale
Hypoplasie, hémiagénésie	Scintigraphie; petite glande en place, ou fixation unilatérale
Troubles de l'hormonogénèse thyroïdienne	Goitre
Anomalie du captage des iodures	Scintigraphie ¹²³ I : absence de fixation thyroïdienne, y compris au niveau gastrique; rapport iode salivaire/plasmatique abaissé Anomalie du gène du symporteur de l'iode (<i>NIS</i>)
Anomalie de l'organification	Scintigraphie ¹²³ I : fixation présente, significativement réduite après administration de perchlorate Anomalie du gène de la thyroperoxydase (<i>TPO</i>), ou de son cofacteur (<i>THOX2</i> ou <i>DUOX2</i>), ou de la pendrine (<i>PDS</i>)
Anomalie de la thyroglobuline	Scintigraphie : pas d'anomalie des étapes du cycle de l'iode Thyroglobuline plasmatique indosable Anomalie du gène de la thyroglobuline (<i>Tg</i>)
Anomalie de la désiodation	Scintigraphie : fixation élevée Iodurie basse, augmentation de MIT et DIT Anomalie du gène <i>DEHAL 1</i>
États de résistance à la TSH	Pas de goitre
Mutation du récepteur de TSH	Caractère familial, consanguinité
Pseudohypoparathyroïdie de type 1A (ou 1B)	Signes cliniques et biologiques maternels Calcémie basse, phosphorémie et parathormone élevées Anomalie du gène <i>GNAS</i> (ou de la syntaxine)
Hypothyroïdies transitoires	
Surcharge en iode	Application cutanée de <i>Bétadine</i> chez la mère ou le nouveau-né Opacification radiologique par produit de contraste iodé Iodurie > 200 µg/L
Anticorps bloquants	ARTSH chez la mère et le nouveau-né
Prématurité	Âge gestationnel < 33 semaines
Hypothyroïdies d'origine haute	TSH non élevée
	Parfois micropénis, cryptorchidie; ictère rétionnel; hypoglycémie; nystagmus; fente palatine; GH < 30 µg/L; cortisol < 5 mg/dL; prolactine > 30 µg/L Mutations de <i>PIT</i> , <i>PROP1</i> , <i>LHX3</i> , <i>LHX4</i> , <i>SOX3</i>
Anomalies du métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes	
Anomalie du transfert du sélénium (cofacteur des désiodases)	T3 isolément basse Anomalie du gène <i>SEISBP</i>

de cette hypothyroxinémie. L'absence d'amélioration du pronostic neuro-intellectuel des prématurés par l'administration en période néonatale de L-thyroxine suggère son caractère physiologique, encore que l'administration de 3,3',5' L-tri-iodothyronine aurait dû être envisagée en raison d'une immaturité des désiodases à cet âge.

Le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale sur papier buvard par le dosage de la TSH après prélèvement au 3^e jour de vie a complètement modifié son visage, faisant disparaître encéphalopathies et surdités séquellaires. Cependant, une équipe canadienne a fait état d'une diminution significative des scores intellectuels et de certaines

performances cognitives, même en éliminant les facteurs familiaux en comparant les patients avec leur fratrie ; outre le retard au traitement (« chaque jour compte »), l'athyréose constitue un facteur pronostique défavorable. Cette méthode, particulièrement sensible, est appliquée dans la plupart des pays, à l'exception des États-Unis, qui favorisent le dosage de la thyroxine, ce qui permet de ne pas ignorer les hypothyroïdies d'origine hypothalamo-hypophysaire, associées à d'autres carences hormonales, en GH (hormone de croissance) et en ACTH, avec leur risque hypoglycémique. Des signes cliniques discrets peuvent être notés : hypotonie, difficultés de succion, stagnation pondérale, infiltration cutanée, hernie ombilicale, persistance de l'ictère physiologique. La scintigraphie à l'iode 123 et l'échographie cervicale orientent vers l'étiologie. La présence d'un goitre signe un trouble de l'hormonogénèse, qui sur un plan pratique exige un dépistage auditif dans le cadre d'un syndrome de Pendred. Pour les glandes en place, le dosage du calcium, du phosphore et de la parathormone chez la mère et chez l'enfant tentera d'identifier une pseudo-hypoparathyroïdie.

La dose de lévothyroxine recommandée en France est de 7,5 µg/kg poids corporel/j (1,5 goutte/kg/j ; cependant, la notion d'une posologie de 8,2 µg/kg/j et de l'athyréose comme facteurs aggravant le pronostic neuro-intellectuel suggère qu'en cas d'hypothyroïdie congénitale sévère (athyréose, TSH plasmatique particulièrement élevée, absence de point d'ossification à la radiographie de genou), l'on soit conduit à administrer des doses supérieures, comme 10 µg/kg/j. En France, le suivi des cas d'hypothyroïdie congénitale doit être notifié au responsable de l'Association régionale de dépistage et de prévention des handicaps de l'enfant.

Hyperthyroïdies néonatales

L'hyperthyroïdie néonatale est généralement liée à une maladie de Basedow maternelle. La prise en charge des fœtus de mères basedowiennes (*cf. supra*) en a considérablement modifié le pronostic. Le traitement repose sur les antithyroïdiens de synthèse : propylthio-uracile (*Proracyle*) à la dose de 5 à 10 mg/kg/j, benzylthio-uracile (*Basdène*) à la dose de 2 à 5 mg/kg/j, ou carbimazole (*Néo-mercazole*) à la dose de 0,3 à 0,6 mg/kg/j réfractés en 4 fois par jour. La supplémentation en L-thyroxine peut être nécessaire, en fonction des dosages hormonaux. La maladie est transitoire, durant de quelques jours à 6 mois, son évolutivité étant jugée sur le taux des ARTSH et des posologies d'antithyroïdiens de synthèse nécessaires à son équilibre. La TSH plasmatique est lente à se normaliser après guérison de l'hyperthyroïdie et, à l'extrême, ne se normalise pas, ce qui entraîne une hypothyroïdie d'origine hypothalamo-hypophysaire.

Sur un mode permanent, l'hyperthyroïdie néonatale peut être d'origine génétique, due à une mutation activatrice du récepteur de TSH, autosomique récessive, avec des hormones thyroïdiennes élevées et une TSH basse, et sans anamnèse maternelle de maladie de Basedow, sans ARTSH plasmatiques chez la mère

et l'enfant. Elle peut aussi être en relation avec un état de résistance aux hormones thyroïdiennes par mutation ou délétion de l'isocépteur bêta des hormones thyroïdiennes, affection autosomique dominante déterminant une hyperhormonémie thyroïdienne contrastant avec une concentration plasmatique normale ou un peu élevée de TSH.

Pathologies thyroïdiennes acquises

Hypothyroïdies

L'hypothyroïdie primaire acquise dans l'enfance correspond le plus souvent à une thyroïdite, parfois à une ectopie ou à un trouble de l'hormonogénèse de la glande thyroïde ou à une anomalie du métabolisme tissulaire des hormones thyroïdiennes. La trisomie 21 constitue un facteur favorisant, soit par l'intermédiaire d'une thyroïdite, soit directement par un déficit primaire qui lui est propre. Celle d'origine hypothalamo-hypophysaire est le plus souvent diagnostiquée grâce à un inventaire systématique d'un déficit en hormone de croissance découvert à l'occasion d'un retard statural. Même si l'hypothyroïdie infantile partage avec celle de la période adulte nombre de ses traits, certains signes lui sont propres : retard, parfois partiellement irréversible, voire arrêt de croissance, retard à l'éruption dentaire, retard ou, plus rarement, avance pubertaire, hypertension intracrânienne bénigne, adénome hypophysaire à cellules thyrotropes. La substitution par les hormones thyroïdiennes doit tenir compte de la décroissance des besoins en L-thyroxine avec l'âge, de 6–10 µg/kg/j avant 6 mois à 2–3 µg/kg/j à l'adolescence.

Il peut exister des dissociations entre les concentrations plasmatiques des deux hormones thyroïdiennes :

1. T4 normale et T3 normale ou haute, avec TSH haute : hypothyroïdie primaire subclinique, avec les mêmes étiologies que précédemment ;
2. T3 isolément très augmentée, dans un contexte d'encéphalopathie sévère liée au chromosome X : cette association doit faire chercher une mutation du gène du transporteur MCT8 ou, selon sa dénomination actuelle, SLC16A2- ;
3. T4 normale et T3 basse, configuration rencontrée dans les maladies sévères avec malnutrition, ne représentant probablement pas une hypothyroïdie tissulaire mais une adaptation à l'état hypercatabolique, la substitution hormonale aggravant l'état du patient ;
4. T4 normale et T3 haute, symptomatique d'une anomalie génétique de l'enzyme de transfert du sélénium, cofacteur des désiodases, SESISBP.

Hyperthyroïdies acquises (tableau 15-3)

Les hyperthyroïdies acquises après la naissance sont principalement représentées par la maladie de Basedow. Elle débute après l'âge de 3 ans et son incidence augmente avec

TABLEAU 15-3

Causes des hyperthyroïdies chez l'enfant.	
CAUSES	SIGNES SPÉCIFIQUEMENT ASSOCIÉS
Hyperthyroïdies primitivement thyroïdiennes	
Maladie de Basedow néonatale	Anamnèse maternelle ARTSH
Maladie de Basedow de l'enfant	Goitre, signes oculaires ARTSH (Scintigraphie ¹²³ I : goitre hyperfixant)
Phase lytique des thyroïdites – subaiguës – silencieuses	Scintigraphie ¹²³ I : goitre hypofixant Signes inflammatoires Anticorps antiTPO
Adénome hyperfonctionnel	Scintigraphie ¹²³ I : nodule hyperfixant
Syndrome de McCune-Albright	Taches cutanées « café au lait » Puberté précoce périphérique Lésions osseuses lytiques Mutation du gène <i>GNAS</i> sur les lésions
Hyperthyroïdies centrales	
États de résistance aux hormones thyroïdiennes	Très rares
Trouble des récepteurs nucléaires	Signes souvent présents à la naissance Troubles de l'attention Mutation (ou délétion) de <i>TRβ</i>
Trouble du transfert membranaire	Retard mental sévère lié à l'X Mutation du gène <i>MCT8 (SLC16A2)</i>
Adénome thyroïdienne	Exceptionnel chez l'enfant IRM hypophysaire

l'âge (par exemple de 1/100000 à 3/100000 nouveaux cas par an en Europe du Nord, ce qui globalement représente 20 fois moins que son estimation chez l'adulte). Le sexe féminin prédomine. Les thyroïdites en phase lytique sont également rencontrées. Les hyperthyroïdies d'origine génétique se perpétuent après la naissance. Le syndrome de McCune-Albright, dû à une mutation somatique de la sous-unité alpha de la protéine Gs, peut comporter outre la puberté précoce, les taches cutanées « café au lait » unilatérales et de contours déchiquetés et les lacunes osseuses, une hyperthyroïdie primaire. Les adénomes toxiques et les hyperthyroïdies dues à un adénome thyroïdienne sont exceptionnels dans l'enfance.

Outre les signes thyroïdiens et extrathyroïdiens communs avec la période adulte, les âges pédiatriques se distinguent par des particularités sémiologiques : la maladie est souvent découverte devant l'apparition d'une irritabilité et une baisse des résultats scolaires ; l'examen rétrospectif de la courbe de croissance révèle la précession d'une accélération staturale, avec avance osseuse. L'examen systématique et soigneux des enfants permet de poser le diagnostic, car la tachycardie est quasi constante et le goitre très fréquent. La prévalence de l'ophtalmopathie franche a été estimée à 40 % environ, mais elle est globalement moins sévère que chez l'adulte.

Le traitement comporte initialement des antithyroïdiens de synthèse, propylthio-uracile, 80 à 150 mg/kg/j, benzylthio-uracile, 40 à 80 mg/kg/j ou carbimazole, 0,5 à 0,7 mg/kg/j. Comme chez l'adulte, deux stratégies

sont ensuite possibles : réduction des doses toutes les 4 à 6 semaines en recherchant la dose minimale efficace, ou maintien d'une forte dose d'antithyroïdiens de synthèse et substitution par les hormones thyroïdiennes. Léger et son équipe ont mis au point un score pronostique de rechute, dans lequel entrent, comme facteurs de risque, les taux de T4 libre (seuil à 50 pmol/L), de TBII (*Thyrotropin Binding Inhibiting Immunoglobulin* : seuil à 4 fois la limite supérieure de la normale) et, comme facteurs protecteurs, l'âge (seuils de 5 et de 12 ans) et la durée du traitement (seuil de 2 ans) [8]. Dans la thérapeutique de la maladie de Basedow de l'enfant, aucun consensus ne règne quant au choix entre la reprise prolongée du traitement médical, la chirurgie et l'iode 131 encore peu pratiqué en France [9, 10].

Goitres diffus

Les goitres diffus de l'enfant sont dus principalement à des goitres simples (hypertrophies thyroïdiennes diffuses non inflammatoires, normofonctionnelles) mais aussi à des thyroïdites diffuses ou à des troubles de l'hormonogénèse de révélation tardive. Leur prévalence prédomine à la puberté, dans le sexe féminin, du fait de l'augmentation sous l'effet des œstrogènes de la protéine de transport de la thyroxine, la TBG.

La prévalence de la thyroïdite en phase pubertaire est d'environ 6 %, selon le dépistage des anticorps antithyroïdiens. L'âge minimal est de 3 ans, mais la maladie prédomine à la puberté. Comme facteurs favorisants, on retient

les antécédents familiaux thyroïdiens, le sexe féminin et certaines dyschromosomies (syndromes de Turner et de Klinefelter et trisomie 21), une autre maladie auto-immune (comme le diabète insulino-prive). Lorsque la thyroïdite est symptomatique, le goitre est rencontré dans 40 %, l'asthénie dans 50 %, la prise de poids dans 30 % et le ralentissement statural dans 20 % des cas environ. Une hypothyroïdie (TSH élevée), le plus souvent infra-clinique (T4 libre normale) est retrouvée dans 40 à 75 % des cas [11]. Comme chez l'adulte, l'hyperthyroïdie peut être rencontrée à la phase initiale dite lytique, avec les mêmes problèmes de diagnostic différentiel que dans la maladie de Basedow. Le traitement thyroxinique réduit le volume de goitres hypothyroïdiens, mais non euthyroïdiens. L'hypothyroïdie se pérennise dans une minorité de cas, 10 % environ.

Goitres nodulaires

La question des goitres nodulaires est dominée par la crainte du cancer, bien qu'il en représente la minorité,

le tiers environ. L'incidence en Europe occidentale des cancers thyroïdiens diagnostiqués et opérés a été évaluée selon un registre européen à 0,5–1,2 millions de nouveaux cas par an avant l'âge de 15 ans et 8 fois plus entre 15 et 19 ans. L'augmentation annuelle de cette incidence est de 3 % par an, principalement due à celle des cancers papillaires, qui prédominent sur les folliculaires, chez les jeunes filles [12]. Ce cancer est favorisé par une irradiation antérieure pour un autre cancer et les mêmes facteurs génétiques que l'adulte (complexe de Carney). Plus rare, le cancer médullaire de la thyroïde est familial dans {1/4} des cas, sporadique dans les {3/4} restants, avec une mutation germinale du gène RET constante dans la première situation, non rare dans la seconde et une concentration plasmatique de calcitonine élevée à l'état basal et sous pentagastrine. Le diagnostic de malignité du nodule thyroïdien isolé est assuré, en dehors d'adénopathies cervicales, par la ponction à l'aiguille fine échoguidée pour étude cytologique. Le traitement et le suivi du cancer non médullaire de l'enfant sont identiques à ceux de l'adulte et le taux de survie à 20 ans est de 90 % [10].

RÉFÉRENCES

- MORREALE DE ESCOBAR G, OBREGON MJ, ESCOBAR DEL REY F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol*. 2004; 151 : U25-U37.
- HADDOW JE, PALOMAKI BS, ALLAN WC, WILLIAMS JR, KNIGHT GJ, GAGNON J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999; 341 : 549-55.
- VALEIX P, ZAREBSKA M, PREZIOSI P, GALAN P, PELLETIER B, HERCBERG S. Iodine deficiency in France. *Lancet*. 1999; 353 : 1766-7.
- CARON PH, GLINOER B, LECOMTE P, ORGIAZZI J, WÉMEAU JL. Apport iodé en France : prévention de la carence iodée au cours de la grossesse (éditorial). *Ann Endocrinol*. 2006; 67 : 281-6.
- RANZINI AC, ANANTH CV, SMULIAN JC, KUNG M, LIMBACHIA A, VINTZILEOS AM. Ultrasonography of the fetal thyroid : nomograms based on biparietal diameter and gestational age. *J Ultrasound Med*. 2001; 20 : 613-7.
- LUTON D, LE GAC I, VUILLARD E, CASTANET M, GUIBOURDENCHE J, NOEL M, et al. Management of Graves' disease during pregnancy : the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90 : 6093-8.
- CARRANZA D, VAN VLIET G, POLAK M. Hypothyroïdie congénitale. *Ann Endocrinol*. 2006; 67 : 295-302.
- KAGUELIDOU F, ALBERTI C, CASTANET M, GUITTENY MA, CZERNICHOW P, LÉGER J; French Childhood Graves' Disease Study Group. Predictors of auto-immune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 83 : 3817-26.
- LEE JA, GRUMBACH MM, CLARK OH. The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 : 801-73.
- RIVKEES SA, DINAUER C. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radio-iodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 : 797-800.
- DEBOER MD, LAFRANCHI S. Differential presentation for children with auto-immune thyroiditis discovered because of symptoms or screening. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008; 21 : 753-62.
- STELIAROVA-FOUCHER E, STILLER CA, PUKKALA E, LACOUR B, PLESKO I, PARKIN DM. Thyroid cancer incidence and survival among European children and adolescents (1978-1997); report from the Automated Childhood Cancer project. *Eur J Cancer*. 2006; 42 : 2150-61.

La grossesse constitue une épreuve pour la thyroïde. La glande thyroïde possède d'importantes capacités d'adaptation qui lui permettent de faire face à l'accroissement des besoins hormonaux, à l'appauvrissement de la charge en iode. Des déséquilibres sont cependant possibles notamment en carence iodée, ou lorsque le parenchyme thyroïdien est fragilisé par une auto-immunité antithyroïdienne. Ces déséquilibres ne sont pas sans conséquence sur la situation maternelle et fœtale.

De ce fait, la pathologie thyroïdienne constitue, après le diabète sucré, la deuxième cause d'endocrinopathie en cours de grossesse. Un certain nombre de recommandations permet d'en prévenir ou d'en atténuer les conséquences.

Physiologie thyroïdienne au cours de la grossesse

La glande thyroïde, à partir de l'iode alimentaire, synthétise les hormones thyroïdiennes, la thyroxine et la triiodothyronine. La T4 est produite en totalité par la glande

thyroïde. Seuls 20 % de la T3 proviennent d'une sécrétion directe de la glande. La majorité de la T3 circulante est issue de la désiodation de la T4 au niveau des tissus périphériques (foie, rein, muscle squelettique, myocarde, système nerveux, antéhypophyse, graisse brune).

La physiologie thyroïdienne est modifiée au cours de la grossesse par plusieurs facteurs (fig. 16-1).

Diminution de la disponibilité en iode

Au cours de la grossesse, les besoins en iode sont accrus par plusieurs mécanismes :

1. fourniture d'iode au fœtus par passage transplacentaire pour la synthèse des hormones thyroïdiennes par la glande thyroïdienne fœtale au cours de la deuxième partie de la grossesse ;
2. élévation de la clairance rénale de l'iode sous l'effet de l'augmentation de la filtration glomérulaire. Elle est physiologiquement de 30 mL/min.

Ordinairement les besoins en iode augmentent pendant la grossesse entre 175 et 200 µg par jour, indispensables pour assurer une fonction thyroïdienne maternelle et fœtale satisfaisante.

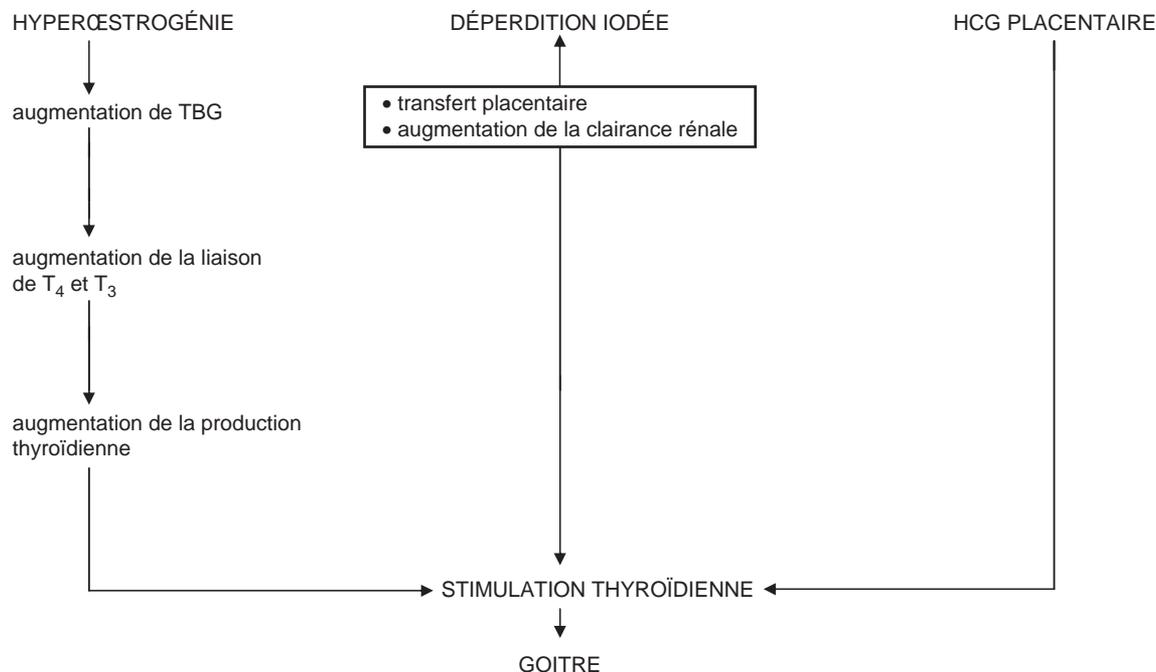


Fig. 16.1. – Facteurs de la goitrogenèse au cours de la grossesse.

Hyperœstrogénie

L'hyperœstrogénie est responsable d'une augmentation des concentrations sanguines des protéines de transport, surtout de la TBG, surtout par prolongation de la demi-vie par majoration de la sialylation. L'augmentation de la concentration de la TBG entraîne une augmentation de la liaison de la T4 et de la T3. Cette augmentation survient dès les premières semaines de gestation avec un plateau vers la 20^e semaine et les besoins en hormones thyroïdiennes deviennent de ce fait plus importants. La glande thyroïde augmente sa production d'au moins 40 % au premier mois, de 75 % au troisième mois. La concentration de la TBG est double ou triple au deuxième trimestre. La concentration de la TBG revient à la valeur pré-gestationnelle dans les 4 à 6 semaines du post-partum.

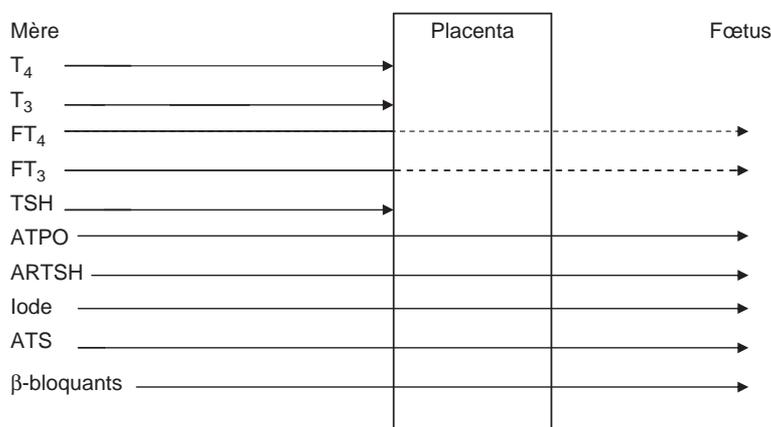
Hormone chorionique gonadotrophique placentaire

L'HCG est sécrétée par les cellules trophoblastiques du placenta. Elle a un effet thyroestimulant du fait de son homologie structurale avec la (TSH) dont la sous-unité alpha est commune. Elle se lie au récepteur de la TSH et stimule les différentes étapes de la production hormonale et la croissance de l'épithélium thyroïdien.

Ainsi le volume thyroïdien est modifié chez 80 % des femmes enceintes et s'accroît de 20 à 130 %, en moyenne de 30 %. Il existe une corrélation positive entre le taux d'HCG et de la T4 tandis que la concentration de la TSH évolue en miroir de celle de l'HCG.

Activité de la désiodase placentaire de type 3

Elle augmente la dégradation de T4 en assurant la production de T3 inverse, dénuée d'activité biologique.



Modifications biologiques au cours de la grossesse

Hormones thyroïdiennes

En liaison avec la TBG accrue, les concentrations des formes totales d'hormones thyroïdiennes (T4 et T3) augmentent très précocement en début de grossesse et se stabilisent à un plateau proche de 1,5 fois la normale. Mais les concentrations des formes libres varient peu. Néanmoins les taux des formes libres sont à interpréter avec prudence au cours de la grossesse du fait des difficultés méthodologiques liées aux modifications des concentrations protéiques : une baisse de T4 libre sans augmentation de TSH n'a pas la signification d'une hypothyroïdie.

Thyrotropine

La TSH s'abaisse au premier trimestre du fait de son homologie structurale avec l'HCG par inhibition compétitive au niveau du récepteur de la TSH. En pratique, 10 à 20 % des femmes enceintes euthyroïdiennes ont en début de grossesse une diminution de la TSH. Il ne faut pas méconnaître alors une hyperthyroïdie que caractériserait l'accroissement de la FT4. Les valeurs de la TSH se normalisent au cours de la deuxième partie de la grossesse. La TSH ne passe pas la barrière placentaire (fig. 16-2).

Thyroglobuline

Les modifications de la physiologie thyroïdienne sont responsables d'une augmentation de la concentration de la thyroglobuline.

Anticorps antithyroïdiens

Dix pour cent des femmes en âge de procréer présentent une auto-immunité thyroïdienne dans le cadre

Fig. 16.2. – État du passage transplacentaire des hormones, des anticorps et des médicaments.

d'une thyroïdite auto-immune. Cette dernière est dite asymptomatique en l'absence de goitre et de dysfonction thyroïdienne. La gestation modifie d'une part l'équilibre thyroïdien, d'autre part l'homéostasie immunitaire.

Anticorps antithyroglobuline et antithyroperoxydase

Six à 20 % des femmes enceintes présentent des titres accrus d'ATPO et/ou ATG. Lorsqu'une autre maladie auto-immune est associée, cette fréquence peut atteindre 30 %. Au cours de la grossesse, l'auto-immunité s'atténue progressivement mais s'accroît dans la période du post-partum. Les ATPO peuvent même devenir indécélabes à l'approche du terme chez 50 % des patientes enceintes. Les ATPO ne représentent pas en eux-mêmes un danger pour la mère ou pour le fœtus même si leur transmission maternofoetale est démontrée.

La présence d'une auto-immunité thyroïdienne (même en l'absence de dysthyroïdie) peut avoir de multiples conséquences (encadré 16.1).

Les fausses couches se rencontrent dans 31 % des grossesses. Deux à 4 % des femmes enceintes font deux fausses couches et l'incidence de trois fausses couches est inférieure à 1 %. Ces fausses couches sont généralement dues à des facteurs génétiques, anatomiques, infectieux ou endocriniens (diabète, hyperprolactinémie) et environnementaux (tabac, alcool, toxique). Il est actuellement démontré une association entre la présence d'anticorps antithyroïdiens et le risque de fausse couche. Il ne semble pas que ceci s'explique simplement par l'hypothyroïdie subclinique plus fréquente en début de grossesse chez les femmes souffrant de thyroïdite auto-immune.

Les taux d'ATPO élevés pendant le premier trimestre prédisposent fortement à l'apparition d'une thyroïdite après l'accouchement. Cette observation pourrait justifier la recherche des ATPO en début de grossesse d'autant plus que des épisodes récidivants ont été décrits dans les grossesses suivantes. En revanche, il n'existe pas d'argument actuel pour recommander une substitution systématique chez les patientes euthyroïdiennes ayant des ATPO.

ENCADRÉ 16.1

Conséquences de l'auto-immunité antithyroïdienne

- Infertilité (anovulation, troubles des règles)
- Avortements spontanés au cours du premier trimestre
- Hypothyroïdie précoce
- Thyroïdite du post-partum
- Possible répercussion intellectuelle du fœtus et de l'enfant
- Dépression du post-partum

Par contre, une surveillance de la TSH s'impose au cours du premier et du troisième trimestre et dans la période du post-partum les 6 premiers mois.

Anticorps antirécepteur de la thyrotropine (encadré 16.2)

Le taux des ARTSH diminue tout au long de la grossesse. Ils franchissent le placenta (fig. 16-2) chez les patientes souffrant de maladie de Basedow et peuvent être responsables de dysthyroïdies fœtales et néonatales.

Le titre des ARTSH chez la mère est prédictif du risque d'hyperthyroïdie fœtale ou néonatale.

ENCADRÉ 16.2

Indications du dosage des ARTSH

- Maladie de Basedow traitée lors du diagnostic de grossesse (déterminations à réaliser au cours des 1^{er} et 3^e trimestres de gestation)
- Antécédent de maladie de Basedow prégestationnelle antérieurement traitée par iode radioactif ou chirurgie. Pas d'indication en cas d'antécédent de maladie de Basedow guérie par les antithyroïdiens de synthèse.
- Hyperthyroïdie apparue au cours de la grossesse.
- Hyperthyroïdie apparue dans le post-partum
- Antécédent de maladie de Hashimoto

Iodurie

Les besoins en iode augmentent au cours de la grossesse, de manière à faire face à la production d'hormones thyroïdiennes maternelles et fœtales. Lors des enquêtes épidémiologiques, l'iodurie des populations étudiées reflète l'apport quotidien en iode.

Selon l'OMS, il y a carence lorsque l'iodurie médiane est inférieure à 100 µg/jour. Les apports en iode pendant la grossesse doivent être entre 175 et 200 µg par jour pour assurer une fonction thyroïdienne maternelle et fœtale satisfaisante.

Il est clair que la France reste une zone de carence iodée relative. Cette situation est défavorable au cours de la grossesse en raison des répercussions potentielles sur le neurodéveloppement fœtal. En dehors, à l'extrême, des crétinismes endémiques par carence iodée majeure, il est maintenant bien admis qu'une carence iodée mineure est facteur de goitrigénèse et d'hypothyroïdie fruste maternelle et fœtale conduisant à un déficit neurologique mesurable chez l'enfant. Il est démontré par plusieurs études que l'apport iodé est le plus souvent inférieur à 100 µg/L en l'absence de supplémentation, confirmant donc la carence en iode dans notre population.

Dans ce contexte, un supplément d'iode systématique des femmes enceintes est à envisager dès le début de grossesse et au cours de l'allaitement.

Modifications morphologiques de la thyroïde au cours de la grossesse

L'accroissement du volume thyroïdien au cours de la grossesse a été authentifié et quantifié par l'échographie. L'augmentation est plus importante en cas de carence iodée. D'autres facteurs interviennent comme les œstrogènes ou l'hormone de croissance.

Hypothyroïdie et grossesse

On estime à plus de 2 % la proportion des femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie; la fréquence des hypothyroïdies traitées préalables à la grossesse avoisinerait 0,3 % des grossesses. Cette situation a longtemps été méconnue et négligée.

Les besoins en hormones thyroïdiennes s'expriment dès le tout début de la grossesse. Elles interviennent dans l'ontogénèse cérébrale, et l'impact des carences en hormones thyroïdiennes maternelles sur le fœtus et le nouveau-né peut être grave. Ceci justifie la reconnaissance et la prise en charge thérapeutique précoces, des mesures préventives, sinon prochainement un dépistage.

Étiologies

Différents facteurs contribuent à la carence hormonale :

1. mécanisme auto-immun dont témoigne la présence d'ATPO ou ATG, l'hypothyroïdie est alors modérée;
2. carence en iode modérée ou sévère;
3. hypothyroïdie connue et précédant la grossesse. Les besoins en hormones thyroïdiennes peuvent s'avérer insatisfaits si la précaution n'a pas été prise de majorer la posologie du traitement. L'accroissement des besoins hormonaux a été évalué en moyenne de 47 % durant la grossesse avec une disparité entre 20 et 80 %. Il est quelquefois inexistant dans les formes frustes d'hypothyroïdie par thyroïdite auto-immune.

Diagnostic de l'hypothyroïdie maternelle

Signes cliniques

La reconnaissance clinique de la carence en hormone thyroïdienne apparaît difficile pendant la grossesse, la plupart des signes étant souvent attribués à la grossesse elle-même tels la fatigue, la constipation, les crampes musculaires, la rétention hydrique, la prise pondérale. Néanmoins une bradycardie doit attirer l'attention.

Mais le plus souvent l'hypothyroïdie est complètement asymptomatique, biologiquement découverte.

Signes biologiques

Le diagnostic est affirmé par une augmentation de la TSH alors que la concentration de T4 libre reste dans la limite de la normale chez 20 % de patientes enceintes.

Cependant du fait de la diminution physiologique de la TSH en début de grossesse, une TSH supérieure à 2 mUI/L est suffisante pour évoquer ce diagnostic. Dans la plupart des cas, la FT4 reste dans les normes, mais elle peut être abaissée.

Conséquences maternelles de l'hypothyroïdie (encadré 16.3)

La plupart des femmes présentant des complications au cours du premier trimestre ont un titre d'anticorps antithyroïdiens élevé. Cependant, des grossesses non compliquées dans des formes d'hypothyroïdie sévères ont été décrites.

ENCADRÉ 16.3

Conséquences maternelles de l'hypothyroïdie

- Hypertension artérielle
- Pré-éclampsie
- Avortements prématurés
- Fausses couches
- Anémie
- Hémorragie du post-partum

Conséquences fœtales de l'hypothyroïdie maternelle

Physiologie thyroïdienne fœtale

L'ontogénèse de la thyroïde fœtale débute entre la 10^e et la 12^e semaine de grossesse et s'achève après la naissance. La T4 n'est pas sécrétée par le fœtus avant la 18^e ou la 20^e semaine.

Les hormones thyroïdiennes sont précocement indispensables au développement cérébral et sont impliquées dans la neurogenèse, la migration neuronale, la myélinisation, la synaptogenèse, la formation des axones et la régulation de la neurotransmission.

Au cours des 1^{er} et 2^e trimestres de grossesse, les besoins en hormones thyroïdiennes du fœtus sont essentiellement assurés par la mère et dépendent du passage transplacentaire des hormones.

Hypothyroïdies fœtales

L'hypothyroïdie néonatale a une incidence de 1 pour 4000 naissances. Un développement thyroïdien anormal : agénésie, hypoplasie ou glande ectopique, ou des erreurs dans la biosynthèse hormonale résument les causes d'hypothyroïdie congénitale.

Les causes d'hypothyroïdie fœtale et/ou néonatale secondaires à une cause maternelle sont plus rares : 1 sur 100 000 naissances. Elles peuvent s'expliquer par un déficit iodé modéré ou sévère, le transport d'origine maternelle d'ARTSH à activité bloquante, de médicaments iodés, de lithium, de drogues à activité antithyroïdienne responsables d'une hypothyroïdie transitoire. Un traitement par iode radioactif peut induire une hypothyroïdie

définitive et bien sûr ce traitement est contre-indiqué chez la femme enceinte.

L'hypothyroïdie peut être permanente ou transitoire disparaissant après la naissance. Le développement du fœtus est le plus souvent normal sans séquelle à la naissance.

Le déficit en hormones thyroïdiennes chez le fœtus durant le premier trimestre peut aussi engendrer un petit poids de naissance, un déficit intellectuel modéré à sévère : QI (quotient intellectuel) plus bas que la moyenne, développement plus lent du langage, performances scolaires inférieures, ainsi qu'un déficit moteur spastique plus ou moins prononcé.

La carence iodée sévère pendant la grossesse est la cause la plus fréquente de dysfonctions thyroïdiennes fœtales entraînant des retards mentaux. La carence iodée endémique est responsable d'une hypothyroïdie materno-fœtale qui peut être sévère avec chez les enfants issus de ces grossesses un retard mental pouvant être sévère, une diplégie spastique et une surdit e cong enitale.

Hyperthyroïdies fœtales

Quelques rares cas d'hyperthyroïdie fœtale ont été décrits chez des patientes enceintes atteintes de thyroïdite de Hashimoto (liés au passage transplacentaire d'ARTSH se comportant comme des anticorps stimulants).

Prise en charge thérapeutique maternelle

Prévention

Carence iodée

Le but est de traiter le déficit préventivement avant ou au tout début de la grossesse pour permettre l'augmentation la production thyroïdienne avant le 2^e trimestre et prévenir les complications.

L'OMS recommande 200 µg par jour d'apports en iode. La consommation de lait, également de sel marin enrichi (*Cérébos iodé*, *La Baleine*), de fruits de mer, de certains poissons y contribue, mais insuffisamment puisqu'il est conseillé de réduire la consommation de sel durant la grossesse, d'où l'opportunité pratique d'une supplémentation iodée systématique (100 µg par jour, soit 1 cp. à 130 µg d'iodure de potassium).

Besoins en hormones thyroïdiennes

Les besoins en hormones thyroïdiennes augmentent chez environ 80 % des patientes. Si l'hypothyroïdie est connue avant la grossesse, il est en pratique recommandé d'augmenter d'environ 30 % l'apport en hormone thyroïdienne dès qu'a été obtenue la confirmation de la grossesse, de vérifier après 6 semaines la normalité des taux de TSH, ou de procéder à une adaptation de la posologie.

Diagnostic précoce

Un dosage de TSH, éventuellement des ATPO est à recommander avant la 12^e semaine de grossesse, en cas d'antécé-

dent personnel ou familial de thyropathie. On recommande de traiter si la TSH est supérieure à 2,5 mUI/L.

Traitement de l'hypothyroïdie maternelle

Le traitement substitutif assure un déroulement normal de la grossesse et contribue au développement psychomoteur de l'enfant.

En cas d'hypothyroïdie, il faut débiter immédiatement un traitement substitutif à une posologie de 1,8 à 2,2 µg/kg/j, soit une dose supérieure à celle utilisée en l'absence de grossesse. La posologie est ajustée en fonction de la réévaluation de la TSH après 6 semaines et la surveillance maintenue tout de la grossesse et durant la période du post-partum.

Allaitement

Le traitement par hormones thyroïdiennes est autorisé pendant l'allaitement.

Prise en charge de l'hypothyroïdie fœtale

Le traitement rapide doit permettre une maturation cérébrale et un développement normaux du fœtus. Dans des circonstances exceptionnelles, documentées d'hypothyroïdies graves *in utero*, une injection intra-amniotique de thyroxine peut se faire dès 29 semaines de gestation.

Hyperthyroïdie et grossesse

Cette situation concerne 1 à 3 % des grossesses. La prévalence de l'hyperthyroïdie cliniquement exprimée est estimée à 0,2 %. Après l'accouchement, on rencontre surtout des exacerbations de maladie de Basedow et la thyroïdite du post-partum.

Étiologies des hyperthyroïdies

Comme dans la population générale, les différentes causes d'hyperthyroïdie peuvent être rencontrées mais surtout la maladie de Basedow.

Les causes plus spécifiques à la grossesse sont représentées par les tumeurs placentaires, l'hyperthyroïdie gravidique ou gestationnelle transitoire dont l'hyperemesis gravidarum est une variante, la thyroïdite du post-partum dans sa forme hyperthyroïdienne.

Diagnostic de l'hyperthyroïdie maternelle

La reconnaissance de l'hyperthyroïdie gestationnelle maternelle n'est pas simple du fait des signes sympathiques de grossesse pouvant mimer la thyrotoxicose. La perte de poids peut être masquée par la prise pondérale habituelle de la grossesse.

La présence d'un goitre, d'une tachycardie supérieure à 100 battements par minute et persistante, la médiocrité de la prise pondérale ou l'amaigrissement, l'oncholyse doivent faire évoquer le diagnostic.

On s'attachera à rechercher une ophtalmopathie basedowienne, un myxœdème pré-tibial, des antécédents familiaux de thyropathies (notamment chez la mère), de traitement par iode 131 ou de chirurgie cervicale, de pathologies auto-immunes.

Hyperthyroïdie gestationnelle transitoire

C'est la première cause d'hyperthyroïdie pendant la grossesse et sa prévalence avoisine 2 %.

Elle est liée à la stimulation directe de la thyroïde maternelle par l'HCG. La sévérité clinique est fonction de l'amplitude du pic de l'HCG, notamment à la fin du 1^{er} trimestre. Ceci explique sa fréquence plus importante en cas de grossesse gémellaire.

La prescription d'un antithyroïdien est ordinairement inutile (du fait de la discrétion des signes cliniques) et non souhaitable (du fait du risque d'hypothyroïdie *in utero* par transfert transplacentaire de la médication). On peut éventuellement s'aider d'une médication bêtabloquante (exemple propranolol 20 mg toutes les 8 heures) si les signes sont invalidants.

Hyperemesis gravidarum

Elle est décrite en début de grossesse, fréquemment entre la 6^e et la 9^e semaine de gestation.

Une hyperthyroïdie est présente dans 2/3 des cas, assez bien corrélée avec les taux de HCG et la gémellarité. Elle s'associe à des vomissements incoercibles, responsables de troubles hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie, alcalose hypochlorémique) avec perte de poids supérieure à 5 %, déshydratation, cétonurie, anomalies fonctionnelles hépatiques dans 20 % des cas. Il n'y a pas de goitre et pas d'ARTSH. Les taux de HCG sont généralement supérieurs à 200 000 UI/L, et le degré de l'hyperthyroïdie est apprécié par l'augmentation des concentrations de FT3 et FT4.

La sévérité clinique peut justifier l'hospitalisation pour réhydratation parentérale, correction hydroélectrolytique, supplémentation vitaminique (apport de thiamine), antiémétique. Un soutien psychologique peut être utile. Ordinairement l'amélioration clinique et biologique constatée est parallèle à la baisse du taux de HCG et l'euthyroïdie est obtenue après 16–20 semaines de gestation.

Si les mesures symptomatiques s'avèrent peu efficaces, la prescription d'un antithyroïdien (dérivé du thiouracile) est proposée, à posologie modeste, et réduite dès que possible car elle n'est pas sans conséquence pour la fonction thyroïdienne fœtale.

Hyperthyroïdie par mutation du récepteur de la TSH hyperaffine pour l'HCG (maladie de Rodien)

Un cas d'hyperthyroïdie gestationnelle permanente familiale a été décrit, correspondant à une mutation activatrice du récepteur de la TSH. Celui-ci s'est révélé électivement

hyperaffine pour l'HCG sans modification de l'affinité pour la TSH. L'hyperthyroïdie et les vomissements ont persisté tout au long de la grossesse. La situation s'est normalisée après l'accouchement et a récidivé à chaque grossesse. La mère de la patiente avait une histoire clinique similaire.

Hyperthyroïdie par tumeurs placentaires

L'hyperthyroïdie s'observe dans environ la moitié des mûles hydatiformes, dont la prévalence est estimée à 1/1 500 à 1/2 000 grossesses en Europe et aux États-Unis, 1/100 à 1/500 grossesses en Asie. Les choriocarcinomes placentaires sont beaucoup plus rares. Ces tumeurs produisent des quantités très élevées (> 300 UI/mL) d'HCG dont les modifications moléculaires (diminution de la teneur en acide sialique) expliqueraient une très forte affinité pour le récepteur de la TSH.

L'hyperthyroïdie est parfois modérée, se résumant à une tachycardie, ou plus importante. La mûle hydatiforme prend le masque d'une grossesse à volume utérin excessif pour le terme, avec vomissements, métrorragies dans 1/3 des cas. Les choriocarcinomes avec hyperthyroïdie s'observent souvent à un stade avancé de diffusion métastatique.

L'hyperthyroïdie est contrôlée par le traitement de la tumeur primitive : l'exérèse chirurgicale de la mûle. Les choriocarcinomes sont très chimiosensibles.

Hyperthyroïdies par maladie de Basedow

La prévalence de la maladie de Basedow au cours de la grossesse est estimée à près de 2 %. Chez les femmes en âge de procréer, c'est l'étiologie la plus fréquemment rencontrée.

Évolution naturelle

L'hyperthyroïdie est exacerbée lors du premier trimestre du fait de l'action thyroestimulante de l'HCG. À partir du 2^e trimestre, le tableau s'atténue habituellement du fait de l'immunotolérance, ce qui permet l'arrêt du traitement antithyroïdien dans 1/3 des cas au 3^e trimestre.

Dans le post-partum immédiat et jusqu'à 12 mois, la surveillance hormonale doit être particulièrement attentive car des rebonds d'auto-immunité peuvent être à l'origine de thyroïdite du post-partum, de rechutes de la maladie de Basedow, ordinairement à partir du 5^e–6^e mois.

Les complications liées à l'hyperthyroïdie pendant la grossesse, qu'elles soient maternelles, fœtales ou néonatales, justifient l'étroite collaboration entre obstétriciens, endocrinologues et pédiatres.

Diagnostic maternel

La maladie de Basedow associe classiquement une hyperthyroïdie, avec un goitre diffus homogène, vasculaire et une orbitopathie. Elle est statistiquement associée à d'autres maladies auto-immunes (maladie de Biermer,

vitiligo, diabète de type 1, etc.) qu'il conviendra de rechercher, comme la présence d'ARTSH.

Conséquences maternelles de l'hyperthyroïdie

Elles sont recensées dans l'encadré 16.4.

ENCADRÉ 16.4

Conséquences maternelles de l'hyperthyroïdie (21 % des cas)

- Pré-éclampsie
- Fausses couches spontanées et accouchements prématurés
- Décompensations cardiaques de cardiopathies congestives
- Ruptures placentaires
- Anémie
- Infections plus fréquentes
- État de thyrotoxicose sévère

Conséquences fœtales de l'hyperthyroïdie

(encadré 16.5)

L'hyperthyroïdie fœtale et ou néonatale est rare avec une incidence de 1/4000 à 40000. La thyrotoxicose congénitale chez les prématurés est rare (environ une grossesse sur 70). Le risque relatif de petit poids de naissance augmente avec l'obtention tardive de l'euthyroïdie. Cette hyperthyroïdie est liée au passage transplacentaire des ARTSH. Le titre des ARTSH maternels est prédictif du risque d'hyperthyroïdie fœtale ou néonatale : celui-ci apparaît pour un taux d'anticorps qui est trois à cinq fois supérieur à la norme.

ENCADRÉ 16.5

Conséquences de l'hyperthyroïdie maternelle chez le fœtus

- Retard de croissance intra-utérin
- Hydrops
- Défaillance cardiaque
- Craniosynostose
- Accélération de la motilité fœtale et de la maturation osseuse
- Goitre fœtal avec dystocie mécanique par déflexion de la tête et sténose trachéale
- Prématurité (53 %)
- Hyperthyroïdie fœtale et néonatale (0,1 à 0,2 % à l'accouchement)
- Mort néonatale (24 %)
- Malformations congénitales (anencéphalie, fente palatine, imperforation anale) : 6 % chez les mères non traitées, 1,7 % chez les mères traitées

La mortalité néonatale par insuffisance cardiaque atteint 15 à 25 %, justifiant la mise en route précoce d'un traitement chez le nouveau-né.

L'hyperthyroïdie néonatale retardée se manifeste par une tachycardie supérieure à 170 battements par minute, l'absence de prise de poids, une érythrocytose, une insuffisance cardiaque.

L'échographie fœtale est recommandée dès le 5^e mois de grossesse. Elle permet de rechercher les signes d'hyperthyroïdie fœtale. Le goitre fœtal peut être lié soit à l'apport des antithyroïdiens de synthèse (goitrigènes) chez la mère, soit au passage des ARTSH. L'étude Doppler permet de rechercher une hypervascularisation de la thyroïde fœtale.

Si le monitoring fœtal révèle une tachycardie supérieure à 170 battements par minute, il peut justifier la réalisation d'une échographie cardiaque fœtale.

L'intérêt du dosage de la TSH dans le liquide amniotique par amniocentèse reste controversé. Dans certains cas, une cordocentèse pour le dosage des hormones thyroïdiennes peut être réalisée entre 25 et 27 semaines de gestation. La cordocentèse n'est pas dénuée de risques : perte fœtale dans 2,7 % des cas, bradycardie fœtale dans les 24 heures suivant la ponction, mort fœtale *in utero* dans moins de 1 % des cas, hématome rétroplacentaire, accouchement prématuré, chorioamniotite. Elle est particulièrement indiquée pour préciser le mécanisme d'apparition du goitre fœtal et adapter les doses d'antithyroïdiens de synthèse chez la mère.

Le devenir fœtal est directement lié au contrôle de l'hyperthyroïdie. Après l'accouchement, l'effet des antithyroïdiens de synthèse disparaît et l'hyperthyroïdie néonatale est spontanément résolutive après 3 à 12 semaines avec la diminution spontanée des ARTSH maternels.

Traitement maternel

Compte tenu des effets de l'hyperthyroïdie sur la grossesse, il vaut mieux conseiller à la femme traitée pour maladie de Basedow qui désire être enceinte d'attendre que sa fonction thyroïdienne soit stabilisée. Cependant la découverte d'une maladie de Basedow lors d'une grossesse, comme la survenue d'une grossesse chez une basedowienne traitée ne doivent pas conduire à une interruption thérapeutique de grossesse.

La prise en charge thérapeutique doit être précoce, l'objectif étant d'obtenir l'équilibre maternel et fœtal.

Différents antithyroïdiens de synthèse

Les propylthio-uracile (*Proracyle*), benzylthio-uracile (*Basdène*) et carbimazole (*Néo-mercazole*) ont une pharmacodynamie similaire. Les dérivés du thio-uracile sont réputés responsables d'un moindre passage transplacentaire du fait de leur liaison aux protéines plasmatiques (fig. 16-2). Un rôle tératogène des ATS est évoqué, même si leur imputabilité directe n'a pas été démontrée.

On a fait état d'aplasie du cuir chevelu (aplasia cutis), de malformations (atrésie choanale, atrésie œsophagienne,

fistule œsotrachéale, hernie diaphragmatique, anomalies du septum interventriculaire, dysmorphie faciale, omphalocèle). Ces embryopathies sont non spécifiques. Toutes ont été constatées sous méthimazole, jamais sous PTU.

En pratique

Si le diagnostic est posé avant 7 semaines d'aménorrhée (SA), on préférera le PTU ou le benzylthio-uracile. Si la mère reçoit du carbimazole, celui-ci sera remplacé par le PTU.

Si la grossesse est diagnostiquée après 7 SA et si la patiente reçoit déjà du carbimazole, celui-ci peut être poursuivi.

Un contrôle biologique est recommandé toutes les 2 à 4 semaines, l'euthyroïdie étant généralement obtenue dès la 3^e à la 8^e semaine de traitement. Il faut recourir à une dose faible d'ATS, à ne pas associer à la L-thyroxine qui traverse peu la barrière placentaire contrairement aux ATS.

La recommandation habituelle est de maintenir une T4 libre dans le tiers supérieur de la norme. Le but est d'atteindre la posologie minimale d'ATS, de l'ordre de 50 mg pour le PTU et 5 mg pour le carbimazole, permettant l'arrêt du traitement au 3^e trimestre dans 30 % des cas. Une dose de plus de 200 mg de PTU risque d'induire un goitre chez le fœtus. La persistance de taux élevés d'ARTSH justifie la poursuite du traitement, afin de diminuer le risque d'hyperthyroïdie maternelle en fin de grossesse ou dans le postpartum de maladie de Basedow de l'enfant nouveau-né.

Du fait de leur passage transplacentaire, les bêta-bloquants peuvent être responsables de troubles de la croissance intra-utérine, d'un travail prolongé, d'une bradycardie néonatale, d'hypotension, d'hypoglycémie avec hyperbilirubinémie néonatale. Leur usage doit être exceptionnel et n'est pas recommandé au long cours. On utilisera préférentiellement les β -bloquants non cardio-sélectifs comme le propranolol à la posologie de 20 à 40 mg par jour pour initialement maintenir la fréquence cardiaque de la mère entre 70 et 90/min.

Compte tenu du risque plus élevé de fausses couches spontanées lors du 1^{er} trimestre, la chirurgie n'est recommandée qu'au 2^e trimestre, idéalement avant 22–24 semaines de gestation. Au 3^e trimestre s'accroît le risque d'accouchement prématuré. Elle est indiquée en cas d'allergie, de contre-indications aux ATS, de mauvaise compliance, en cas d'inefficacité des ATS, d'ARTSH à titre élevé, de particularités morphologiques du goitre.

La radiothérapie métabolique par iode 131 est formellement contre-indiquée.

Longtemps, l'arrêt de l'allaitement chez les mères traitées par méthimazole dans la crainte de provoquer une hypothyroïdie chez les nouveau-nés était recommandé. Le PTU et le méthimazole sont tous deux retrouvés dans le lait maternel, le méthimazole à plus forte concentration que le PTU. On recommande ainsi

traditionnellement la prescription du PTU. On a pu montrer que le méthimazole à de faibles posologies (de 5 à 20 mg par jour) n'est pas délétère chez les nouveau-nés et le développement des enfants. La fonction thyroïdienne du nouveau-né doit être surveillée pendant le traitement maternel par ATS.

Traitement de l'hyperthyroïdie fœtale

L'administration d'ATS à la mère permet de traiter le fœtus et de diminuer la production fœtale de T4. L'efficacité du traitement chez le fœtus est jugée sur la fréquence cardiaque fœtale, la diminution du goitre fœtal, la reprise de la croissance fœtale. L'hyperthyroïdie fœtale si elle existe devra bien entendu être traitée.

Goitres multinodulaires toxiques et adénomes toxiques

Qu'ils soient découverts pendant la grossesse ou déjà pris en charge en pré-gestationnel, la conduite à tenir est la même qu'en dehors d'une situation de grossesse. Le tableau clinique est représenté par une hyperthyroïdie avec ou sans goitre, nodulaire ou non. Le traitement repose sur des ATS pour obtention de l'euthyroïdie avec les plus petites doses possibles. Si une chirurgie est à envisager, elle aura lieu au 2^e trimestre de grossesse.

Goitre simple et grossesse

Il s'agit des situations normofonctionnelles avec hypertrophie thyroïdienne homogène, souple, sans nodules, non cancéreuse, favorisée par le tabagisme, une prédisposition génétique, une carence iodée. Le volume du goitre peut se majorer pendant la grossesse de façon tout à fait physiologique. Il n'y a pas de gêne si nécessaire d'introduire ou de poursuivre un traitement frenateur par L-thyroxine pour réduire ou stabiliser le volume du goitre. On adaptera la posologie de la L-thyroxine afin d'obtenir une TSH proche de la limite inférieure des normes avec une FT4 proche de la limite supérieure des normes.

Nodule et grossesse

Un à 2 % des femmes en âge de procréer sont porteuses d'un nodule thyroïdien palpable avec une proportion de 5 à 10 % de cancers parmi ces nodules comme chez les femmes non enceintes. La prévalence des nodules s'accroît avec la parité. La conduite à tenir est la même qu'en dehors de la grossesse, la cytoponction n'est pas contre-indiquée. La chirurgie, si elle s'avère nécessaire, n'est pratiquée qu'au 2^e trimestre. La scintigraphie radiométrabolique est bien sûr contre-indiquée.

Cancer et grossesse

Si la malignité est suspectée, la thyroïdectomie totale peut se discuter au 2^e trimestre. Il s'agit alors d'une décision multidisciplinaire commune avec les anesthésistes, les obstétriciens, les endocrinologues et les chirurgiens.

Thyroïdite auto-immune du post-partum

La thyroïdite du post-partum correspond au développement d'un processus auto-immun avec infiltrat lymphocytaire intrathyroïdien et production d'anticorps antithyroïdiens, essentiellement dirigés contre la TPO.

Elle peut survenir dans les 6 à 12 mois suivant l'accouchement avec des variations d'un pays à l'autre. La prévalence varie de 5 à 9 %. Une relation avec les dépressions du post-partum est discutée.

Trois situations s'observent (fig. 16-3) :

1. l'hypothyroïdie suit généralement la phase de thyrotoxicose dans les formes diphasiques de TPP (25 %) ;
2. l'hyperthyroïdie transitoire peut être isolée (35 % des cas) ;
3. enfin l'hypothyroïdie peut survenir d'emblée (40 %) .

Étiologie

Une thyroïdite auto-immune (TPP) est souvent constatée, préalable à la grossesse, se marquant par la présence d'ATPO. Dix pour cent des femmes en âge de procréer ont des ATPO positifs et sont asymptomatiques ; 50 % développeront une thyroïdite auto-immune dans le post-partum. Les manifestations d'auto-immunité s'accroissent dans le post-partum.

Des cas de TPP ont été décrits en l'absence d'auto-immunité, 100 fois moins fréquents. Une nouvelle atteinte

est possible, observée jusqu'à 75 % des cas lors des grossesses suivantes.

Diagnostic clinique et thérapeutique

Cette entité a longtemps été sous-estimée du fait des formes frustes.

Forme diphasique

L'hyperthyroïdie survient dans le 2^e ou 3^e mois du post-partum. La symptomatologie est fruste avec asthénie, palpitations, perte de poids, petit goitre pouvant être facilement négligés dans cette période de post-partum. Elle est le plus souvent suivie le 6^e mois d'une phase d'hypothyroïdie dans 65 % des cas avec retour à l'euthyroïdie en quelques semaines.

Hypothyroïdie isolée

Elle débute vers le 3^e ou 4^e mois du post-partum. La symptomatologie est discrète et amène très rarement à consulter avec des signes très peu spécifiques tels que l'asthénie, la constipation. Le goitre est modéré. L'hypothyroïdie peut être spontanément résolutive et peut passer inaperçue. Elle est définitive dans 20 % des cas, ce que favorisent un taux élevé d'anticorps, la sévérité de l'hyperthyroïdie initiale, la multiparité, les antécédents d'avortements spontanés.

On institue un traitement par lévothyroxine, maintenu par exemple pendant 6 mois, voire 12 mois. Un arrêt de traitement sera réalisé à l'issue de cette période avec contrôle de TSH 6 à 8 semaines après afin de préciser le caractère définitif ou non de l'hypothyroïdie.

Hyperthyroïdie isolée

L'hyperthyroïdie survient dans le 2^e ou 3^e mois du post-partum et reste isolée dans 35 % des cas.

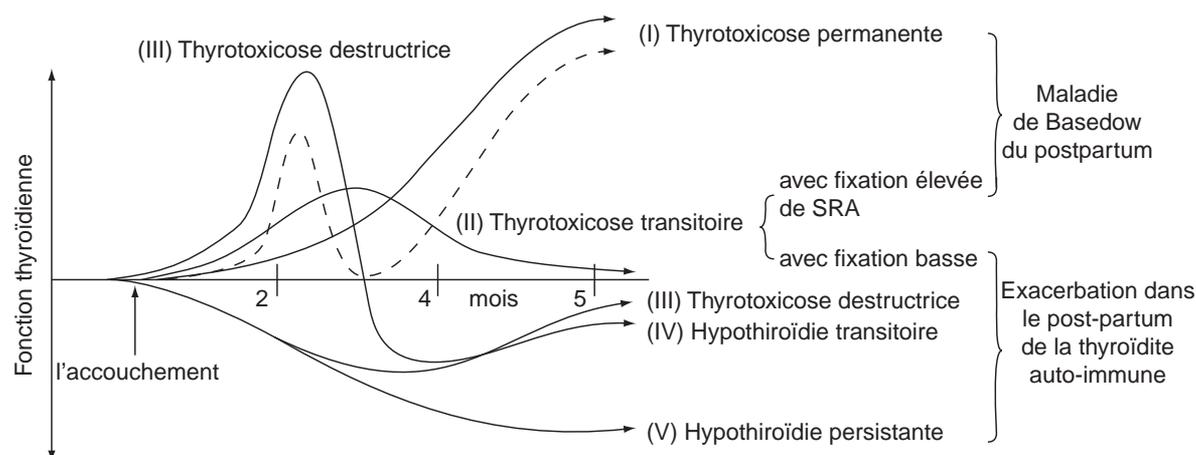


Fig. 16.3. – Évolution de la TPP selon trois phases (d'après Amino N, Tada H, Yhidaka Y, Izumi Y. Postpartum Auto-immune Thyroid Syndrome. *Endocr J.* 2000; 47 (6) : 645-55).

L'intensité des symptômes est très variable, et les formes frustes peuvent ne pas être diagnostiquées. L'évolution est pratiquement toujours favorable en quelques semaines, sans nécessiter d'autre traitement que purement symptomatique. On prescrira un bêtabloquant, de préférence non cardiosélectif (propranolol en particulier) pendant en général 3 à 6 mois et surveillance au décours de la TSH à 6, 9 et 12 mois pour ne pas méconnaître une hypothyroïdie.

Le diagnostic différentiel repose sur la maladie de Basedow, responsable de 11 % des dysfonctions thyroïdiennes du post-partum. Il peut s'agir d'une rechute de maladie de Basedow préalable à la grossesse, ou apparaissant *de novo* : 40 % des maladies de Basedow surviennent dans le post-partum. Cliniquement, la présence de signes ophtalmologiques, le volume du goitre et la présence d'un souffle traduisant son hypervascularisation sont des éléments en faveur de la maladie de

Basedow que confirmera la présence d'un titre accru d'ARTSH.

Conclusion

La thyroïde est soumise à rude épreuve au cours de la grossesse, particulièrement si elle est fragilisée par une prédisposition génétique, une auto-immunité ou une carence en iode. Ceci justifie un certain nombre de recommandations pratiques.

À l'heure actuelle le dépistage systématique n'est pas mis en pratique. Cependant chez les femmes enceintes, l'attention des praticiens doit être constante à la recherche de signes ou de circonstances évocateurs de dysfonctions notamment d'hypothyroïdie, conduisant au dosage de TSH, éventuellement des ATPO, particulièrement dans les zones carencées en iode.

Thyroïde et grossesse : recommandations pratiques

J.L. Wémeau

- L'apport en iode chez les femmes enceintes doit être favorisé. Peuvent y contribuer la consommation de produits de la mer, le choix du mode de cuisson (en papillote, au four à micro-ondes), l'utilisation de sel marin enrichi en iode (sel *La Baleine*, sel *Cérébos iodé*). Mais ces précautions diététiques sont insuffisantes. Il vaut mieux dès que possible assurer une supplémentation iodée chez toutes les femmes enceintes par l'apport de complément alimentaire apportant quotidiennement 200 µg d'iodure.
- La surveillance de la TSH est hautement souhaitable avant la conception, et au moins au 1^{er} trimestre de la grossesse en cas de goitre, d'antécédent personnel ou familial de thyropathie.
- Il faut explorer par cytoponction les nodules suspects cliniquement ou à l'échographie découverts lors de la grossesse.
- L'augmentation de la posologie du traitement hormonal d'au moins 30 % est indispensable dès le début de la conception chez les hypothyroïdiennes soumises à l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive.
- Autant que possible, il est souhaitable de ne pas retarder excessivement l'âge des grossesses des femmes exposées aux thyropathies auto-immunes.
- La grossesse est possible chez les basedowiennes (et les anciennes basedowiennes) mais au prix d'une étroite coopération entre endocrinologue, généraliste, obstétricien et pédiatre, si persistent chez la mère des titres accrus d'ARTSH.
- Ni le traitement par l'hormone thyroïdienne, ni même les antithyroïdiens de synthèse ne constituent des contre-indications à l'allaitement.

L'iode est le substrat des hormones thyroïdiennes, constituant essentiel de sa structure et de son activité. Dans le même temps, l'iode est un régulateur de la synthèse hormonale : indépendamment de la fonction thyroïdienne, la glande adapte sa capacité de production à la disponibilité iodée. La faillite de cette autorégulation est à l'origine des dysfonctions thyroïdiennes induites par l'iode.

Qu'elles surviennent sur glande saine ou pathologique, précocement ou tardivement après l'introduction de la surcharge iodée, qu'elles résultent de doses massives ou d'un apport mineur, ces situations ne cessent d'intriguer. En dépit d'énormes progrès, la compréhension et la gestion des hypo- et des hyperthyroïdies liées aux surcharges iodées sont parmi les plus imparfaites de toute l'endocrinologie.

Adaptation thyroïdienne aux surcharges iodées

En carence iodée, le parenchyme thyroïdien s'hypertrophie pour accroître sa capacité de capter l'iode. La sensibilité des thyrocytes à l'effet trophique de la TSH est en effet dépendant de la charge en iode [1]. De plus, la charge en iode modifie la production locale des iodolactones (iodolactone, iodoheptadécane) qui sont des iodolipides intervenant dans la croissance épithéliale.

Si la disponibilité en iode augmente, la synthèse hormonale s'accroît. Mais au-delà d'un certain seuil, la production hormonale se réduit brutalement (fig. 17-1). « Pas

d'iode, c'est la panne sèche, trop d'iode le moteur est noyé. »

Cette inhibition aiguë de la production hormonale a été décrite dès 1948 par Wolff et Chaikoff dans de remarquables études expérimentales chez le rat [2]. Elle s'observe 48 heures après l'administration de 100 µg d'iodure de potassium chez un animal jusque-là correctement alimenté. Elle est transitoire puisque après quelques jours s'observe un échappement qui permet à nouveau à l'animal de normaliser la production hormonale. On voit bien la finalité de ces mécanismes qui est de protéger l'organisme d'une production hormonale excessive.

Il a pu être établi que c'est la quantité de produits iodés organifiés (XI) présents au sein de la glande qui rétrocontrôle le fonctionnement de la thyroïde. Celle-ci intervient sur l'activité de la thyroperoxydase, enzyme clé de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. Plus précisément encore, c'est l'activité de son partenaire, la NADP-oxydase, qui s'est révélée dans les modèles *in vivo* inhibée par l'accumulation des composés organifiés iodés produits [3] : la NADP-oxydase intervient en effet dans la génération d' H_2O_2 , indispensable à l'activité de la TPO.

Quant à l'échappement à l'effet Wolff-Chaikoff, il peut être raisonnablement attribué à une rétro-inhibition du transport intrathyroïdien de l'iode [4]. L'expression d'un symporteur de l'iode (NIS) responsable du transport actif de l'iode est en effet stimulé par la TSH, mais inhibé par les œstrogènes et l'apport aigu ou chronique d'iode. L'excès intrathyroïdien de composés iodés ferme la pompe à iodures, et contribue à réduire le pool iodé de la glande. Ceci permet à nouveau la synthèse hormonale.

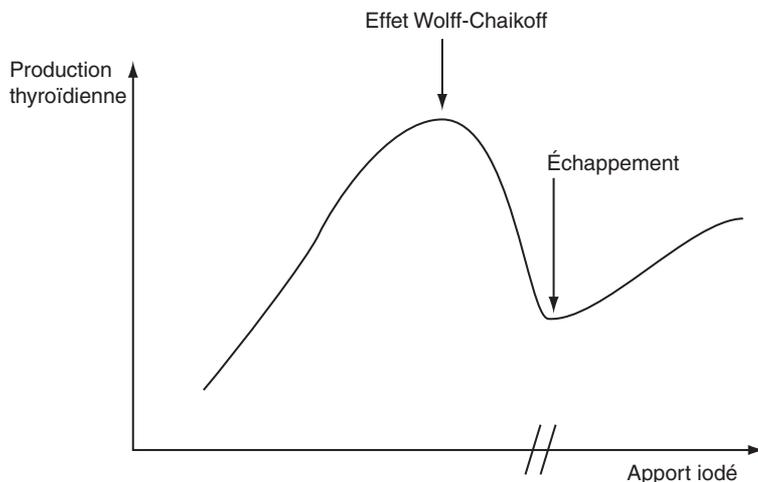


Fig. 17.1. – Représentation schématique de l'effet Wolff-Chaikoff et de l'échappement à son effet.

L'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Lorsque l'apport iodé s'accroît, la production thyroïdienne augmente jusqu'à un maximum, au-delà duquel elle se réduit. Après quelque temps existe un échappement à l'action inhibitrice de l'iode sur la production hormonale.

Diverses altérations fonctionnelles ou lésionnelles du parenchyme thyroïdien expliquent les éventuelles faillites de ces mécanismes d'autoadaptation à la disponibilité en iode.

Hypothyroïdie induite par l'iode

Elles sont ordinairement, mais inconstamment transitoires, et méritent d'être reconnues si on a le souci d'éviter des prescriptions inutiles.

Mécanismes

Effet inhibiteur sur la synthèse hormonale [5]

Les hypothyroïdies liées aux surcharges iodées résultent principalement d'un désordre fonctionnel de la synthèse hormonale. Une défaillance du mécanisme d'échappement en fournit l'explication. L'accumulation d'iode pérennise les troubles acquis de l'organification de l'iode et le défaut de synthèse hormonale.

Effet sur l'auto-immunité antithyroïdienne

L'iode possède des effets cytotoxiques au niveau du parenchyme thyroïdien qui conduit à la libération d'antigènes [6, 7]. L'iode intervient aussi au niveau du thymus, dans l'activité des cellules immunocompétentes (cellules B et T, cellules dendritiques) et dans l'antigénicité de la thyroglobuline [8]. Même si la corrélation entre hypothyroïdies iodo-induites et immunité antithyroïdienne apparaît évidente, les anticorps antithyroïdiens ne possèdent pas en eux-mêmes d'effet inhibiteur de l'organification de l'iode. On n'a pas d'information précise sur le rôle fonctionnel des anticorps anti-NIS présents dans 20 % des thyroïdites lymphocytaires [9].

Effet sur l'apoptose

La libération de radicaux libres favorise par la peroxydation (H_2O_2), susceptible de générer un stress oxydatif des cellules thyroïdiennes [10]. Les altérations lésionnelles du parenchyme thyroïdien rendent compte possiblement des hypothyroïdies définitives observées après surcharge iodée.

Circonstances (tableau 17-1)

Elles s'observent avec une particulière fréquence en cas de thyropathies auto-immunes : thyroïdites auto-immunes asymptomatiques (10 à 20 % de la population adulte féminine), thyroïdites de Hashimoto ou du post-partum, hyperthyroïdie préalablement traitée par l'iode radioactif. L'enfant et surtout le nouveau-né sont particulièrement vulnérables : même pour des surcharges modérées (4 à 6 fois l'apport physiologique) peuvent s'observer des hypothyroïdies particulièrement délétères à cet âge. La

TABLEAU 17-1

Situations d'hypothyroïdie induite par l'iode, d'après [17].

Sur glande thyroïde apparemment saine	Chez le fœtus et le nouveau-né Chez l'enfant Chez l'adulte Dans les maladies chroniques non thyroïdiennes : – mucoviscidose – bronchopneumopathies obstructives – polytransfusés – hémodialysés
Sur glande thyroïde pathologique	Thyroïdites auto-immunes – avec goitre (Hashimoto) – sans goitre (asymptomatiques) Après thyroïdite subaiguë Après thyroïdite du post-partum Après maladie de Basedow Après thyroïdectomie partielle Après dysfonction thyroïdienne iatrogène (interféron α , amiodarone)
En synergie avec des médicaments	Sulfonamides, sulfodiazines, sulfisoxazole (mucoviscidose) Lithium

faiblesse de l'apport iodé, comme l'immaturité du système de régulation intrathyroïdienne de l'iode peuvent rendre compte de cette fragilité du tout-petit.

Évaluations

Il n'existe aucune spécificité de la présentation des hypothyroïdies liées aux surcharges iodées. La sévérité de l'expression clinique et notamment de l'infiltration cutanéomuqueuse est liée au degré du déficit hormonal, et plus encore à son ancienneté. L'impression de goût métallique dans la bouche est classique, mais très rarement signalée, même dans les surcharges iodées massives. Le goitre est possible mais rare. L'augmentation de la TSH est le signe le plus précoce de la carence hormonale. L'abaissement de la T3 est plus tardif que celui de la T4. La thyroglobuline est élevée. Les titres d'ATPO, d'ATG apprécient le degré de participation auto-immune.

L'iodurie est élevée dans les surcharges en iode actuelles ou récentes, et se normalise en 24–48 heures après urographie ou tomодensitométrie, 3 semaines après cholécystographie, 3–4 mois après arrêt des traitements chroniques par amiodarone (1 000 mg/semaine) ; elle peut rester augmentée durant des années après lymphographie ou myélographie lipiodolée. La normalisation de l'iodurie précède toujours celle du contenu intrathyroïdien en iode qu'apprécierait mieux la fluorescence X.

Dans les hypothyroïdies liées à l'iode, la fixation de l'iode radioactif est parfois diminuée, en faveur d'une réduction de la masse parenchymateuse fonctionnelle. Plus souvent, elle est normale, voire accrue, car la pénétration intrathyroïdienne de l'iode est favorisée par l'augmentation de la TSH et la réduction des produits iodés organifiés (XI) ; la visualisation scintigraphique du parenchyme

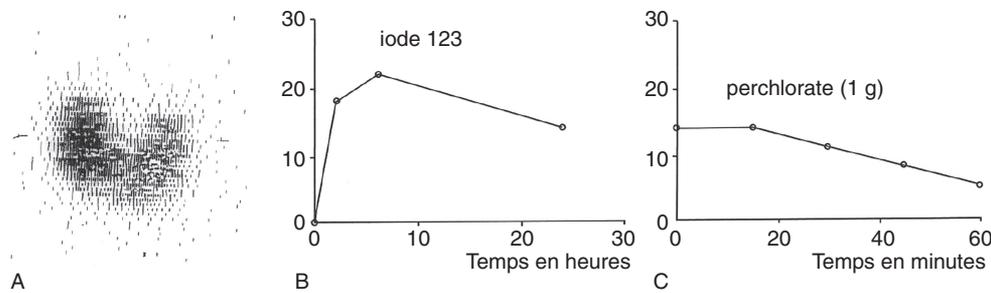


Fig. 17.2. – Fixation thyroïdienne au cours d'une hypothyroïdie induite par l'amiodarone : évidence d'un trouble de l'organification.

En dépit de l'hypothyroïdie et de la surcharge en iode, la fixation de l'iode radioactif est conservée (A), ce qui autorise la parfaite visualisation du parenchyme thyroïdien en scintigraphie (B). En effet, la pénétration intrathyroïdienne de l'iode n'est pas altérée dans cette situation. Bien au contraire, elle est stimulée d'une part par l'augmentation de la TSH, d'autre part par la baisse des produits iodés organifiés (XI) qui rétrocontrôlent l'entrée de l'iode.

Le perchlorate (500 mg ou 1 g *per os* ici délivré à la 24^e heure) agit simplement en inhibant compétitivement la pénétration intrathyroïdienne de l'iode. L'iode radioactif qui a déjà pénétré dans la glande thyroïde ne peut suivre la voie habituelle de l'organification (bloquée du fait de l'excès d'iode), et de la synthèse hormonale. De ce fait se révèle son efflux passif (C).

thyroïdien est alors possible. Le test de chasse des iodures par le perchlorate révèle l'afflux passif de l'iode radioactif non organifié ; sa positivité authentifie le trouble acquis de l'organification à l'origine de l'hypothyroïdie (fig. 17-2).

L'échographie apprécie les dimensions, l'échogénéicité et le flux vasculaire du parenchyme thyroïdien. Le caractère hypoéchogène de la glande et l'augmentation discrète du débit vasculaire sont possibles.

Traitement

L'apport d'hormone thyroïdienne se justifie parfois, transitoirement ou plus définitivement.

Hyperthyroïdie liée aux surcharges iodées

Elles constituent jusqu'à 6 et même 15 % des causes d'hyperthyroïdies dans certaines séries [11, 12]. Des efforts importants sont faits pour en comprendre les mécanismes, définir sur des bases rationnelles les choix thérapeutiques, et en dégager le pronostic.

Mécanismes

Découvert en France par le pharmacien Courtois en 1811, l'iode a été utilisé dans le traitement des goîtres par Coindet à Genève dans les années qui ont suivi : avec succès, mais au prix de six cas d'état thyrotoxique parfois sévère parmi les 150 patients traités [12]. Durant plus d'un siècle et même jusqu'à nos jours, les effets bénéfiques ou délétères de l'iode n'ont cessé de faire l'objet de controverses et de polémiques. Leurs mécanismes sont longtemps demeu-

rés imprécis. Kocher a beaucoup ajouté à la confusion en parlant en 1910 de Jod Basedow, alors que la plupart des thyroïdologues ont bien souligné la spécificité des hyperthyroïdies liées aux surcharges iodées. Assez volontiers a été admis le rôle de l'iode (médicamenteux ou à l'occasion des examens radiographiques) dans la révélation ou l'accentuation d'hyperthyroïdies chez des sujets porteurs de goîtres nodulaires ou chez les anciens basedowiens [12]. C'est en 1975 que Savoie a imposé sur des bases cliniques, scintigraphiques et histologiques, le concept de thyrotoxicoses iodo-induites survenant sur glande apparemment saine [13]. Celles-ci sont responsables d'états thyrotoxiques très purs, sans goitre, sans atteinte oculaire, spontanément réversibles après quelques semaines ou quelques mois, parfois suivis d'une phase d'hypothyroïdie transitoire. Cette dualité évolutive est analogue à celle observée au cours des thyroïdites subaiguës de De Quervain (douloureuses et fébriles, réactionnelles à une agression virale), des thyroïdites du post-partum (silencieuses et d'origine auto-immune).

Dès lors, et particulièrement à l'occasion des constatations effectuées chez les patients soumis à l'amiodarone, s'est imposé un démembrement en deux types d'hyperthyroïdies liées à l'iode [14-16] (tableau 17-2) :

1. type 1 : survenant sur glande ordinairement pathologique, où l'accroissement de la disponibilité en iode accroît la capacité de synthèse hormonale (mécanisme fonctionnel) ;
2. type 2 : constituée sur glande ordinairement normale, où la charge iodée dilacère la structure vésiculaire thyroïdienne, libère dans la circulation le contenu hormonal, se réduit spontanément parfois au prix d'un hypofonctionnement thyroïdien correspondant à la réparation de l'épithélium (mécanisme lésionnel de « thyroïdite iodée »).

TABLEAU 17-2

Mécanismes théoriques des hyperthyroïdies liées aux surcharges iodées.		
	Type 1 Thyroïde hyperfonctionnelle	Type 2 Thyroïdite iodée
Mécanisme	Synthèse hormonale accrue	Libération hormonale par dilacération de la structure vésiculaire
Délai de survenue	Plutôt précoce	Plutôt retardé
État de la thyroïde	Souvent goitre diffus ou nodulaire	Souvent normale
Fixation de l'iode 123	Préservée	Nulle
Cartographie	Possible	Blanche
Écho-Doppler	Aspect hypervasculaire (grade 1, 2, 3)	Aspect hypoéchogène hypovasculaire (grade 0)
Pronostic	Régression spontanée habituelle Hyperthyroïdie prolongée possible	Régression spontanée habituelle Hypothyroïdie secondaire transitoire possible
Traitement	Antithyroïdiens de synthèse (KCl O ₄) (Iode 131)	Corticoïdes

Circonstances

Elles sont résumées dans l'encadré 17.1.

Elles ont été constatées sous forme de véritables épidémies lorsqu'on a entrepris en Tasmanie, au Brésil, au Zaïre, au Zimbabwe l'introduction de sel iodé pour assurer la correction de la carence iodée, prévenir les goitres, les retards staturaux et mentaux, et le crétinisme [17]. Chez nous, les goitres multinodulaires, les nodules palpables occultes captant les isotopes, les maladies de Basedow méconnues ou en rémission constituent des circonstances propices à la survenue des hyperthyroïdies liées aux surcharges iodées. Mais l'intégrité morphologique et fonctionnelle du parenchyme thyroïdien n'exclut nullement leur survenue. Les surcharges iodées peuvent être massives et prolongées depuis plus de 10 ans (traitement par l'amiodarone qui détermine des thésaurismoses), ou mineures (une seule injection d'un agent de contraste

radiographique). Le délai d'apparition est donc de quelques jours à quelques mois ou années après le début de la surcharge iodée.

Évaluations

Les hyperthyroïdies liées aux surcharges iodées n'ont pas d'expression spécifique qui en permette à l'évidence la reconnaissance. Le contexte anamnestique (recherche d'un contaminant iodé : tableau 17-3) constitue l'argument majeur du diagnostic. Les évaluations cliniques, biologiques, échographiques, scintigraphiques permettent d'apprécier les facteurs qui ont contribué à l'éclosion des hyperthyroïdies iodo-induites, d'en appréhender les mécanismes et d'orienter les choix thérapeutiques.

L'examen clinique permet de détecter, outre les signes liés à la thyrotoxicose, d'éventuels arguments en faveur d'une affection thyroïdienne préexistante et prédisposante : goitre diffus multinodulaire, nodule isolé, notamment du pôle inférieur d'un lobe repéré lors de la déglutition chez le sujet âgé, signes oculaires œdémateux suggestifs d'ophtalmopathie basedowienne. Ces signes sont plutôt suggestifs d'un mécanisme de type 1, mais des phénomènes de thyroïdite iodée (type 2) peuvent aussi s'observer sur glande pathologique.

Biologiquement, la baisse du taux de TSH constitue le meilleur indicateur de l'état thyrotoxique, même fruste ou débutant. En toutes circonstances, l'hyperhormonémie thyroïdienne prédomine sur la T4. Ceci s'explique par la disponibilité accrue en iode, éventuellement la libération du contenu vésiculaire (plus riche en T4 qu'en T3), et les altérations de la conversion périphérique de T4 en T3 (en raison des conditions générales, ou nutritionnelles, de prises médicamenteuses). Cette particularité contraste avec l'habituel accroissement du rapport T3/T4 observé au cours de la maladie de Basedow, des nodules hyperfonctionnels. Elle doit conduire à évoquer de principe une hyperthyroïdie liée à une surcharge iodée, au même titre que les situations de libération hormonale au cours

ENCADRÉ 17-1

Situations d'hyperthyroïdie induite par l'iode, d'après [17]

- Supplémentation iodée pour goitre endémique par carence iodée
- Administration d'iode à des sujets atteints de maladie de Basedow en phase de rémission à distance du traitement antithyroïdien, ou souffrant d'ophtalmopathie en apparence isolée (syndrome de Means)
- Administration d'iode sur glande pathologique (notamment dans les régions de carence iodée relative)
 - goitre multinodulaire
 - nodule captant
 - goitre simple
- Administration d'iode sur glande en apparence saine

TABLEAU 17-3

Principales sources de surcharge iodée.		
Type de traitement	Produit	Concentration en iode
Traitements oraux	Amiodarone : <i>Cordarone, Corbionax</i>	75 mg/cp.
	Iodure de potassium cp. à 130 mg	100 mg/cp.
	Solution de Lugol	6,3 mg/goutte
	Hormones thyroïdiennes : <i>Lévothyrox, L-Thyroxine, Cynomel, Euthyral</i>	
Antiseptiques et topiques locaux	Povidone iodine <i>Bétadine</i>	10 mg/mL
	Alcool iodé, teinture d'iode	40 mg/mL
	<i>Diprosept, Locacorte-Vioforme</i>	
Agents de contraste radiographique	<i>Hexabrix, Gastrografine, Ioméron, Iopamiron, Lipiodol ultrafluide, Omnipaque, Optiject, Optirax, Télébrix, Ultravist, Visipaque</i>	300–500 mg/cp. ou mL
Autres	Préparations laxatives (<i>Dragées Fuca</i>) Produits diététiques (biscottes aux algues, ailerons de requin, etc.) Toniques généraux (<i>Jouvence de l'Abbé Souris</i>) Certaines préparations homéopathiques	

De nombreuses médicaments riches en iode (300 spécialités du dictionnaire Vidal il y a 20 ans) ont été retirées de la commercialisation, ou modifiées dans leur composition pour éliminer l'apport iodé.

des thyroïdites spontanées ou iatrogènes. Les taux de thyroglobuline sont accrus, mais en définitive souvent modestement et sans réel pouvoir distinctif entre type 1 et type 2. Le dosage de l'interleukine 6 a été proposé pour la reconnaissance fine de désordre inflammatoire de la thyroïde [18].

La scintigraphie thyroïdienne se révèle un élément diagnostique important. Typiquement, la fixation est nulle et ne permet la visualisation d'aucun parenchyme («scintigraphie blanche») dans le type 2 lié aux thyroïdites

iodées. La fixation est souvent assez bien préservée dans le type 1, permettant d'observer l'image du papillon thyroïdien, et d'apprécier le taux de fixation (de 2 à 5 %) et parfois jusqu'à plus de 10 % (fig. 17-3). Bien que ce point soit imparfaitement évalué, l'utilisation de l'iode 123 est sans doute préférable à celle du technétium dans cette évaluation fonctionnelle, et possède un meilleur pouvoir distinctif. La préservation d'un taux détectable de l'iode n'exclut pas le recours possible à un traitement radio-isotopique.

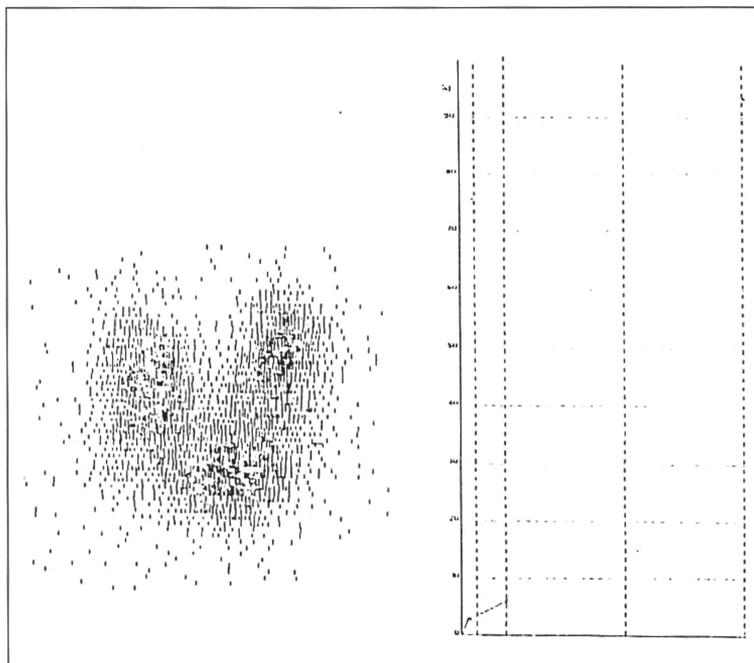


Fig. 17.3. – Fixation thyroïdienne au cours d'une hyperthyroïdie liée à l'amiodarone développée sur glande dystrophique : thyroïde hyperfonctionnelle.

Le citrate de gallium, électivement capté par les éléments inflammatoires a été proposé pour la reconnaissance des thyroïdites iodées [19].

L'échographie et l'évaluation des flux vasculaires en Doppler se sont révélées des arguments précieux dans la reconnaissance rapide des mécanismes de l'hyperthyroïdie. La glande est le plus souvent morphologiquement altérée, hypertrophiée, nodulaire, avec une vascularisation accrue, une augmentation du débit dans l'artère thyroïdienne inférieure au cours des types 1. Elle contraste avec l'hypoéchogénicité et la faible vascularisation attendue dans le type 2 [20].

Pronostic

La majorité des hyperthyroïdies liées aux surcharges iodées se corrige spontanément en quelques jours ou semaines parallèlement à l'éviction de l'agent causal. C'est le cas des états thyrotoxiques transitoires constatés à l'occasion des examens radiographiques utilisant un agent de contraste iodé. Cependant, des hyperfonctionnements prolongés peuvent être constatés lorsque s'étaient constitués au sein du parenchyme thyroïdien des foyers d'autonomie dont l'hyperactivité est désormais permise par la meilleure disponibilité en iode. Il en est de même lorsque les produits iodés sont à longue demi-vie et s'accumulent au sein de l'organisme (il faut plus d'un an pour que le parenchyme thyroï-

dien soit débarrassé de l'influence d'un traitement par l'amiodarone).

Il faut tenir compte aussi des situations où l'interruption de l'agent causal ne peut être envisagée (amiodarone dans les situations d'asystolie majeure avec trouble rythmique) et du risque élevé de rechute lorsque la réintroduction d'un agent iodé (amiodarone, agent de contraste radiographique iodé) est nécessaire. Ceci justifie des attitudes préventives (encadré 17.2).

Traitement

Il n'a jamais fait l'objet d'évaluations prospectives précises. Les attitudes partout recommandées sont empiriques, rapportant l'expérience des auteurs. L'interprétation des succès annoncés doit tenir compte de l'habituelle tendance à la correction spontanée de cette variété d'hyperthyroïdie.

L'abstention thérapeutique et la surveillance, éventuellement sous couvert de bêtabloqueurs, sont donc de mise dans la majorité des hyperfonctionnements fortuitement découverts à l'occasion de surcharge iodée récente. Mais certains états thyrotoxiques sévères et gravatifs, particulièrement chez les sujets cardiaques, âgés, ou débilisés, justifient sans discussion l'introduction de thérapeutiques visant à réduire le niveau d'imprégnation hormonale. C'est souvent le cas des patients constituant sous amiodarone une hyperthyroïdie franche et progressivement aggravée.

ENCADRÉ 17.2

Dysfonctions thyroïdiennes liées à l'amiodarone

Les hyper- et les hypothyroïdies qui surviennent sous amiodarone ne sont pas simplement des dysfonctions liées à l'iode. Il faut tenir compte des particularités de la molécule qui réduit la conversion de T4 en T3 (effet sur la désiodase de type 1), s'oppose à la pénétration des hormones dans les cellules et à leur fixation aux récepteurs spécifiques (créant un modèle pharmacologique de résistance aux hormones thyroïdiennes), développe des propriétés alpha et bêtabloquantes. La longue demi-vie de la molécule et son accumulation tissulaire, la fragilité cardiaque des patients traités expliquent la particulière sévérité des dysfonctions constatées.

Les hypothyroïdies prédominent dans les pays où l'apport iodé est abondant : 13,2 % aux États-Unis, 6,4 % en Europe Occidentale et sont favorisées par l'auto-immunité antithyroïdienne. Elles résultent principalement dans les troubles acquis d'organification, et peuvent se corriger spectaculairement par le perchlorate de potassium qui réduit la pénétration thyroïdienne de l'iode, ce qui n'est pas souhaité chez des patients cardiaques. Ordinairement elles résolvent spontanément lentement et progressivement en plusieurs mois, parallèlement à l'élimination de

la médication. Mais le maintien de l'amiodarone et la supplémentation par l'hormone thyroïdienne sont possibles. La survenue secondaire d'une hyperthyroïdie n'est pas exclue.

Les hyperthyroïdies sont plus fréquentes en Europe Occidentale (11,9 %) qu'aux États-Unis (1,7 %). La carence iodée relative contribue au développement de foyers d'hyperplasie, autonomes, dont l'hyperactivité se démasque à la faveur de la disponibilité accrue en iode. Qui plus est, un certain nombre d'hyperfonctionnements thyroïdiens (jusqu'à 40 %) constatés sous amiodarone sont en réalité préalables à l'introduction de la médication, révélés par les troubles du rythme. D'où l'absolue nécessité de la mesure de la TSH (et aussi de la palpation cervicale à la recherche d'un goitre ou d'un nodule), avant tout traitement par l'amiodarone. Sa surveillance tous les 6 mois est indispensable : l'augmentation modérée et isolée de la TSH surtout en début de traitement n'a pas nécessairement la signification d'une hypothyroïdie et peut s'expliquer par le seul effet de la molécule. La baisse discrète et isolée de la TSH est parfois transitoire et n'impose pas nécessairement l'arrêt du traitement, mais impose une surveillance rapprochée.

Si l'on fonde le choix thérapeutique sur des bases rationnelles, le recours aux antithyroïdiens qui bloquent la synthèse hormonale paraît logique dans le type 1. Il faut alors utiliser des fortes doses d'ATS (carbimazole 60 à 80 mg par jour, propylthio-uracile 12 à 16 comprimés par jour, benzylthio-uracile 24 à 32 comprimés par jour), car l'action des ATS est moindre en situation de surcharge iodée. L'association au perchlorate de potassium (KClO_4 : 1 g/jour) qui bloque la pénétration de l'iode a été prônée par les auteurs italiens [21]. Cette association a réduit la durée de la phase thyrotoxique de 15 à 90 jours chez tous les patients traités sauf un, contre 6 à 9 mois en l'absence de traitement. La surveillance hématologique en début de traitement est particulièrement indispensable, du fait de la conjonction de ces deux antithyroïdiens.

Dans le type 2, ATS et perchlorate n'ont pas d'utilité plus évidente que celle d'un placebo. La corticothérapie (par exemple prednisonne { 1/2 } mg/kg/jour, doublée après 8 jours en cas d'inefficacité, maintenue 8 à 12 semaines) est responsable de succès thérapeutiques parfois spectaculaires. Son efficacité est bien attestée par les récurrences qui peuvent s'observer en cas d'interruption précoce après 2 ou 3 semaines [22].

L'interruption de la surcharge iodée et particulièrement de l'amiodarone est-elle indispensable ? Elle faisait partie des dogmes. Mais l'impossibilité dans certaines circonstances de son interruption a fait prendre conscience que son maintien est possible dans le type 1 lorsque l'utilisation de l'iode est bloquée par KClO_4 et/ou ATS, mais aussi dans le type 2 où le processus de thyroïdite iodée constitue un événement transitoire, de nature autolimitée [23].

Cependant la distinction entre type 1 et type 2 n'est pas toujours aisée, et on évoque la possibilité de formes mixtes. Certaines formes s'avèrent rebelles aux combinaisons thérapeutiques et des décès peuvent survenir dans certaines formes malignes d'hyperthyroïdies liées à l'amiodarone. Le recours au carbonate de lithium (qui réduit la protolyse de la thyroglobuline), la colestyramine (qui bloque le cycle entérohépatique des hormones thyroïdiennes) ou le traitement radio-isotopique (isolément ou sous stimulation par TSH recombinante pour autant qu'une certaine fixation de l'iode ^{131}I l'autorise), les plasmaphèreses (qui comportent aussi des succès) ont été

évoqués [17, 21]. C'est pourquoi doit être aussi envisagée la possibilité de la thyroïdectomie, *a priori* à haut risque chez les sujets cardiaques, en plein état thyrotoxique. Mais la technique a donné des résultats satisfaisants, au moins dans les séries publiées, et sans que l'on sache réellement ce qu'eût été l'évolution en l'absence d'intervention chirurgicale [24, 25].

Conclusion

En dépit des avancées concernant le rôle fonctionnel ou lésionnel joué par l'iode sur l'état thyroïdien, il reste difficile de comprendre pourquoi certains individus tolèrent impunément des doses modérées ou massives d'iode, tandis que d'autres constituent précocement ou tardivement une dysfonction.

Il faut souligner les tendances actuelles à l'éviction de l'iode de nombreux médicaments. Sans doute aussi l'enrichissement progressif de la charge en iode des populations contribuera-t-il à réduire la constitution des foyers d'hyperplasie. Il est important de définir un apport adéquat puisque les doses excessives majorent l'auto-immunité antithyroïdienne.

Prévention des dysfonctions thyroïdiennes liées à l'iode

Chez l'enfant nouveau-né et prématuré, le risque majeur est celui de l'hypothyroïdie. Si l'administration de produit iodé est indispensable, la fonction thyroïdienne doit être surveillée et une substitution proposée en cas de défaillance fonctionnelle thyroïdienne.

Les administrations iodées sont susceptibles d'aggraver les hyperthyroïdies non traitées, mais ne peuvent être réalisées chez les patients soumis aux antithyroïdiens. Chez les patients à haut risque de dysfonctions (anciens basedowiens, goître multinodulaire) peut se discuter l'opportunité d'un traitement préventif : thyroïdectomie, destruction radio-isotopique de la thyroïde, blocage de la pénétration iodée par le KClO_4 (500 mg/jour) aussi longtemps que persiste la surcharge iodée.

- 1 BRAY GA. Increased sensitivity of the thyroid in iodine-depleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin. *J Clin Invest.* 1968; 47 : 1640-7.
- 2 WOLFF J, CHAIKOFF IL. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem.* 1948; 154 : 555-64.
- 3 CARDOSO LC, MARTINS DC, FIGUEIREDO MD, ROSENTHAL D, VAISMAN M, VIOLANTE AH, et al. Ca(2+)/nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-dependent H(2)O(2) generation is inhibited by iodide in human thyroids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 : 4339-43.
- 4 ENG PH, CARDONA GR, FANG SL, PREVITI M, ALEX S, CARRASCO N, et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology.* 1999; 140 : 3404-10.
- 5 WÉMEAU JL, VLAEMINCK-GUILLEM V, DUBRULLE F, DUMUR V, VINCENT C. Pendred's syndrome. Current features. *Press Med.* 2001; 31 : 1689-94.
- 6 CHIOVATO L, MARTINO E, TONACCHERA M, SANTINI F, LAPI P, MAMMOLI C, BRAVERMAN LE, et al. Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone. *Endocrinology.* 1994; 134 : 2277-82.
- 7 BAGCHI N, BROWN TR, SUNDICK RS. Thyroid cell injury is an initial event in the induction of auto-immune thyroiditis by iodine in obese strain chickens. *Endocrinology.* 1995; 136 : 5054-60.
- 8 RUWHOF C, DREXHAGE HA. Iodine and thyroid auto-immune disease in animal models. *Thyroid.* 2001; 11 : 427-36.
- 9 MARKOU K, GEORGIOPOULOS N, KYRIAZOPOULOU V, VAGENAKIS AG. Iodine-Induced hypothyroidism. *Thyroid.* 2001; 11 : 501-10.
- 10 VITALE M, DI MATOLA T, D'ASCOLI F, SALZANO S, BOGAZZI F, FENZI G et al. Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53-independent mechanism involving oxidative stress. *Endocrinology.* 2000; 141 : 598-605.
- 11 AURENGO A, LEENHARDT L, AURENGO H. Adaptation of thyroid function to excess iodine. *Presse Med.* 2002; 31 : 1658-63.
- 12 THOMOPOULOS P. Hyperthyroidism due to excess iodine. *Presse Med.* 2002; 31 : 1664-9.
- 13 SAVOIE JC, MASSIN JP, THOMOPOULOS P, LEGER F. Iodine-induced thyrotoxicosis in apparently normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975; 41 : 685-91.
- 14 MARTINO E, BARTALENA L, BOGAZZI F, BRAVERMAN LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev.* 2001; 22 : 240-54.
- 15 WÉMEAU J.L., LEJEUNE P., DEVEMY F., STEINLING M., PETIT S., VENEL H., COVIAUX R., DECOULX M., BAUTERS C., *Rev Fr Endocrinol Clin.* 1995; 36 : 395-404
- 16 CARON P. Effects of amiodarone on thyroid function. *Presse Med.* 1995; 24 : 1747-51.
- 17 ROTI E, BRAVERMAN LE. In : Braverman LE, editor. *Diseases of the Thyroid.* Totowa, NJ : Humana Press; 1997. p. 369.
- 18 BARTALENA L, GRASSO L, BROGIONI S, AGHINI-LOMBARDI F, BRAVERMAN LE, MARTINO E. Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78 : 423-7.
- 19 LING MC, DAKE MC, OKERLUND MD. Gallium uptake in the thyroid gland in amiodarone-induced hyperthyroidism. *Clin Nucl Med.* 1988; 13 : 258-9.
- 20 BOGAZZI F, BARTALENA L, BROGIONI S, MAZZEO S, VITTI P, BURELLI A, et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid.* 1997; 7 : 541-5.
- 21 MARTINO E, AGHINI-LOMBARDI F, MARIOTTI S, LENZIARDI M, BASCHIERI L, BRAVERMAN LE. Treatment of amiodarone associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole. *J Endocrinol Invest.* 1986; 9 : 201-7.
- 22 BARTALENA L, BROGIONI S, GRASSO L, BOGAZZI F, BURELLI A, MARTINO E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge : results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81 : 2930-3.
- 23 TRIP MD, DUREN DR, WIERSINGA WM. Two cases of amiodarone-induced thyrotoxicosis successfully treated with a short course of antithyroid drugs while amiodarone was continued. *Br Heart J.* 1994; 72 : 266-8.
- 24 BRENNAN MD, HEERDEN JA, VAN HEERDEN JA, CARNEY JA. Amiodarone-associated thyrotoxicosis (AAT) : experience with surgical management. *Surgery.* 1987; 102 : 1062-7.
- 25 FARWELL AP, ABEND SI, HUANG SK, PATWARDHAN NA, BRAVERMAN LE. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *JAMA.* 1990; 263 : 1526-8.

À côté des causes auto-immunes, tumorales, génétiques, etc., les médicaments, les radiations ionisantes et les greffes de moelle osseuse constituent des facteurs possibles de dysfonction thyroïdienne (encadré 18.1).

Thyropathies liées à l'amiodarone

Impact de l'amiodarone sur la fonction thyroïdienne

Les effets de l'amiodarone sur la fonction thyroïdienne résultent de trois facteurs :

1. la richesse en iode de la molécule : un comprimé de 200 mg d'amiodarone libère quotidiennement 6000 mg d'iode non organifié qui s'accumule dans les tissus ;
2. ses analogies structurales avec la thyroxine. De ce fait, l'amiodarone est un inhibiteur compétitif des enzymes impliquées dans la désiodation de la T4 en T3 et le catabolisme de la T4 et réduit le transfert cellulaire des iodothyronines ;
3. ses propriétés antiadrénergiques qui atténuent l'expression périphérique des hormones thyroïdiennes.

Au niveau hypophysaire, l'amiodarone s'oppose à la pénétration intracellulaire de T4 et réduit la liaison de T3 aux récepteurs nucléaires. Il peut en résulter, surtout durant les premières semaines de la prescription, une augmentation discrète de la TSH, n'ayant pas la signification d'une hypothyroïdie. Au niveau périphérique, l'amiodarone s'oppose à l'effet de la 5' désiodase de type 1 et réduit la conversion de T4 en T3 et de T4 en rT3. Au niveau cellulaire, l'amiodarone s'oppose à la pénétration de la thyroxine et à la fixation des iodothyronines sur les récepteurs nucléaires spécifiques. Son métabolite actif, la deséthylamiodarone, interfère avec TR-b1 en inhibant la liaison de T3 au coactivateur GRIP-1. L'hyperthyroïdisme observée

au début de la prescription d'amiodarone ne détermine aucune manifestation thyrotoxique. L'amiodarone possède en outre un effet immunomodulateur.

Hypothyroïdies liées à l'amiodarone

Selon les différentes études prospectives, la fréquence des hypothyroïdies liées à l'amiodarone est diversement évaluée : entre 3,7 et 22 %. Cette disparité s'explique par les critères diagnostiques retenus, l'exclusion ou non des dysfonctions thyroïdiennes préalables, et surtout par l'origine géographique : l'hypothyroïdie prédomine dans les régions où la disponibilité en iode est élevée tandis que l'hyperthyroïdie est plus fréquente dans les régions où l'apport iodé est faible.

La survenue d'une hypothyroïdie lors d'un traitement par amiodarone est habituellement précoce, souvent dans les 10 premiers mois du traitement, plus rarement après 18 mois.

Le diagnostic est le plus souvent biologique du fait de la surveillance systématique de la TSH recommandée lors de tout traitement par amiodarone.

Une élévation modérée et isolée de la TSH en début de traitement n'est pas nécessairement synonyme d'hypothyroïdie mais peut s'expliquer par l'atténuation du rétrocontrôle des hormones thyroïdiennes sur l'hypophyse thyrotrope.

Mécanismes

Les hypothyroïdies liées à l'amiodarone peuvent relever de deux mécanismes (tableau 18-1) :

1. une atteinte fonctionnelle, par trouble de l'organisation, liée à l'accumulation intrathyroïdienne de l'iode. Le fonctionnement de la thyroperoxydase est altéré du fait de la compétition entre l'iodure en excès et le résidu tyrosyl qui ne peut être iodé. Dans ce cas, l'hypothyroïdie est réversible à l'arrêt de l'amiodarone ;
2. beaucoup plus rarement, il s'agit d'une atteinte lésionnelle, liée à la réduction de la masse parenchymateuse fonctionnelle, éventuellement favorisée par un mécanisme de thyroïdite auto-immune préalable ou exacerbée par l'iode. Dans ce cas, l'hypothyroïdie est définitive et nécessite une hormonothérapie substitutive.

Évolution

Habituellement, une hypothyroïdie discrète et asymptomatique dépistée par la surveillance biologique systématique se corrige rapidement après l'interruption de

ENCADRÉ 18.1

Classification des thyropathies iatrogènes

- Thyropathies liées à l'amiodarone
- Thyropathies liées aux cytokines
- Thyropathies liées au lithium
- Thyropathies liées aux inhibiteurs des récepteurs à activité tyrosine-kinase
- Thyropathies radiques
- Thyropathies après greffe de moelle osseuse

TABLEAU 18-1

Mécanismes des hypothyroïdies liées à l'amiodarone.		
	Atteinte fonctionnelle	Atteinte lésionnelle
Mécanisme	Trouble de l'organification	Réduction de la masse parenchymateuse fonctionnelle
Fixation ¹²³ I	Conservée	Diminuée
Décharge sous perchlorate	> 15 %	Ininterprétable
Anticorps antithyroïdiens	±	++
Évolution	Régression	Pas de régression

l'amiodarone et ne justifie aucune thérapeutique. Si l'hypothyroïdie persiste ou s'aggrave, on institue une hormonothérapie substitutive avec une tentative de fenêtre thérapeutique lorsque la surcharge iodée est éliminée à distance de l'interruption de l'amiodarone. Le perchlorate de potassium, en réduisant la disponibilité en iode non organifié, rétablit l'action de la thyroperoxydase et permet la normalisation rapide de la fonction thyroïdienne, ce qui peut être dangereux chez des patients fragiles sur le plan cardiaque; ainsi, son utilisation n'est pas recommandée en pratique courante. Lorsque du fait de la situation cardiaque le maintien de l'amiodarone est impératif, l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive peut être maintenue au long cours.

Hyperthyroïdies liées à l'amiodarone

Selon les études, la prévalence de l'hyperthyroïdie liée à l'amiodarone est estimée entre 1 et 13 %. La carence en iode, la préexistence d'un goitre, l'hérédité de maladie thyroïdienne constituent des facteurs prédisposants à sa survenue. L'amaigrissement et la réapparition de troubles du rythme cardiaque sont les modes de révélation les plus habituels. Les autres signes cliniques de thyrotoxicose sont le plus souvent absents. Le goitre est discret ou absent, sauf s'il préexistait à la prescription d'amiodarone. Biologiquement, l'hyperhormonémie prédomine sur la T4. Un abaissement isolé de la TSH traduit une hyperthyroïdie fruste qui peut soit régresser spontanément, soit évoluer vers une hyperthyroïdie plus sévère.

Mécanismes

On oppose deux types d'hyperthyroïdies liées à l'amiodarone (tableau 18-2) :

1. les hyperthyroïdies relevant d'un hyperfonctionnement thyroïdien et survenant habituellement sur une glande thyroïde préalablement dystrophique. Fréquemment l'examen clinique découvre un nodule unique ou un goitre multinodulaire. Il persiste une fixation faible de l'iode ¹²³I (2 à 10 %), permettant la visualisation en scintigraphie de zones de parenchyme hyperfonctionnelles. En échographie Doppler, il existe une hypervascularisation. Si nécessaire, le traitement repose en première intention sur les antithyroïdiens de synthèse, ordinairement à forte posologie;

2. les hyperthyroïdies relevant d'un mécanisme de thyroïdite iodée, survenant sur une glande thyroïde préalablement saine. L'évolution est analogue à celle des thyroïdites subaiguës réactionnelles aux infections virales. La phase thyrotoxique est plus ou moins intense et peut durer quelques semaines à quelques mois, puis faire place à une hypothyroïdie en règle générale transitoire. À la phase thyrotoxique, la fixation de l'iode ¹²³I est nulle, la thyroglobuline est élevée et les anticorps antithyroïdiens sont absents. La thyroïde est hypoéchogène et hypovasculaire en échographie Doppler. L'intensité de la thyrotoxicose peut justifier un traitement glucocorticoïde.

À côté de ces deux variétés schématiques, existent des formes intermédiaires, dont le mécanisme et la prise en charge sont complexes.

Thyropathies liées aux cytokines

Les interférons alpha, bêta et gamma sont des protéines produites naturellement par le système immunitaire, douées d'une activité antivirale, immunomodulatrice et antiproliférative. L'interféron alpha a été le premier utilisé en thérapeutique, initialement sous forme naturelle (IFN- α d'origine leucocytaire) puis sous forme recombinante (rIFN- α), dans différentes indications : hépatites chroniques actives B et C, mélanome malin disséminé, cancer du rein métastatique, etc. Depuis quelques années, l'IFN- β est utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques. Parmi les autres cytokines, l'interleukine 2 est utilisée dans le traitement du cancer du rein métastatique.

Interféron alpha

Des dysfonctions thyroïdiennes sont observées chez environ 10 à 15 % des patients soumis à un traitement par IFN- α . Le risque est plus important chez la femme, en cas d'antécédent familial ou personnel de thyropathie, ou si préexistent des anticorps antithyroïdiens. Elles peuvent survenir durant le traitement ou après l'interruption du traitement par interféron.

Plusieurs arguments plaident en faveur d'un mécanisme auto-immun, consécutif à l'exacerbation d'une thyropathie auto-immune latente ou à l'induction d'une réaction

TABLEAU 18-2

Mécanismes des hyperthyroïdies liées à l'amiodarone.		
	Thyroïde hyperfonctionnelle	Thyroïdite iodée
Fixation ¹²³ I	Faible	Nulle
Cartographie	Possible	Blanche
Interleukine 6	Normale	Augmentée
Écho-Doppler	Hypervasculaire (grades 1, 2, 3)	Hypoéchogène Hypovasculaire (grade 0)
Évolution	Régression spontanée ou Hyperthyroïdie prolongée	Régression spontanée Hypothyroïdie transitoire
Traitement	Antithyroïdiens de synthèse ± KClO ₄	Glucocorticoïdes

auto-immune liée aux propriétés immunomodulatrices de l'IFN- α . L'IFN- α pourrait agir indirectement par induction de l'augmentation de la concentration d'autres cytokines douées d'activité immunomodulatrice (IFN- γ , TNF- α) ou directement par induction de l'expression des antigènes HLA de classe I à la surface des thyrocytes, facilitant ainsi l'action des lymphocytes T cytotoxiques. Un effet toxique de l'IFN- α sur la thyroïde est également évoqué, soit direct, soit indirect par l'intermédiaire de l'IL-6 (interleukine 6) : inhibition de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

Différentes présentations cliniques sont décrites :

1. hypothyroïdie, d'intensité variable, relevant d'un mécanisme de thyroïdite lymphocytaire auto-immune, par ATPO ou plus rarement anticorps bloquants dirigés contre le récepteur de la TSH. L'hypothyroïdie persiste en règle générale si le traitement par IFN- α est maintenu, justifiant une hormonothérapie substitutive. À l'arrêt de l'IFN- α , l'hypothyroïdie est le plus souvent régressive, rarement définitive ;
2. hyperthyroïdie, pouvant relever de deux mécanismes différents : maladie de Basedow (présence d'anticorps stimulants antirécepteur de la TSH, fixation intense en scintigraphie) ou le plus souvent thyroïdite destructrice, caractérisée par une thyrotoxicose transitoire suivie d'une hypothyroïdie secondaire (présence d'ATPO, scintigraphie blanche). Il importe d'en préciser le mécanisme afin d'adapter la prise en charge thérapeutique.

Tout patient chez qui l'on envisage un traitement par IFN- α doit préalablement bénéficier d'une évaluation thyroïdienne : recherche d'antécédents familiaux ou personnels de thyropathie, palpation cervicale, TSH, ATPO. La détection d'une anomalie thyroïdienne à ce stade doit faire rediscuter l'opportunité du traitement par IFN- α , en tenant compte à la fois de la nature de la pathologie thyroïdienne mise en évidence et du bénéfice escompté de ce traitement. La découverte d'une anomalie thyroïdienne mineure (modification minimale du taux de TSH, taux faibles d'anticorps) ne constitue pas une contre-indication formelle au traitement par IFN- α , sous réserve d'une surveillance clinique et biologique accrue.

En l'absence de pathologie thyroïdienne préalable, la surveillance repose sur la clinique et le dosage de la TSH

tous les 3 mois durant le traitement puis tous les 6 mois durant l'année suivant l'interruption du traitement.

L'apparition d'une dysfonction thyroïdienne en cours de traitement impose d'en préciser le mécanisme et d'évaluer les bénéfices et les risques pour le patient de la poursuite de l'IFN- α .

Autres cytokines

Dans une étude préliminaire, il n'avait pas été mis en évidence de thyropathie secondaire au traitement par IFN- β chez des patients atteints de diverses pathologies hématologiques. Quelques années plus tard, la responsabilité de l'IFN- β dans la survenue d'hypothyroïdies subcliniques non auto-immunes a été évoquée. Depuis quelques années, l'IFN- β recombinant est utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques. Chez ces patients, on décrit l'apparition d'anticorps antithyroïdiens et la survenue de dysfonctions thyroïdiennes auto-immunes le plus souvent infracliniques et d'évolution spontanément favorable. Quelques cas de dysfonctions thyroïdiennes non auto-immunes ont également été décrits.

L'interleukine 2, utilisée seule ou en association à l'IFN- α dans le cancer du rein, peut également induire des dysfonctions thyroïdiennes dont les présentations cliniques et évolutives sont similaires.

Thyropathies liées au lithium

Impact du lithium sur la fonction thyroïdienne

Le lithium se concentre dans la thyroïde où sa teneur est trois fois plus élevée que dans le plasma. Il inhibe la protéolyse de la thyroglobuline et réduit la formation des gouttelettes de colloïde. Il en résulte une diminution de la production thyroïdienne d'environ 40 % et une accumulation intrathyroïdienne de l'iode. Le lithium possède également une action immunomodulatrice (modification de la fonction des lymphocytes T suppresseurs).

Thyropathies liées au lithium

Un goitre peut être observé chez 7 à 50 % des patients traités au long cours par le lithium. La goitrogenèse est favorisée par l'accumulation intrathyroïdienne de l'iode et par l'éventuel défreinage de la TSH. Le sexe féminin, la carence en iode, le contexte auto-immun, le tabagisme en constituent des facteurs favorisants.

La prévalence de l'hypothyroïdie est multipliée par 10 chez les patients traités par lithium. Il s'agit le plus souvent d'hypothyroïdie infraclinique, dépistée par la surveillance biologique. Dans les formes symptomatiques, les signes d'hypométabolisme peuvent être masqués par les troubles psychiques. L'hypothyroïdie est secondaire à l'inhibition de la protéolyse de la thyroglobuline et à l'accumulation intrathyroïdienne de l'iode. Une exacerbation de l'auto-immunité thyroïdienne est aussi évoquée. La survenue d'une hypothyroïdie n'impose pas l'interruption du lithium qui peut être associé à une hormonothérapie substitutive.

La survenue d'une hyperthyroïdie sous lithium est plus rare mais non exceptionnelle. L'expression clinique est variable : de la forme infraclinique à l'hyperthyroïdie sévère avec parfois des signes neuropsychiques au premier plan. L'hyperthyroïdie est liée à l'accumulation intrathyroïdienne de l'iode, éventuellement d'une toxicité directe du lithium sur les cellules thyroïdiennes. Le traitement dépend du mécanisme étiologique de l'hyperthyroïdie.

Thyropathies liées aux inhibiteurs des récepteurs à activité tyrosine-kinase

Le malade de sunitimib (*Sutent*) est un inhibiteur des récepteurs à activité tyrosine-kinase VEGFR-1, 2, 3 (récepteurs du VEGF), PDGFR- α , β (récepteurs du PDGF), KIT, RET et Flt-3. Il est indiqué dans le traitement des cancers de l'estomac et de l'intestin et plus précisément des tumeurs stromales gastro-intestinales et dans le traitement des cancers du rein avancés ou métastatiques. Des dysthyroïdies ont été décrites chez 20 à 70 % des patients traités par malade de sunitimib. Il s'agit parfois d'hyperthyroïdies frustes et transitoires, ou le plus souvent d'hypothyroïdies, parfois sévères. La fréquence des dysthyroïdies augmente avec la durée du traitement. Plusieurs mécanismes sont évoqués pour expliquer ces effets secondaires thyroïdiens : thyroïdite destructrice, action directe du sunitimib sur les cellules thyroïdiennes contenant des récepteurs RET, nécrose vasculaire du tissu thyroïdien, trouble du métabolisme de la lévothyroxine.

De tels effets indésirables thyroïdiens n'ont pas été décrits avec les autres inhibiteurs des récepteurs à activité tyrosine-kinase. Sous imatinib et motésanib, on a observé une augmentation des besoins en lévothyroxine chez des patients thyroïdectomisés. Sous sorafinib, on a noté des élévations de la TSH modérées et asymptomatiques.

Thyropathies radiques

Traitement radiométabolique par iode 131

Au décours immédiat d'un traitement radiométabolique par iode 131 pour hyperthyroïdie, on peut observer une thyroïdite caractérisée par des douleurs cervicales antérieures, des signes inflammatoires locaux, parfois des signes compressifs. On peut observer une augmentation des concentrations d'hormones thyroïdiennes circulantes et l'aggravation transitoire de la thyrotoxicose, régressant en 4 à 5 semaines. Après irradiation interne pour maladie de Basedow, une augmentation transitoire des titres des anticorps antithyroïdiens est habituelle. On observe parfois une hypothyroïdie précoce transitoire, liée à la sidération fonctionnelle de la thyroïde ou à la présence d'anticorps bloquants.

Radiothérapie cervicale externe

Un à 25 ans après radiothérapie externe pour cancer ORL (délivrant en moyenne 50 à 60 Gy), on peut observer une hypothyroïdie d'intensité variable, souvent peu symptomatique.

L'irradiation est moins importante lors du traitement de la maladie de Hodgkin (de l'ordre de 30 à 40 Gy), la partie médiane de la thyroïde est protégée, mais il existe une irradiation des lobes. Une hypothyroïdie peut survenir dans un délai variable de 2 à 3 ans jusqu'à plusieurs dizaines d'années après le traitement. Elle est plus fréquente chez la femme, ou lorsque l'irradiation a été délivrée chez un sujet jeune, et est probablement potentialisée par la chimiothérapie. Quelques cas d'hyperthyroïdies par maladie de Basedow ou de thyroïdites silencieuses ont été décrits.

Tumeurs thyroïdiennes radio-induites

Plusieurs années après une radiothérapie cervicale externe, peuvent être observées des tumeurs thyroïdiennes bénignes ou malignes, correspondant le plus souvent à des cancers papillaires multifocaux, sièges de réarrangements *RET/PTC3*. Ce sont les doses modérées, de 10 cGy à 10 Gy, qui majorent le risque tumoral. Des doses supérieures à 10 Gy sont responsables d'une nécrose cellulaire et induisent la survenue d'une hypothyroïdie.

Greffes de moelle osseuse

Des dysfonctions thyroïdiennes sont observées chez près de 25 % des patients ayant bénéficié d'une greffe de moelle osseuse. Il s'agit le plus souvent d'une hypothyroïdie infraclinique, caractérisée par une élévation modérée et isolée de la TSH, transitoire et souvent méconnue. Quelques cas d'hypothyroïdies plus sévères sur le plan clinique et nécessitant un traitement hormonal substitutif.

tif ont également été décrits. Enfin quelques observations d'hyperthyroïdies transitoires ont été rapportées. Ces anomalies thyroïdiennes apparaissent plus fréquentes chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de moelle osseuse pour leucémie aiguë lymphoblastique ou maladie de Hodgkin. D'un point de vue physiopathologique, on évoque le rôle du conditionnement prégreffe (chimiothérapie,

irradiation) ou le transfert d'une maladie auto-immune du donneur. Il n'a pas été mis en évidence d'influence du type de greffe de moelle, allogénique ou autologue, ni des modalités de prévention de la réaction de greffon contre hôte. Une surveillance systématique et régulière de la fonction thyroïdienne des patients ayant bénéficié d'une greffe de moelle osseuse est recommandée.

POUR EN SAVOIR PLUS

- BARCLAY ML, BROWNLIE BEW, TURNER JG, WELLS JE. Lithium associated thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol.* 1994; 40 : 759-64.
- BARTALENA L, GRASSO L, BROGIONI S, AGHINI-LOMBARDI F, BRAVERMAN LE, MARTINO E. serum interleukin-6 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78 : 423-7.
- BARTALENA L, BRIOGIONI S, GRASSO L, BOGAZZI F, BURELLI A, MARTINO E. Treatment of amiodarone induced thyrotoxicosis, a difficult challenge : results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81 : 2930-3.
- BASARIA A, COOPER DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005, 118 : 706-14.
- BAUDIN E, MARCELLIN P, POUTEAU M, COLAS-LINHARDT N, LE FLOCH JP, LEMMONIER C, et al. Reversibility of thyroid dysfunction induced by recombinant alpha interferon in chronic hepatitis C. *Clin Endocrinol.* 1993; 39 : 657-61.
- BOGAZZI F, BARTALENA L, BRIOGIONI S, MAZZO S, VITTI P, BURELLI A, et al. Color flow dopple sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone induced thyrotoxicosis. *Thyroid.* 1997; 7 : 541-5.
- BURMAN P, TÖTTERMAN T, OBERG K, KARLSSON FA. Thyroid auto-immunity in patients on long term therapy with leukocyte derived interferon. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 63 : 1086-90.
- CHÉDIN P, CHANSON P, DURANTEAU L, GUILLAUSSEAU PJ, LUTBETZKI J. Dysthyroïdies chez les malades traités par interféron alpha. *Presse Med.* 1994; 23 : 1659-63.
- COHEN R, BIHAN H, UZZAN B, DES GUETZ G, KRITVISKY A. Sunitimib et hypothyroïdie. *Annales d'Endocrinologie.* 2007; 68 : 332-6.
- DEGROOT LJ. Radiation and thyroid diseases. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1988; 2 : 777-91.
- DESAI J, YASSA L, MARQUSEE E, GEORGE S, FRATES MC, CHEN MH, et al. Hypothyroidism after sunitimib treatment for patients with gastrointestinal tumors. *Ann Intern Med.* 2006; 145 : 660-4.
- DURELLI L, FERRERO B, OGGERO A, VERDUN E, BONGIOANNI MR, GENTILE E, et al. Auto-immune events during interferon beta-1 β treatment for multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 1999; 162 : 74-83.
- HANCOCK SL, COX RS, McDOUGALL IR. Thyroid disease after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1991; 325 : 599-605.
- KATSANIS E, SHAPIRO RS, ROBISON LL, HAAKE RJ, KIM T, PESCOVITZ OH, et al. Thyroid function following bone marrow transplantation : long-term follow-up of 80 pediatric patients. *Bone Marrow Transplant.* 1990; 5 : 335-40.
- LEIPER AD, STANHOPE R, LAU T, GRANT DB, BLACKLOCK H, CHESSELLS JM, et al. The effect of total body irradiation and bone marrow transplantation during childhood and adolescence on growth and endocrine function. *Br Med J.* 1987; 67 : 419-26.
- MARAZUELA M, GARCIA-BUEY L, GONZALEZ-FERNANDEZ B, GARCIA-MONZON C, ARRANZ A, BORQUET MJ, et al. Thyroid auto-immune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during inteferon- α therapy. *Clin Endocrinol.* 1996; 44 : 635-42.
- MARAZUELA M, STEEGMAN JL. Tranfer of auto-immune hypothyroidism following bone marrow transplantation from a donor with Graves' disease. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26 : 1217-20.
- MARTINO E, BARTALENA L, BOGAZZI F, BRAVERMAN LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev.* 2001; 22 : 240-54.
- SCHWID SR, GOODMAN AD, MATTSON DH. Auto-immune hyperthyroidism in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1 β . *Arch Neurol.* 1997; 54 : 1169-90.
- SKLAR CA, KIM TH, RAMSAY NKC. Thyroid dysfunction among long-term survivors of bone marrow transplantation. *Am J Med.* 1982; 73 : 688-94.
- WÉMEAU JL, CARDOT-BAUTERS C. Thyropathies iatrogènes. In : Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL, editors. *La Thyroïde*, 2^e éd. Paris : Elsevier; 2001. p. 576-87.
- WOLTER P, DUMEZ H, SCHOFFSKI P. Sunitimib and hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2007; 356 : 1580.
- WONG E, ROSEN LS, MULAY M, VANVUGT A, DINOLFO M, TOMODA C, et al. Sunitimib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxydase activity. *Thyroid.* 2007; 17 : 351-5.

Maladies générales, médicaments, polluants et fonction thyroïdienne

A.-S. Balavoine-Tossier

En dehors des affections touchant primitivement la thyroïde, divers facteurs généraux liés notamment à des maladies générales, des prises médicamenteuses, des polluants sont susceptibles d'influer sur les concentrations des hormones thyroïdiennes. Ils constituent des pièges diagnostiques, et ont contribué à mieux comprendre le métabolisme des hormones thyroïdiennes.

Maladies générales et fonction thyroïdienne

Dyshormonémies des affections non thyroïdiennes

Toutes les maladies aiguës ou chroniques d'une certaine sévérité peuvent s'accompagner de perturbations du bilan hormonal thyroïdien. La littérature anglo-saxonne les regroupe sous le terme de *Euthyroid Sick Syndrome* (ESS) ou *Non Thyroidal Illness Syndrome* (NTIS). L'expression française « syndrome de basse T3 » désigne la diminution isolée de la concentration plasmatique de la tri-iodothyronine, anomalie fréquente mais qui ne rend compte que d'une partie des modifications complexes des paramètres thyroïdiens observées au cours des maladies générales. L'expression « dyshormonémies des affections non thyroïdiennes » (DANT) paraît plus appropriée pour désigner ces modifications, et nous la retiendrons dans ce chapitre. Nous envisagerons successivement les anomalies hormonales décrites, puis les difficultés diagnostiques qu'elles peuvent entraîner avant d'aborder des situations pathologiques particulières et la question du traitement éventuel de ces dyshormonémies des affections non thyroïdiennes.

Affections hormonales décrites [1, 2]

Syndrome de basse T3

Le syndrome de basse T3 est l'affection hormonale la plus courante puisqu'elle se rencontre chez près de 70 % des patients hospitalisés. Il se caractérise par une diminution modérée ou affirmée de la concentration plasmatique de la T3 totale, en moyenne à 40 % de sa valeur normale, et de la T3 libre, en moyenne à 60 % de sa valeur normale. Il survient chez un patient cliniquement euthyroïdien, sans

anomalie par ailleurs des concentrations de T4 totale, de T4 libre, de TSH basale et post-stimulative. L'élévation de la concentration plasmatique de la T3 inverse (rT3) et du rapport rT3/T3 est associée à ce syndrome, liée à une diminution de la clairance métabolique de la rT3.

Syndrome de basse T3 et de basse T4

Le syndrome de basse T3 et de basse T4 se caractérise par une forte diminution des concentrations de T3 totale et de T3 libres, associée à une diminution de la concentration de T4 totale, sans signe patent d'hypothyroïdie. Cet état s'observe chez des patients très gravement atteints, le plus souvent hospitalisés en unité de soins intensifs. La baisse de la concentration de T4 totale est un marqueur de gravité, corrélée au pronostic vital du patient. La concentration de T4 libre dans ces situations est très variable, selon les méthodes de dosage et même pour une même méthode de dosage. La concentration de TSH peut être normale ou abaissée, mais rarement inférieure à 0,05 mUI/L, et son cycle nyctéméral est perturbé. La réponse de la TSH à la TRH est variable, souvent émoussée, exceptionnellement supprimée. La constatation d'une concentration de TSH peu altérée en regard de concentrations effondrées de T3 et de T4 plaide en faveur d'un dysfonctionnement au niveau hypothalamo-hypophysaire, qui peut par lui-même contribuer à la diminution de la T4. Un argument supplémentaire en faveur de cette hypothèse est l'élévation transitoire de la TSH constatée chez les survivants en phase de guérison.

Syndrome de T4 élevée

Le syndrome de T4 élevée est plus rare dans le cas des dyshormonémies associées aux affections non thyroïdiennes. Il est lié à une augmentation de la TBG, qui peut se voir dans certaines maladies comme la porphyrie aiguë intermittente, des atteintes hépatiques comme les hépatites chroniques et la cirrhose biliaire primitive. Il a également été décrit chez des malades traités par de fortes doses de propranolol, par de l'amiodarone ou ayant reçu des agents de contraste iodés. La T4 libre reste normale dans ces situations en l'absence d'atteinte thyroïdienne, la T3 totale peut être normale ou basse, la rT3 élevée. La TSH est habituellement normale au temps basal et après stimulation par la TRH.

Relation entre les anomalies hormonales et la gravité de la maladie

Les différents aspects des dys-hormonémies des affections thyroïdiennes décrits précédemment correspondent en fait aux différentes phases d'un même processus général induit par la maladie causale sur la fonction thyroïdienne (fig. 19-1). La nature et l'intensité des perturbations hormonales semblent liées à la gravité de la maladie sous-jacente.

La baisse de la T3 est la plus fréquente et la plus précoce des anomalies. Elle est constatée dans les premières heures qui suivent le début d'une maladie aiguë. Elle s'accroît avec l'aggravation de l'état clinique et des désordres métaboliques en même temps qu'apparaît une élévation de la rT3. À ce stade, les autres paramètres hormonaux tels que la T4 et la TSH sont habituellement normaux.

La diminution simultanée des concentrations de T4, de T3, et l'élévation plus franche de la rT3 sont considérées comme les marqueurs d'un profil à risque survenant dans des affections particulièrement graves dans lesquelles le pronostic vital est mis en jeu. La concentration de TSH peut également diminuer dans ces situations critiques, faisant évoquer le diagnostic d'hypothyroïdie d'origine centrale. L'élévation du taux de rT3 et le caractère réversible des anomalies lorsque l'évolution est favorable facilitent le diagnostic différentiel.

Le retour à la normale des différents paramètres hormonaux peut se faire au prix d'autres anomalies transitoires : élévation excessive de la T4 libre lors de la normalisation de la T3 et ascension de la TSH dans la zone de l'hypothyroïdie.

Pathogénie

Les anomalies hormonales rencontrées dans les dys-hormonémies des affections thyroïdiennes résultent de mécanismes complexes et multifactoriels en lien avec la pathologie causale. Nous aborderons dans ce paragraphe quelques-uns de ces mécanismes, qui sont représentés dans la figure 19-2.

L'une des principales anomalies est la diminution de la conversion de T4 en T3 dans les tissus extrathyroïdiens. Celle-ci est liée à une diminution de l'activité et/ou de la concentration de la 5' monodéiodase aussi appelée désiodase de type 1. Cette enzyme catalyse la conversion de T4 en T3 et la conversion de rT3 en ses métabolites, sans intervenir dans la production de rT3 à partir de la T4. La diminution du captage de la T4 dans les tissus périphériques explique aussi en partie la diminution de production de T3 dans ces tissus. Ces phénomènes devraient cependant être associés avec une augmentation de la concentration de T4 libre, ce qui n'est pas le cas dans ces atteintes. Cette absence d'élévation de T4 libre peut être liée au fait que la T4 n'est pas métabolisée uniquement par la désiodase de type 1, mais aussi par la désiodase de type 3 qui catalyse la formation de la rT3, et également par des réactions de conjugaison et de dégradation des chaînes latérales. Ces voies alternatives du métabolisme de la T4 ne sont pas altérées dans les DANT, et peuvent permettre de compenser le déficit en désiodase de type 1 sur la concentration de T4.

Des anomalies de la synthèse, de la sécrétion, de la structure, de la régulation et de la bioactivité de la TSH ont également été décrites dans les DANT.

Enfin, les cytokines inflammatoires comme le TNF- α , l'interleukine 1 et l'interleukine 6 libérés lors de la réaction inflammatoire et immunitaire jouent probablement un rôle dans la pathogénie des DANT, mais celui-ci reste à préciser.

Signification clinique

Pendant plusieurs années, les anomalies observées dans les DANT ont été considérées comme une adaptation physiologique de l'organisme en réponse à la maladie causale dans un but d'économie d'énergie par la réduction de la T3 circulante et de réduction du catabolisme. Par ailleurs, pour de nombreux auteurs, les patients porteurs de DANT sont en euthyroïdie en dépit d'un taux de T3 en dessous des seuils de l'hypothyroïdie. Ceci peut être attribué aux difficultés du diagnostic clinique de l'hypothyroïdie modérée, mais aussi à celles de l'interprétation des

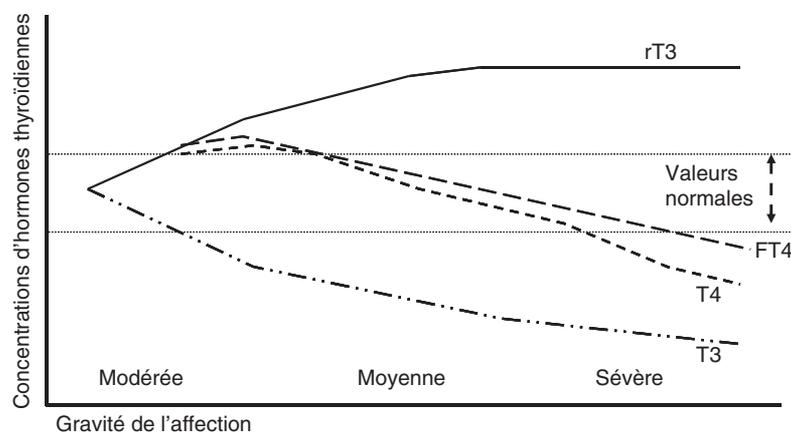


Fig. 19.1. – Perturbations des paramètres thyroïdiens en fonction de la gravité de la maladie, d'après Kaptein, 1991.

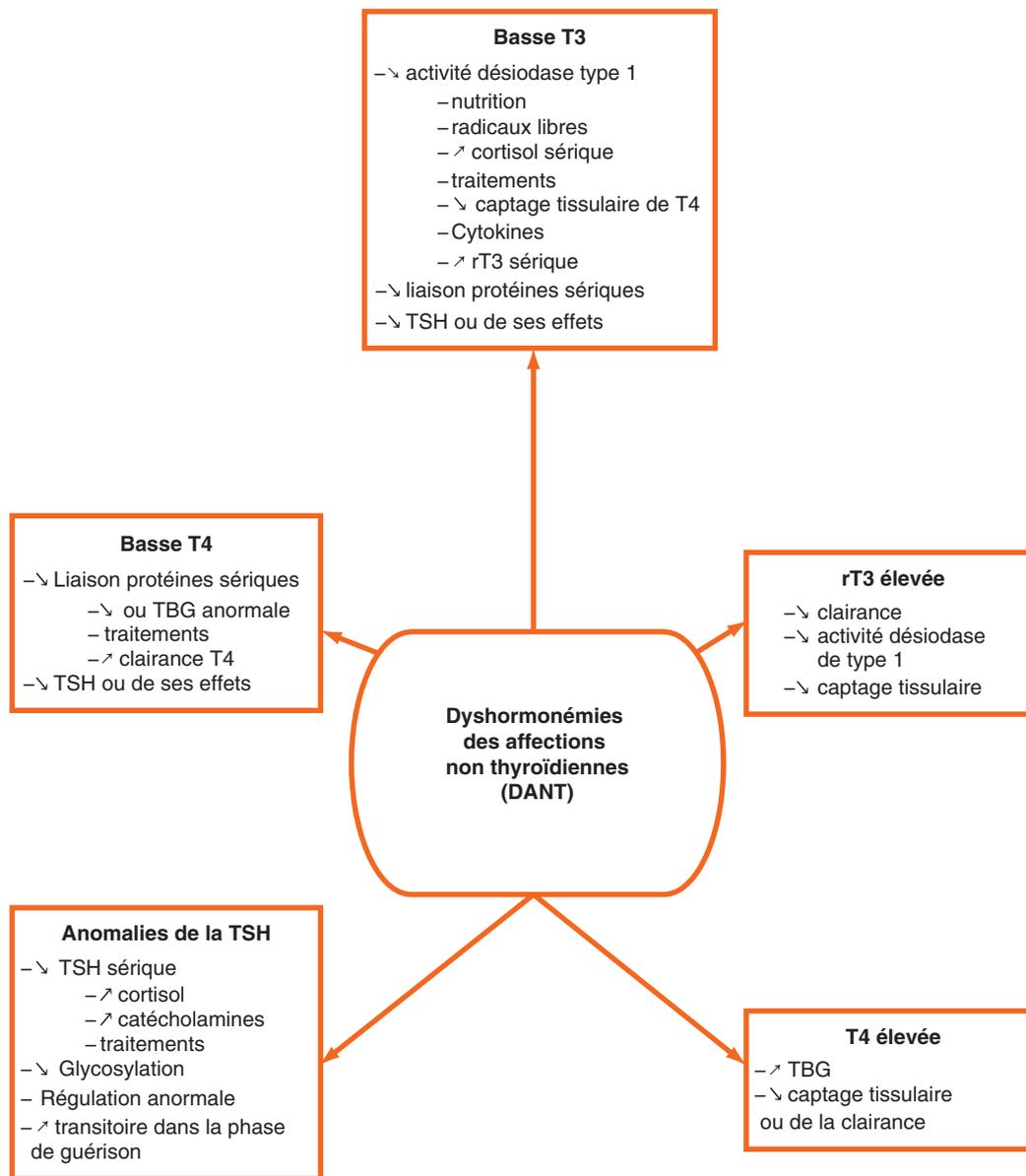


Fig. 19.2. – Quelques facteurs qui peuvent contribuer aux dysharmonémies observées dans les affections non thyroïdiennes, d'après [2].

dosages paracliniques comme celui du cholestérol, des enzymes hépatiques et des CPK chez des patients en situation de soins intensifs qui ne permettent pas d'orienter le clinicien vers le diagnostic d'hypothyroïdie. Pour ces auteurs, la normalité de la concentration de la TSH dans ces situations plaide également en faveur d'une situation d'euthyroïdie. Il n'y aurait donc pas d'intérêt à traiter les DANT, et ce d'autant plus que les anomalies observées sont fréquemment de courte durée et se corrigent spontanément avec la guérison de la maladie causale.

Certains auteurs remettent en question ce « dogme » et plaident en faveur d'un état de réelle hypothyroïdie

tissulaire dans les DANT. Même si la preuve absolue que les tissus périphériques sont en hypothyroïdie n'a pas été apportée, les niveaux tissulaires abaissés de T3 et de T4 sont un argument en faveur de cette hypothèse. Par ailleurs, la normalité de la TSH, inappropriée en regard d'une altération des concentrations de T3, est un argument en faveur d'une insuffisance thyroïdienne liée à la maladie initiale, possiblement aggravée par certaines thérapeutiques comme les corticoïdes et la dopamine à fortes doses. Ceci remet en question l'abstention thérapeutique habituellement observée dans les DANT [2, 3].

Diagnostic

Les anomalies biologiques observées dans les DANT peuvent poser des difficultés pour établir le diagnostic d'une maladie primitivement thyroïdienne.

Ainsi, dans le cas d'une hyperthyroïdie authentique, les concentrations de T3 et de T4 peuvent être faussement abaissées du fait de la DANT. La TSH effondrée reste cependant un marqueur fiable de l'hyperthyroïdie, puisque seuls 7 % des patients atteints de DANT ont une TSH indétectable, en particulier en cas de traitement par les corticoïdes ou la dopamine.

L'hypothyroïdie est quant à elle très probable si la concentration de TSH dépasse 25 à 30 $\mu\text{UI/mL}$. En effet, la TSH est supranormale chez 12 % des patients atteints de DANT, mais sa concentration dépasse 20 $\mu\text{UI/mL}$ chez moins de 3 % des patients atteints de DANT [4]. Une T4 libre en dessous de la norme en l'absence de traitement TSH supprimeur comme les corticoïdes, la dopamine ou des anticonvulsivants (phénytoïne) est suggestive d'hypothyroïdie. La présence d'un goitre associé à des anticorps antithyroïdiens oriente d'autant plus vers le diagnostic de thyroïdite de Hashimoto. Le niveau de rT3 seul n'aide pas au diagnostic de l'hypothyroïdie. En effet, des niveaux bas, normaux ou élevés de rT3 sont observés pour des concentrations de TSH allant de valeurs basses à 10 $\mu\text{UI/mL}$. Cependant, l'élévation de la rT3 pour des concentrations de TSH supérieures à 10 $\mu\text{UI/mL}$ va à l'encontre du diagnostic d'hypothyroïdie [5].

Situations particulières [6]

Maladies infectieuses [6]

Le développement d'une DANT lié à une infection et au sepsis implique des mécanismes centraux et périphériques, incluant une diminution de la sécrétion de TSH, une réduction de la sécrétion de T4 et de T3, et une altération de la conversion de T4 en T3. Ces changements surviennent précocement dans le processus infectieux, et le rôle des cytokines inflammatoires comme l'interleukine 1- β , le récepteur soluble de l'IL-2, l'IL-6, le TNF- α et NF- κB (*Nuclear Factor- κB*) a été souligné dans l'inhibition directe de la TSH par le sepsis. Le jeûne contribue égale-

ment aux altérations de l'économie thyroïdienne dans ces situations.

Chez les patients porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dont l'atteinte est contrôlée et le poids stable, peu d'anomalies des concentrations de T3 et de T4 ont été constatées. L'évolution de la maladie et la perte de poids associée entraînent des modifications attendues dans les DANT avec une diminution de la T3 et de la T3 libre, corrélées au taux de CD4 et à la perte de poids (tableau 19-1). Cependant, une augmentation des concentrations de TBG et une diminution de la concentration de rT3 ont été mises en évidence chez les patients atteints, ce qui constitue une atteinte différente de celle des DANT dans laquelle la concentration de rT3 est habituellement augmentée, sans que l'origine de ces modifications soit élucidée [7]. Par ailleurs, des infections opportunistes liées au VIH peuvent entraîner par elles-mêmes des anomalies de la fonction thyroïdienne : de rares cas de thyroïdites inflammatoires à *Pneumocystis carinii* ont été décrits, accompagnées d'un état d'hyper- ou d'hypothyroïdie selon les cas. Des atteintes liées au cytomégalovirus, à *Cryptococcus neoformans*, et *Aspergillus fumigatus* ainsi que des hypothyroïdies liées à un envahissement et une destruction de la glande thyroïde par des hémopathies (sarcome de Kaposi, lymphomes) ont également été décrites, mais ces atteintes restent rares.

Les traitements antirétroviraux ont également été associés à des anomalies de la fonction thyroïdienne, en particulier des hypothyroïdies observées sous stavudine [7].

Cardiopathies

L'hormone thyroïdienne est un régulateur clé de plusieurs fonctions cardiovasculaires, incluant la fréquence cardiaque, le débit cardiaque, la résistance vasculaire périphérique. Des altérations de la fonction thyroïdienne sont fréquemment associées à l'ischémie myocardique, à l'insuffisance cardiaque congestive, et après pontage coronarien. Des concentrations abaissées de T3, augmentées de rT3, diminuées de TSH et de T4 ont été mises en évidence dans l'infarctus du myocarde et dans l'angor instable, l'intensité des anomalies de la T3 et de la rT3 étant proportionnelle à la sévérité de la maladie.

TABLEAU 19-1

Altérations des tests de la fonction thyroïdienne dans les affections à VIH, d'après Sellmeyer 1996.			
	Dyshormonémies des affections non thyroïdiennes	Infection VIH stable	Infection VIH maladie
T3	↓↓	Normal	↓↓
rT3	↑↑	↓	↓ ou normal
TBG		↑	↑↑
T4	Normal ou ↓	Normal	Normal
TSH	Normal, ↑ possiblement en phase de guérison	Normal	Normal

La prévalence des DANT dans l'insuffisance cardiaque congestive varie entre 18 et 23 %. Elle est plus fréquente chez les patients classés aux stades III et IV de l'échelle NYHA (*New York Heart Association*) de l'insuffisance cardiaque. De plus, la diminution de la T3 est un facteur prédictif indépendant de mortalité chez les patients insuffisants cardiaques hospitalisés. Une fréquence accrue de l'hypothyroïdie subclinique a été démontrée chez les patients classés aux stades II-III NYHA. La transplantation cardiaque normalise les anomalies de la fonction thyroïdienne observées chez ces patients les plus gravement atteints.

Néphropathies

Le rein est fortement impliqué dans les métabolismes de la TRH, de la TSH et des hormones thyroïdiennes. C'est, après le foie, le deuxième organe le plus riche en désiodase de type 1, responsable de la conversion de T4 en T3.

Le syndrome néphrotique, caractérisé par une protéinurie supérieure à 3 g/j, une hypoalbuminémie, une hyperlipidémie et des œdèmes, est associé à une baisse des concentrations de T3. Si initialement ceci était considéré comme une conséquence de la perte urinaire de TBG, il apparaît en fait que la concentration de TBG est normale chez les patients atteints de syndrome néphrotique qui ont une fonction rénale conservée, mais diminue quand la protéinurie est très importante, associée à une réduction du taux de filtration glomérulaire.

La concentration de rT3 est normale ou basse dans le syndrome néphrotique, contrairement aux atteintes thyroïdiennes caractéristiques des DANT, dans lesquelles les concentrations de rT3 sont augmentées. Les glucocorticoïdes communément utilisés dans le traitement du syndrome néphrotique peuvent perturber l'interprétation des dosages thyroïdiens puisqu'ils peuvent diminuer la sécrétion de TSH et la conversion de T4 en T3. Dans ce cas, la concentration de rT3 peut être normale ou accrue. La supplémentation hormonale n'est à recommander qu'en cas d'élévation de la TSH secondaire à une protéinurie abondante et un excès de perte d'hormones thyroïdiennes dans les urines.

L'insuffisance rénale sévère induit une diminution des concentrations de T3 totale et de T3 libre du fait d'une réduction de la conversion de T4 en T3. L'acidose métabolique chronique présente dans l'insuffisance rénale chronique peut contribuer à la baisse de la concentration de T3 libre. La concentration abaissée de T3 libre est un facteur prédictif de mortalité chez les patients hémodialysés. L'autre différence marquante de l'insuffisance rénale avec les DANT est l'absence d'augmentation concomitante de la conversion de T4 en rT3, la concentration de rT3 étant le plus souvent normale dans l'insuffisance rénale chronique. Malgré l'altération de la clairance de la rT3 dans l'insuffisance rénale chronique, la redistribution de la rT3 du secteur vasculaire au secteur extravasculaire peut expliquer cette absence d'élévation de la concentration sérique de rT3. Les concentrations de T4 et de T4 libre sont en général diminuées ou normales, mais

la concentration de T4 libre peut être augmentée de façon artificielle *in vitro* par l'utilisation d'héparine au cours de l'hémodialyse, qui inhibe la liaison de la T4 avec les protéines. La concentration de TSH est habituellement normale dans l'insuffisance rénale chronique, mais sa glycosylation est anormale, ce qui peut altérer sa demi-vie plasmatique. La réponse de la TSH à la TRH est émoussée, avec un pic différé et retard du retour à la normale. L'hémodialyse ne permet pas de corriger les anomalies de la fonction thyroïdienne observées dans l'insuffisance rénale terminale, alors que ces anomalies sont largement corrigées après transplantation rénale. Chez les transplantés rénaux, l'interprétation des dosages thyroïdiens peut être difficile en cas d'utilisation chronique de glucocorticoïdes à visée immunosuppressive.

Hépatopathies

Une fonction hépatique normale est nécessaire au métabolisme thyroïdien, puisque le foie est le site principal de conversion de la T4 en T3 *via* l'action de la désiodase de type 1, de synthèse des protéines de transport des hormones thyroïdiennes (TBG, albumine, transthyréline), de captage de la T4, et de libération secondaire de T4 et de T3 dans la circulation. Les anomalies de la fonction thyroïdienne observées dans les hépatopathies varient selon le type et la sévérité de la dysfonction hépatique.

Les anomalies les plus communément observées dans la cirrhose sont un abaissement des concentrations de T3 et de T3 libre, et une élévation de la concentration de rT3. Le ratio T3/rT3 est inversement corrélé à la sévérité de la cirrhose. La concentration de T4 libre peut augmenter et celle de T4 totale diminuer du fait des variations des propriétés de liaison et des concentrations de TBG et d'albumine. Même si les patients cirrhotiques peuvent avoir des taux de TSH plus élevés que ceux généralement observés dans les DANT, ils demeurent en général euthyroïdiens et ont des réponses de TSH à la TRH normales ou légèrement retardées.

Les hépatites aiguës sont à l'origine d'anomalies de la fonction thyroïdienne très différentes de celles observées dans les autres atteintes hépatiques et dans les DANT. En effet, l'hépatite aiguë s'associe à une libération hépatique accrue de TBG à la phase aiguë qui induit une élévation concomitante des concentrations de T3 et de T4 totales. La T4 libre et la TSH sont le plus souvent normales, mais une augmentation discrète de rT3 et une diminution de la T3 libre peuvent être observées.

Les anomalies de la fonction thyroïdienne rencontrées dans les hépatites chroniques auto-immunes et la cirrhose biliaire primitive se rapprochent plus de celles observées dans les hépatites aiguës que dans la cirrhose. En effet, la TBG augmente, ainsi que les concentrations de T3 et de T4 totales. Contrairement à la cirrhose ou à l'hépatite aiguë, les concentrations de T4 libre et de T3 libre sont plus souvent abaissées. Ces atteintes hépatiques d'origine auto-immune sont également plus fréquemment associées à des thyroïdites auto-immunes qui doivent être distinguées des anomalies des DANT.

Obésité [8]

Les données disponibles dans la littérature concernant les modifications de la fonction thyroïdienne induites par l'obésité sont contradictoires. Pour certains auteurs, l'obésité n'induit pas de modifications de la fonction thyroïdienne en comparaison aux sujets de poids normal. D'autres études ont rapporté des élévations des taux de T3 sériques, probablement plus du fait de la suralimentation que de l'excès de poids en lui-même, alors que pour certains auteurs, l'obésité s'accompagne d'une élévation des concentrations de TSH et d'une diminution des concentrations de T4, celles-ci restant dans les valeurs de la norme. Chez les enfants entre 4 et 16 ans, l'obésité s'accompagne d'une élévation des concentrations de TSH, T3 et T4 en comparaison aux sujets non obèses du même âge. Enfin, dans chez des patients présentant une obésité morbide avec un IMC supérieur à 40 kg/m², il a été mis en évidence une élévation des concentrations de TSH, T3 et T4 en comparaison aux sujets témoins non obèses. La leptine, hormone sécrétée par les adipocytes, joue un rôle dans la régulation de l'appétit, dans la thermogénèse, et influence la sécrétion de plusieurs hormones hypothalamiques. Son taux s'accroît de façon considérable au cours de l'obésité. Elle pourrait être impliquée dans les anomalies de la fonction thyroïdienne observées dans l'obésité morbide : on sait qu'elle stimule la synthèse de TRH *in vitro*, mais son rôle exact dans ces anomalies demeure à préciser.

Faut-il traiter les dyshormonémies des affections non thyroïdiennes ? [9]

L'origine de la diminution des concentrations d'hormones thyroïdiennes dans les DANT est controversée : elle résulterait d'un mécanisme adaptatif ayant pour objectif une diminution des dépenses énergétiques, et une protection contre l'hypercatabolisme ou, à l'inverse, d'une réponse inadaptée de l'organisme contribuant à l'aggravation du processus pathologique.

La distinction entre la phase aiguë et la phase chronique de la maladie est également un paramètre important à considérer avant d'envisager un traitement éventuel de ces atteintes.

Les études de supplémentation hormonale en T4 réalisées chez des patients en unité de soins intensifs à la phase aiguë n'ont pas montré de bénéfice en termes de mortalité. Par ailleurs, si la concentration de T4 sérique s'élevait en réponse au traitement, celle de T3 restait basse du fait du défaut de conversion de T4 en T3 propre aux DANT. Le traitement par T3 représente donc une alternative plus intéressante. Quelques études se sont intéressées aux effets de la supplémentation en T3 en chirurgie cardiaque, notamment après pontage coronarien, et ont mis en évidence une amélioration de la fonction cardiaque chez les patients traités par de la T3 en perfusion postopératoire immédiate, sans pour autant de baisse de la mortalité périopératoire.

Le développement des techniques de réanimation a permis de voir émerger une catégorie de patients qui

survivent après de longues périodes de soins intensifs. C'est surtout chez cette catégorie de patients que se pose la question d'une supplémentation hormonale qui pourrait améliorer le pronostic. Restent les questions du mode de supplémentation hormonale, et de l'objectif à atteindre pour les taux d'hormones thyroïdiennes. La supplémentation en T4 seule n'apparaît pas appropriée du fait du défaut de conversion de T4 en T3 dans les DANT. Le traitement par la T3 seule semblerait plus approprié, mais aucune étude n'a pu montrer jusqu'à présent s'il avait un impact sur le pronostic vital. Une étude de supplémentation en T3 chez des patients hospitalisés en réanimation a mis en évidence des disparités importantes des concentrations de T3 entre les différents organes, avec notamment des concentrations intrahépatiques très élevées par rapport aux concentrations sériques et musculaires. Par ailleurs, cette supplémentation en T3 a entraîné un effondrement de la concentration de TSH, suggérant un surdosage thérapeutique. L'un des problèmes majeurs du traitement par la T3 est le court-circuitage de l'axe thyroïdien lui-même et la suppression de la sécrétion de TSH, qui constitue pourtant un marqueur de guérison dans les DANT. Une approche thérapeutique utilisant des facteurs hypothalamiques pourrait constituer une alternative plus intéressante. Ainsi, une étude portant sur des malades en réanimation porteurs de DANT a montré que la perfusion continue de TRH combinée à la GHRH (*Growth Hormone Releasing Hormone*) restaurait la sécrétion pulsatile de TSH, les niveaux d'hormones thyroïdienne. Des études complémentaires randomisées sont nécessaires pour déterminer les effets sur la morbi-mortalité d'un tel traitement.

Médicaments et fonction thyroïdienne [6, 10, 11]

L'évaluation de la fonction thyroïdienne est une pratique courante en médecine générale. Idéalement, elle devrait se faire en dehors de toute prise médicamenteuse pouvant modifier l'interprétation des résultats. De nombreux patients sont cependant soumis à des traitements souvent multiples pour des affections diverses, en particulier les sujets âgés, et il importe de connaître les effets de ces traitements sur les différents paramètres de la fonction thyroïdienne afin de ne pas commettre d'erreur diagnostique.

Nous envisagerons successivement les sites d'action des médicaments sur la fonction thyroïdienne avant d'aborder les différents médicaments ayant un effet sur les dosages hormonaux.

Site d'action des médicaments sur la fonction thyroïdienne [12]

Les différents sites d'action des médicaments sur la fonction thyroïdienne sont rapportés dans la figure 19-3.

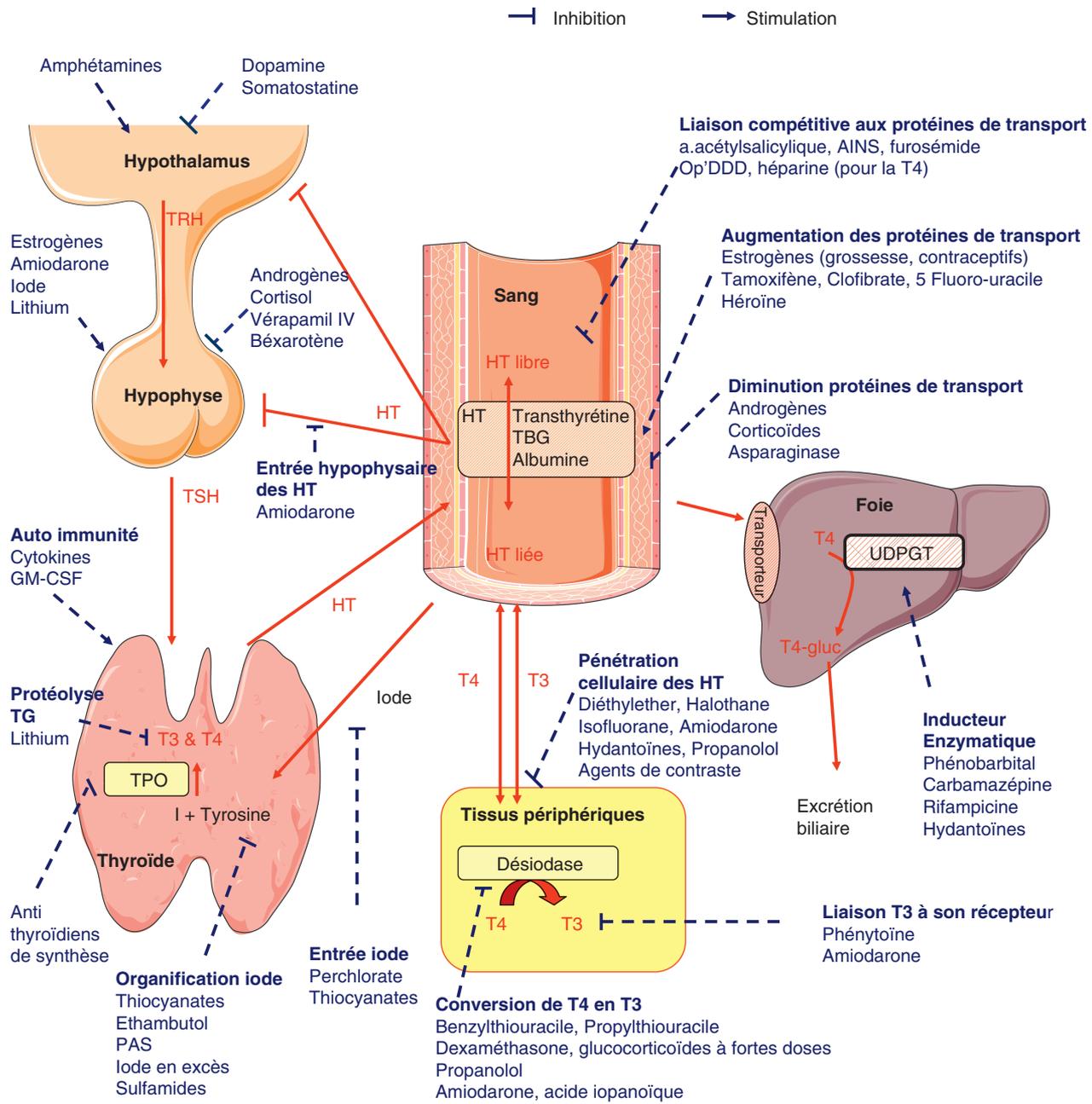


Fig. 19.3. – Site d'action des médicaments sur la fonction thyroïdienne.

HT : hormone thyroïdienne; UDPGT : uridine diphospho-glucuronosyl-transférase; TG : thyroglobuline;

TPO : thyroperoxydase.

En rouge, action des hormones thyroïdiennes.

En bleu, site d'action des médicaments.

Action sur l'hypophyse thyroïdienne

Les œstrogènes augmentent de façon modeste les réponses de TSH à la TRH, alors que les glucocorticoïdes, les androgènes, la dopamine et la somatostatine la diminuent et réduisent les pics nocturnes de TSH. L'administration massive de corticoïdes et de dopamine en aigu abaisse de façon transitoire la TSH basale.

Le vérapamil utilisé en intraveineux réduit la sécrétion de TSH en réponse à la TRH, c'est le seul inhibiteur calcique pour lequel cet effet a été observé.

L'amiodarone peut s'opposer à la pénétration hypophysaire des hormones thyroïdiennes et à leur liaison aux récepteurs spécifiques, et ainsi directement défreiner la TSH.

Enfin, le bexarotène, un ligand sélectif du récepteur de l'acide rétinolique RXR, réduit la production de TSH et détermine une hypothyroïdie d'origine centrale, chez les patients traités pour des lymphomes cutanés malins à cellules T.

Action sur la thyroïde

Plusieurs substances agissent au niveau thyroïdien :

1. le perchlorate de potassium, comme d'autres anions (technétium, tétrafluoroborate, perrhélate) inhibe de façon compétitive l'entrée intracellulaire de l'iode, favorisant la formation de goitres et d'hypothyroïdie ;
2. parmi les antituberculeux, l'acide paraminosalicylique (PAS), rarement utilisé à l'heure actuelle, et l'éthambutol, réduisent les capacités d'organification de l'iode et sont potentiellement goitrigènes. Les sulfamides ont également le même effet dans une moindre mesure ;
3. le carbonate de lithium bloque la protéolyse de la thyroglobuline et la libération des hormones thyroïdiennes, sans entraver la pénétration intracellulaire de l'iode, ce qui entraîne une augmentation du contenu intrathyroïdien en iode. Le carbonate de lithium peut également induire une auto-immunité spécifique ;
4. l'iode en excès bloque transitoirement l'organification de l'iode (effet Wolff-Chaikoff), à l'origine d'hypothyroïdies réversibles par l'administration de perchlorate. L'accumulation de l'iode dans la thyroïde peut à l'inverse être responsable d'hypothyroïdie par autonomie de foyers d'hyperplasie ;
5. les cytokines (interféron alpha recombinant) et le facteur de croissance stimulant de l'hématopoïèse GM-CSF (*Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*) peuvent favoriser la constitution de thyroïdites auto-immunes.

Action sur les protéines de transport

Une imprégnation œstrogénique excessive liée à la grossesse ou à l'utilisation de contraceptifs oraux peut accroître les concentrations de TBG. Elle est liée à une augmentation de la synthèse hépatique de TBG, mais également à une diminution de sa clairance métabolique. Le tamoxifène, le clofibrate, le 5-fluoro-uracile et l'héroïne entraînent également une élévation des concentrations sériques de TBG.

À l'inverse, les androgènes, les corticoïdes à fortes posologies, l'asparaginase utilisée dans le traitement de certaines hémopathies, les antagonistes comme le danazol réduisent la synthèse hépatique et les concentrations de TBG, pouvant être à l'origine d'une hypothyroïdémie.

Certains médicaments peuvent également entraîner une modification de l'affinité de liaison entre les hormones thyroïdiennes et leurs protéines de transport : c'est le cas de l'acide acétylsalicylique et des salicylates, du fenclofénac et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, du furosémide à forte posologie. Ces médicaments se lient de façon compétitive aux protéines de transport, majorant de façon transitoire les concentrations de T3 et de T4 libres, réduisant la réponse de TSH à la TRH, voire la concentration de T4 totale. Un réajustement des concentrations hormonales se fait en quelques jours, permettant ainsi d'éviter les conséquences cliniques de ces modifications.

L'Op'DDD, utilisé dans le traitement des corticosurrénales, entraîne également une diminution de T4 par un déplacement des protéines de liaison.

L'héparine entraîne également une augmentation de T4 libre *in vitro*, ceci constituant un artefact de laboratoire lié à l'augmentation des acides gras libres *in vitro* (via la lipolyse induite par l'héparine) qui sont de puissants inhibiteurs de la liaison des hormones à leurs protéines de transport.

Action sur la pénétration cellulaire

Plusieurs médicaments inhibent la pénétration cellulaire des hormones thyroïdiennes, parmi lesquels :

1. des agents anesthésiques comme le diéthyléther, l'halothane, l'isoflurane ;
2. l'amiodarone ;
3. des anticonvulsifs comme les hydantoïnes ;
4. certains anti-inflammatoires non stéroïdiens, le propranolol, des agents de contraste radiographique.

Action sur le métabolisme intracellulaire

Certains traitements inhibent la conversion périphérique de T4 en T3. C'est le cas :

1. des thio-uraciles (benzylthio-uracile, propylthio-uracile) ;
2. de la dexaméthasone et des glucocorticoïdes à fortes doses ;
3. du propranolol. Cet effet est spécifique du propranolol et ne s'observe pas avec les autres bêtabloquants, justifiant l'utilisation de ce médicament dans le traitement symptomatique des hyperthyroïdies ;
4. de l'amiodarone, de l'acide iopanoïque et de l'ipodate (agents de contraste iodés autrefois utilisés pour la réalisation de cholecystographies).

Certains traitements peuvent accroître la clairance métabolique des hormones thyroïdiennes par un effet inducteur enzymatique, en augmentant l'activité des enzymes microsomiales hépatiques agissant sur l'oxydation (cytochrome P450) ou les activités de conjugaison. C'est le cas pour le phénobarbital, la carbamazépine, la rifampicine et les hydantoïnes. Les besoins en hormones

thyroïdiennes s'élèvent fortement lors de la prise de ces traitements.

Action sur la liaison aux récepteurs

La phénytoïne peut se lier aux récepteurs de la T3 des cellules hypophysaires, alors que l'amiodarone peut se lier avec les récepteurs cardiaques, hépatiques et hypophysaires de la T3.

Action sur l'absorption intestinale

L'absorption intestinale des hormones thyroïdiennes ingérées s'effectue pour les deux tiers dans le grêle proximal, plus rapidement pour la T3. Elle concerne aussi les hormones conjuguées au niveau hépatique, éliminées dans la bile et partiellement déconjugées dans la lumière intestinale.

De nombreux médicaments sont susceptibles d'interférer avec l'absorption intestinale et d'accroître les besoins en hormones de patients traités pour hypothyroïdie, ou d'aggraver l'hypothyroïdie des patients non traités.

La colestyramine et le colestipol réduisent le cycle entérohépatique des sels biliaires, et parallèlement celui des hormones thyroïdiennes.

Les préparations contenant du soja, des fibres alimentaires, l'hydroxyde d'alumine, le sucralfate, les sels de fer et le carbonate de calcium absorbent l'hormone thyroïdienne et en réduisent la disponibilité pour l'absorption intestinale. Il est donc important de prendre l'hormone thyroïdienne à distance des autres prises médicamenteuses.

Médicaments affectant la fonction thyroïdienne

Amiodarone [13]

L'amiodarone, utilisée pour ses effets antiarythmiques, peut avoir des effets indésirables thyroïdiens. Ceux-ci sont liés au contenu important en iode de la molécule (37 % de sa masse), ou à des effets intrinsèques liés à l'amiodarone. Les mécanismes d'action de l'amiodarone sur la thyroïde sont résumés dans le tableau 19-2. Bien que la majorité des patients qui reçoivent de l'amiodarone restent euthyroïdiens, plus de la moitié ont des anomalies du bilan

thyroïdien. Ces anomalies sont résumées dans le tableau 19-3, elles dépendent de la durée de l'ancienneté du traitement. Environ 10 % des patients traités développent une dysfonction thyroïdienne. Les hyperthyroïdies induites par l'amiodarone sont plus fréquentes dans les zones de carence iodée, alors que les hypothyroïdies induites par l'amiodarone sont quant à elles plus fréquentes dans les zones d'apports alimentaires suffisants en iode.

Amphétamines

À fortes doses, elles augmentent la T4 et la T4 libre par stimulation hypothalamique de l'axe thyroïdienne.

Androgènes

À fortes doses, ils diminuent la TBG et la T4.

Antidépresseurs, anxiolytiques

Aucun effet évident de ces traitements n'a été constaté sur la fonction thyroïdienne chez l'homme.

Antiépileptiques

Certains antiépileptiques comme la phénytoïne, le phénobarbital et la carbamazépine sont inducteurs enzymatiques, et déterminent une augmentation de la clairance métabolique de la T3 et de la T4, à l'origine d'une diminution des concentrations circulantes des hormones thyroïdiennes, et d'une augmentation des besoins chez les patients supplémentés en hormones thyroïdiennes. La TSH reste cependant généralement normale chez les patients initialement en euthyroïdie.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et aspirine

Les AINS et l'aspirine altèrent la liaison des protéines de transport (TBG et transthyréline) aux hormones thyroïdiennes, et entraînent une élévation des concentrations de T3 et T4 libres. Si le traitement est poursuivi, il s'ensuit une diminution de 20 à 30 % de la concentration de T4 totale par rétrocontrôle sur l'axe thyroïdienne.

TABLEAU 19-2

Effets de l'amiodarone sur la thyroïde, mécanismes évoqués, d'après [13].

Effets intrinsèques de la molécule	Effets induits par l'iode présent dans la molécule
Inhibition de l'entrée des hormones thyroïdiennes dans les cellules Inhibition des désiodases de type 1 et 2 (augmentation T4 totale et libre, rT3, TSH) Diminution de la liaison de la T3 à son récepteur, antagonisme des hormones thyroïdiennes, possible hypothyroïdie tissulaire Cytotoxicité thyroïdienne	Blocage de l'organification de l'iode (effet Wolff-Chaikoff) Auto-immunité potentialisée par l'iode Hyperthyroïdie induite sur des nodules autonomes sous-jacents ou des maladies de Basedow latentes

TABLEAU 19-3

Effets de l'amiodarone sur les évaluations thyroïdiennes chez les sujets euthyroïdiens, d'après [13].		
Paramètre étudié	Durée du traitement	
	Effets aigus (< 3 mois)	Effets chroniques (> 3 mois)
T4 totale et libre	↑ 50 %	↑ 20–40 % de la concentration initiale
T3	↓ 15–20 %, reste dans les valeurs basses de la norme	↓ 15–20 %, reste dans les valeurs basses de la norme
rT3	↑ 200 %	Reste ↑ > 150 %
TSH	↑ 20–50 %, reste généralement < 20 mUI/L	Normale
TBG	Normale	Normale

Antithyroïdiens de synthèse (méthimazole, carbimazole, benzylthio-uracile, propylthio-uracile)

Les antithyroïdiens de synthèse s'opposent à l'oxydation de l'iodure et à son organification, bloquant ainsi l'hormonosynthèse. Ils auraient par ailleurs un effet de type immunosuppresseur en diminuant l'activation des immunoglobulines responsables de l'activation des récepteurs thyroïdiens. Les dérivés des thio-uraciles (benzylthio-uracile, propylthio-uracile) inhibent de plus la conversion de T4 en T3 dans les tissus périphériques.

Bexarotène

Ce ligand sélectif du récepteur de l'acide rétinoïque RXR, utilisé dans le traitement des lymphomes cutanés malins, réduit la production de TSH et détermine une hypothyroïdie d'origine centrale.

Carbonate de calcium

Il se lie à l'hormone thyroïdienne en milieu acide. La prise orale de sels de calcium peut ainsi diminuer l'absorption intestinale de l'hormone thyroïdienne chez les hypothyroïdiens traités.

Colestyramine (Questran)

La colestyramine bloque l'absorption des sels biliaires et des hormones thyroïdiennes, à l'origine d'une augmentation des besoins en hormone thyroïdienne chez les sujets hypothyroïdiens traités.

Corticoïdes

À fortes doses, ils agissent au niveau hypophysaire en inhibant la sécrétion de TSH, mais également au niveau périphérique en inhibant la conversion de T4 en T3, et en diminuant la concentration circulante de TBG. Tous ces mécanismes entraînent une diminution des concentrations de TSH, de T3 et de T4 totales, alors que la concentration de T4 libre peut s'élever modérément. Ces modifications

peuvent s'observer dans les 24 à 36 heures qui suivent l'initiation du traitement.

Dopamine

Elle peut entraîner une diminution de la TSH basale lors de son administration intraveineuse.

Échanges plasmatiques

Ils entraînent l'extraction d'importantes quantités d'hormones thyroïdiennes, et sont parfois utilisés pour le traitement des hyperthyroïdies sévères.

Fer

Les sels de fer réduisent l'absorption intestinale des hormones thyroïdiennes et doivent être pris à distance d'un traitement par l'hormone thyroïdienne.

Fluoro-uracile

Cet antimétabolite utilisé dans le traitement de plusieurs cancers entraîne une augmentation de la TBG, et de la T4 totale.

Furosémide

Aux doses thérapeutiques habituelles, le furosémide n'a pas d'effet sur la fonction thyroïdienne. Cependant, lorsque la posologie journalière dépasse 80 mg en intraveineux, il entraîne une élévation de la T4 libre et une diminution de la T4 totale liée à une altération de la liaison T4-TBG.

GM-CSF

Il peut induire ou révéler des thyroïdites auto-immunes.

Héparine

L'héparine augmente la concentration de T4 *in vitro* par un artéfact. En effet, par son action lipolytique, elle libère

les acides gras à partir des triglycérides présents dans le prélèvement sanguin, entraînant une inhibition de la liaison de la T4 avec ses protéines porteuses.

Héroïne

Elle augmente la TBG.

Inhibiteurs calciques

Si l'on sait que le vérapamil administré en intraveineux peut réduire les réponses sécrétoires de la TSH à la TRH, les concentrations basales de TSH, de T3 et de T4 ne sont en revanche pas affectées par les inhibiteurs calciques.

Interféron alpha

L'interféron alpha peut induire ou révéler de possibles thyroïdites auto-immunes.

Iode

L'iode est présent dans de très nombreux médicaments, et peut être administré sous différentes voies : orale, épidermique, intraveineuse. Son effet s'exerce sur la thyroïde et peut être à l'origine d'un blocage de l'organification de l'iode, souvent transitoire. L'excès d'iode peut déterminer des hyper- ou des hypothyroïdies.

Lithium

Le lithium agit sur la fonction thyroïdienne principalement en inhibant la protéolyse de la thyroglobuline et la libération des hormones thyroïdiennes. Des effets sur l'organification de l'iode ont également été décrits. La prise de lithium au long cours dans le traitement des affections bipolaires favorise l'apparition de goitres chez plus de 50 % des patients, d'hypothyroïdie infra-clinique chez 34 %, et d'hypothyroïdie franche chez 15 %. L'hypothyroïdie peut apparaître brutalement après plusieurs années de traitement. Elle est d'autant plus à risque de survenue que le patient est porteur d'anticorps antithyroïdiens. Ceci justifie d'évaluer la fonction thyroïdienne chez ces patients au moins une fois par an.

L'effet hypothyroïdien du lithium est parfois mis à profit pour la réduction médicale des hyperthyroïdies.

Des hyperthyroïdies ont également été décrites sous lithium, mais sont beaucoup plus rares. Le mécanisme n'est pas élucidé, mais pourrait impliquer une atteinte auto-immune ou de thyroïdite destructrice.

Neuroleptiques

Les neuroleptiques, par leur activité dopaminergique, peuvent avoir un retentissement modéré sur la fonction thyroïdienne. Ainsi la clozapine est à l'origine d'une réponse émoussée de la TSH à la TRH [14]. Il n'y a cependant en général pas de retentissement sur les paramètres thyroïdiens en base.

Nitroprussiate de sodium (Niprid)

Le nitroprussiate de sodium peut entraîner une hypothyroïdie par acculation de thiocyanates, en particulier chez l'insuffisant rénal. Les thiocyanates bloquent la pénétration intracellulaire et l'organification de l'iode.

Œstrogènes et tamoxifène

Les œstrogènes sont à l'origine d'une augmentation de la production hépatique de TBG, qui entraîne une élévation de la T4 et de la T3, alors que les formes libres restent normales.

OP'DDD (Mitotane)

Il diminue la T3 et la T4 par déplacement des protéines de liaison, sans hypothyroïdie.

Propranolol

La propranolol inhibe la conversion de T4 en T3 dans les tissus périphériques et entraîne une diminution de la T3.

Rifampicine

Par son effet inducteur enzymatique, la rifampicine augmente la clairance métabolique des hormones thyroïdiennes, sans retentissement sur la fonction thyroïdienne en général. Un cas d'hypothyroïdie liée à la prise de rifampicine a été rapporté [15].

Statines

Les statines, par un effet antiprolifératif, pourraient avoir un effet réducteur sur la fréquence et la prévalence des nodules thyroïdiens [16].

Sucralfate

Cet antiulcéreux réduit l'absorption intestinale et augmente de ce fait les besoins en hormone thyroïdienne des patients hypothyroïdiens.

Tuberculostatiques

L'acide paraminosalicylique, l'éthionamide et l'isoniazide peuvent avoir un effet antithyroïdien en bloquant le captage et l'organification de l'iode.

Polluants et fonction thyroïdienne

Le concept de perturbateur endocrinien [17]

Les perturbateurs endocriniens sont définis comme étant des agents exogènes qui interfèrent avec la production, la

libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme [18]. Les effets observés peuvent mettre en jeu les mécanismes de signalisation, de régulation et d'action physiologique plutôt que les mécanismes classiques de la toxicité.

Parmi les perturbateurs endocriniens, les perturbateurs thyroïdiens constituent une catégorie d'intérêt croissant, en particulier du fait du rôle majeur des hormones thyroïdiennes dans le développement cérébral. Ce sont des xénobiotiques qui altèrent la structure ou la fonction thyroïdienne, interfèrent avec les enzymes régulatrices associées à l'homéostasie thyroïdienne, ou modifient la concentration circulante ou tissulaire des hormones thyroïdiennes. Ils regroupent un grand nombre de substances qui peuvent agir par des mécanismes très variés. Plusieurs études ont montré des effets de ces produits sur la fonction thyroïdienne chez l'animal, et quelques-unes chez l'homme.

Des incertitudes demeurent cependant sur les risques sur la santé humaine liés aux perturbateurs thyroïdiens. Celles-ci sont liées à la difficulté d'extrapoler à l'homme des résultats de tests réalisés sur des animaux, à l'ampleur du nombre de substances à tester, et à la nature de l'effet de chaque substance par rapport aux autres au sein d'un mélange : additif, antagoniste ou synergique.

Mécanismes d'action (fig. 19-4)

Le tableau 19-4 dresse la liste des composés chimiques dont le mécanisme d'action est connu ou suspecté et leurs effets sur les hormones thyroïdiennes, à partir d'expériences réalisées *in vitro* ou chez le rongeur.

Action sur la synthèse des hormones thyroïdiennes

Certains composés comme le perchlorate ou les thiocyanates agissent au niveau du captage de l'iode dans la thyroïde.

D'autres diminuent la synthèse d'hormones thyroïdiennes par inhibition de la thyroperoxydase, comme les dérivés de l'aniline, composés utilisés dans l'industrie pétrochimique, les phénols substitués, l'herbicide amitrole, et l'éthylène thio-urée, métabolite d'un fongicide.

Augmentation de la clairance métabolique des hormones thyroïdiennes

Un effet bien connu des perturbateurs thyroïdiens est l'induction hépatique sur les glucuronyl-transférases, également sur les sulfotransférases, notamment par le triclosan, agent antifongique et antibactérien retrouvé dans les cosmétiques ou le pentachlorophénol, utilisé dans le traitement du bois, même si leur impact sur les niveaux circulants d'hormones thyroïdiennes est inconnu.

Transport des hormones thyroïdiennes

Les xénobiotiques peuvent également altérer le transport plasmatique des hormones thyroïdiennes, en déplaçant la T4 de la transthyréine *in vitro*. Les conséquences de cet effet sont difficiles à mettre en évidence *in vivo*, les effets du polluant sur les autres paramètres de la fonction thyroïdienne étant impossibles à dissocier.

Certains xénobiotiques peuvent également modifier l'expression de protéines essentielles pour le transport des hormones thyroïdiennes à l'intérieur des cellules comme le transporteur OATP (*Organic Anion-Transporting Polypeptide*) dans le foie ou les transporteurs MCT (*Monocarboxylate Anion Transporters*).

Action sur la conversion de T4 en T3

L'action des désiodases peut également être perturbée par ces composés. Ainsi, chez le rat, le red dye #3, un colorant alimentaire, entraîne une diminution de la T3, une augmentation de la rT3, de la T4 et de la TSH. Un anti-UVB utilisé dans certains cosmétiques, l'octyl-méthoxycinnamate (OMC), entraîne chez le rat une diminution de la T3, de la T4 et de la TSH associée à une diminution de l'activité de la désiodase hépatique de type 1 [19]. Cet effet n'a pas été démontré chez l'homme jusqu'à présent. Certains polychlorobiphényles (PCB) augmentent la désiodase de type 2 dans les cerveaux de rongeurs.

Expression des gènes cibles

Les polluants peuvent altérer la fonction thyroïdienne au niveau de l'expression des gènes cibles des hormones thyroïdiennes. La nature de leur mécanisme d'action, directe par liaison sur les récepteurs des hormones thyroïdiennes, ou indirecte, n'est pas encore connue. Le bisphénol A, utilisé dans la fabrication de matières plastiques, et notamment de biberons, peut agir comme un antagoniste des récepteurs aux hormones thyroïdiennes *in vivo* chez l'animal.

Principales substances environnementales interagissant avec la thyroïde chez l'homme [20]

Thiocyanates

Les thiocyanates et leurs dérivés inhibent le transport intrathyroïdien de l'iode. Ils ont de ce fait un effet goitrigène. Les répercussions fonctionnelles ne sont effectives qu'en cas de carence iodée associée. Quelle que soit sa teneur en thiocyanate, aucun aliment ne suffit en lui-même à entraîner un goitre ou, *a fortiori*, une hypothyroïdie.

Ainsi la conjugaison d'un déficit d'apport iodé et d'une alimentation peu diversifiée riche en précurseurs des thiocyanates comme le manioc, le millet, notamment dans certaines régions africaines, peut déterminer des zones d'endémie goitreuse.

La consommation de tabac est une autre cause d'élévation de la concentration plasmatique de thiocyanates,

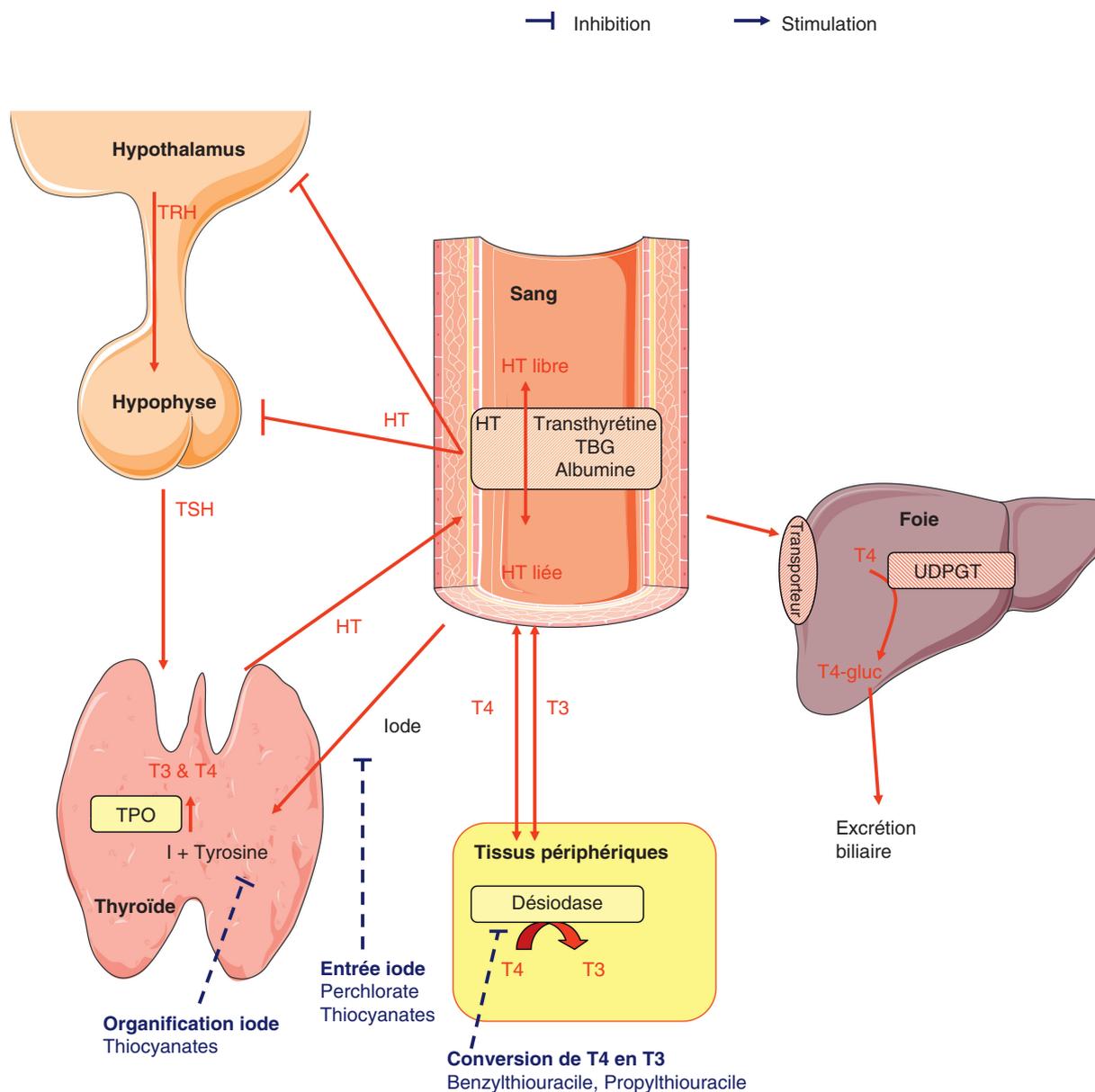


Fig. 19.4. – Site d'action des perturbateurs thyroïdiens

HT : hormone thyroïdienne; UDPGT : uridine diphospho-glucuronosyl-transférase; TG : thyroglobuline;

TPO : thyroperoxydase.

En rouge, action des hormones thyroïdiennes.

En bleu, site d'action des perturbateurs thyroïdiens.

TABLEAU 19-4

Sites et mécanismes d'action des perturbateurs thyroïdiens sur l'homéostasie des hormones thyroïdiennes, d'après Crofton 2008.			
Site d'action	Mécanisme d'action	Effet sur les hormones thyroïdiennes	Composés chimiques
Transport de l'iode	Compétition/inhibition NIS	↓ synthèse T3 et T4	Perchlorate, chlorate, bromate, thiocyanates
Inhibition de la synthèse	Inhibition TPO	↓ synthèse T3 et T4	Méthimazole, PTU, amitrole, mancozeb, flavonoïdes du soja, benzophénone 2, 1-méthyl-3-propyl-imidazole-2-thione
Transport des hormones	Altération de la liaison aux protéines de transport sériques	Inconnu	Hydroxyl-PCB, EMD 49209, pentachlorophenol
Catabolisme hépatique	↑ activité UGT ou SULT	↑ élimination biliaire T3 et T4	Acétochlor, phénobarbital, 3-méthylcolanthrène, PCB, 1-méthyl-3-propyl-imidazole-2-thione
Transport cellulaire	↑ activité des transporteurs OATP ou MCT	↑ élimination biliaire T3 et T4	TCPOBOP, pregnénone-16 α -carbonitrile, TCDD, oltipraz
Sulfotransférases	Inhibition sulfotransférases	↓ sulfatation des hormones thyroïdiennes	PCB hydroxylés, triclosan, pentachlorophénol
Désiodases	Inhibition ou stimulation désiodases	↓ synthèse périphérique de T3	FD&C red dye #3, PCB, octyl-méthoxycinnamate
Récepteurs nucléaires thyroïdiens	Altérations directes ou indirectes de la liaison récepteur HT – domaine de réponse du gène cible	Altération de l'activation de la transcription du gène dépendante des HT	Tétrabromobisphénol A, bisphénol A, hydroxy PCB

UGT : uridine diphospho-glucuronosyltransférase, SULT : sulfotransférase, OATP : *Organic Anion-Transporting Polypeptide*; MCT : *Monocarboxylate Anion Transporters*; PCB : polychlorobiphényles; TCPOBOP : 1,4-bis[2-(3,5-dichloropyridyloxy)]benzène; TCDD : 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine.

qui détermine une incidence du goitre légèrement plus élevée chez les fumeurs, sans modifications des concentrations plasmatiques de TSH et d'hormones thyroïdiennes.

Flavonoïdes

La consommation de soja, qui contient des isoflavones capables d'inhiber la thyroperoxydase, est considérée comme goitrigène. Les flavonoïdes interagissent également sur la régulation de la TSH, sur la liaison des hormones thyroïdiennes à leurs protéines vectrices et sur l'activité de désiodation des iodothyronines. Ainsi, les aliments riches en flavonoïdes ont un rôle dans la goitrigénèse et la physiopathologie de l'hypothyroïdie dans les zones où les apports iodés et protéiques sont faibles et le régime alimentaire peu diversifié.

Dérivés phénoliques

Ces composés d'origine industrielle, polluants de l'eau, ont des effets antithyroïdiens et goitrigènes qui peuvent être à l'origine de la grande prévalence de goitres dans des régions sans carence iodée.

Biphényles chlorés et bromés

Ces composés aromatiques possèdent un noyau benzène portant plusieurs atomes de chlore ou de brome. Utilisés dans l'industrie des transformateurs, ils polluent l'atmosphère et se déposent sur les feuillages et à la surface de l'eau, pouvant ainsi contaminer les poissons d'eau douce.

En dépit de l'interdiction de production des PCB dans les années soixante-dix, ces contaminants sont fréquemment retrouvés dans l'environnement et dans les tissus humains notamment dans le lait maternel, du fait de leur grande lipophilie. Certaines études ont mis en évidence un lien entre les PCB présents dans le sang maternel et le sang de cordon et une diminution des concentrations d'hormones thyroïdiennes chez la mère et l'enfant [21]. De plus, l'exposition aux PCB pendant la vie fœtale a été associée à des déficits neuropsychiques (diminution du quotient intellectuel, de la mémoire visuelle, déficit de l'attention et déficits moteurs). Pour plusieurs auteurs, les PCB pourraient altérer le développement cérébral par leur action sur la signalisation des hormones thyroïdiennes, dont le rôle est majeur au cours du développement neurologique. Ces composés pourraient avoir un effet agoniste ou antagoniste sur les récepteurs aux hormones

thyroïdiennes. Un lien entre la concentration sérique de PCB, le volume thyroïdien et la présence de signes de thyroïdite auto-immune a également été mis en évidence chez des sujets vivant à proximité d'industries fabriquant ces composés [22].

La forte prévalence d'hypothyroïdie primitive auto-immune chez les travailleurs au contact de biphényles bromés a été signalée. Elle pourrait être secondaire à l'induction d'une thyroïdite auto-immune ou à l'exacerbation d'une thyroïdite latente par ces composés.

Composés organochlorés

D'autres composés organochlorés parmi lesquels l'hexachlorocyclohexane, en particulier son isomère bêta issu de la fabrication du lindane, utilisé comme pesticide commercial, ont été associés à des taux plus bas de T3 chez des enfants d'âge préscolaire, et corrélés positivement au taux de TSH chez des nouveau-nés, comme pour le DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) [23].

Parmi les dioxines, la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD), contaminant ubiquitaire issu de la fabrication des pesticides et des herbicides, a été corrélée positivement à la concentration de TSH néonatale chez des enfants nés de mères vivant dans la zone géographique de Seveso et exposées à de fortes quantités de dioxine après l'accident industriel survenu en 1976 [24].

Conclusion et perspectives

De nombreux polluants et contaminants de l'environnement sont susceptibles d'altérer l'homéostasie des hormones thyroïdiennes. Il est cependant malaisé d'établir un lien entre nombre de ces polluants et des risques pour la santé humaine. De nombreux points demeurent à éclaircir, notamment les mécanismes d'action de ces substances, l'impact sur la santé humaine de mélanges de substances et de faibles doses de ces perturbateurs endocriniens, l'exposition en elle-même avec les contributions relatives des différentes voies d'exposition à ces composés et leurs conséquences sur l'organisme. Du fait du rôle majeur des hormones thyroïdiennes dans le développement neurologique chez l'homme, ce sujet fait partie des préoccupations de plusieurs pays et est actuellement l'objet de recherches scientifiques. En France, le ministère de l'Écologie et du développement durable a lancé en 2005 un programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE www.ecologie.gouv.fr/Programme-National-de-Recherche.html), qui concerne les substances agissant sur la fonction reproductrice, mais également les autres fonctions endocriniennes parmi lesquelles la fonction thyroïdienne. La meilleure connaissance de ces éléments permettra d'établir les risques réels encourus et les mesures à prendre pour limiter leurs effets.

RÉFÉRENCES

- SCHLIENGER JLG. Effets des maladies sur la fonction thyroïdienne. In : Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL, La Thyroïde. 2^e ed. Paris : Elsevier; 2001. p. 557-68.
- CHOPRA IJ. Clinical review 86 : Euthyroid sick syndrome : is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(2) : 329-34.
- DE GROOT LJ. Dangerous dogmas in medicine : the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84 (1) : 151-64.
- SPENCER C, EIGEN A, SHEN D, DUDA M, QUALLS S, WEISS S et al., Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. *Clin Chem.* 1987; 33 (8) : 1391-6.
- BURMEISTER LA. Reverse T3 does not reliably differentiate hypothyroid sick syndrome from euthyroid sick syndrome. *Thyroid.* 1995; 5 (6) : 435-41.
- ADLER SM, WARTOFSKY L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007; 36 (3) : 657-72, vi.
- MADEDDU, G., et al., Thyroid function in human immunodeficiency virus patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART) : a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 2006; 64(4) : 375-83.
- MICHALAKI MA, VAGENAKIS AG, LEONARDOU AS, ARGENTOU MN, HABEOS IG, Makri MG et al., Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid.* 2006; 16 (1) : 73-8.
- PEETERS RP. Non thyroidal illness : to treat or not to treat? *Ann Endocrinol (Paris).* 2007; 68 (4) : 224-8.
- WÉMEAU J. Influence des médicaments sur la fonction thyroïdienne. In : Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL, La Thyroïde. 2^e ed. Paris : Elsevier; 2001. p. 569-75.
- GEORGE J, JOSHI SR. Drugs and thyroid. *J Assoc Physicians India.* 2007; 55 : 215-23.
- SURKS MI, SIEVERT R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med.* 1995; 333 (25) : 1688-94.
- BASARIA S, COOPER DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005; 118 (7) : 706-14.
- KELLY DL, CONLEY RR. Thyroid function in treatment-resistant schizophrenia patients treated with quetiapine, risperidone, or fluphenazine. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66 (1) : 80-4.
- KIM DL, SONG KH, LEE JH, LEE KY, KIM SK. Rifampin-induced hypothyroidism without underlying thyroid disease. *Thyroid.* 2007; 17 (8) : 793-5.
- CAPPELLI C, CASTELLANO M, PIROLA I, DE MARTINO E, GANDOSI E, DELBARBA A et al., Reduced thyroid volume and nodularity in dyslipidaemic patients on statin treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68 (1) : 16-21.
- CRAVEDI JP, ZALCO D, SAVOURET JF, MENUET A, JÉGOU B. Le concept de perturbation endocrinienne et la santé humaine. *Med Sci (Paris).* 2007. 23 : 198-204.
- KAVLOCK RJ, DASTON GP, DeROSA C, FENNER-CRISP P, GRAY LE, KAATTARI S et al., Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of

- endocrine disruptors : a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect.* 1996; 104 Suppl 4 : 715-40.
- 19 KLAMMER H, SCHLECHT C, WUTTKE W, SCHMUTZLER C, GOTTHARDT I, KÖHRLER J et al., Effects of a 5-day treatment with the UV-filter octyl-methoxycinnamate (OMC) on the function of the hypothalamo-pituitary-thyroid function in rats. *Toxicology.* 2007; 238 (2-3) : 192-9.
- 20 SCHLIENGER JL. Thyroïde, toxiques et polluants. In : Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL, La Thyroïde. 2^e ed. Paris : Elsevier; 2001. p. 588-91.
- 21 ZOELLER RT, TAN SW. Implications of research on assays to characterize thyroid toxicants. *Crit Rev Toxicol.* 2007; 37 (1-2) : 195-210.
- 22 LANGER P, TAJTÁKOVÁ M, KOCAN A, PETRIK J, KOSKA J, KSINANTOVÁ L et al., Thyroid ultrasound volume, structure and function after long-term high exposure of large population to polychlorinated biphenyls, pesticides and dioxin. *Chemosphere.* 2007; 69 (1) : 118-27.
- 23 ALVAREZ-PEDREROL M, RIBAS-FITÓ N, TORRENT M, CARRIZO D, GARCIA-ESTEBAN R, GRIMALT JO et al., Thyroid disruption at birth due to prenatal exposure to beta-hexachlorocyclohexane. *Environ Int.* 2008; 34 (6) : 737-40.
- 24 BACCARELLI A, GIACOMINI SM, CORBETTA C, LANDI MT, BONZINI M, CONSONNI D et al., Neonatal thyroid function in Seveso 25 years after maternal exposure to dioxin. *PLoS Med.* 2008; 5 (7) : e161.
- 25 Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005; 118 (7) : 706-14.
- 26 Chopra, IJ. Clinical Review 1986 : Euthyroid sick syndrome : is it a misnomer ? *J. Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(2) : 329-34.
- 27 Crofton KM. Thyroid disrupting chemicals : mechanisms and mixtures. *Int J Androl.* 2008 ; 31(2) : 209-23
- 28 Kaptein EM. The effect of systematic illness on thyroid hormone metabolism. In : Sung Yung Wu, Thyroid : hormone metabolism. Oxford : Blackwell scientific publications ; 1991. p. 211-37.
- 29 Sellmeyer, DE, Grunfeld C. Endocrine and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and the acquired immune deficiency syndrome. *Endoc Rev.* 1996 ; (715) : 518-37.

La thyroïde aux différents âges de la vie

F. Defrance-Faivre

L'âge modifie fortement l'organisation morphologique et fonctionnelle de la thyroïde. À l'inverse, de nombreuses anomalies constatées lors du développement pubertaire, en période de reproduction, à la ménopause ou dans le grand âge, peuvent relever de dysthyroïdies, même si la symptomatologie constatée n'oriente pas à l'évidence vers une maladie de la glande thyroïde.

Période néonatale

À la naissance, le nouveau-né présente une augmentation marquée de la production hormonale. En effet, alors que tout au long de la grossesse, les taux de FT4 et de TSH s'accroissent progressivement et que les taux de FT3 restent bas, il existe juste après la naissance un pic de TSH marqué, accompagné d'un pic de sécrétion de T3 et de T4. Les mécanismes et la signification physiologique de cette situation d'hyperthyroïdie néonatale, peut-être réactionnelle à une modification de la température ambiante, restent imparfaitement connus.

Les dysfonctions thyroïdiennes qui surviennent à cet âge sont la conséquence d'anomalies congénitales de l'organogenèse ou de la biosynthèse hormonale, ou sont les conséquences fœtales d'une dysfonction thyroïdienne maternelle.

Enfance et adolescence

Physiologie thyroïdienne

Dans les suites de cette hyperproduction hormonale néonatale, les sécrétions de FT3 et de T4 diminuent progressivement avec l'âge, la conversion périphérique de FT4 en rT3 est augmentée. Le turnover de la T4 est accru chez les enfants par rapport aux adultes et va diminuer progressivement. Les taux de TSH pendant cette période restent stables ou diminuent. Cette évolution explique pourquoi les besoins en hormone thyroïdienne sont beaucoup plus élevés chez les enfants que chez les adultes pour la substitution d'une hypothyroïdie.

Le volume thyroïdien, qui est d'à peu près 1 mL chez les nouveau-nés, augmente progressivement tout au long de l'enfance. La croissance est d'environ 1 mL par année jusqu'à l'adolescence, période à laquelle la thyroïde a

alors atteint son volume adulte. Grossièrement, on peut utiliser la règle du pouce : physiologiquement le volume de chaque lobe thyroïdien ne dépasse pas la taille du pouce de l'enfant. Du fait de son développement important à cette période de la vie, la thyroïde s'avère particulièrement sensible aux facteurs environnementaux, comme l'apport en iode et en sélénium, les goitrigènes alimentaires et l'exposition à l'irradiation.

La carence relative en iode apparaît moins évidente chez l'enfant que chez l'adulte, du fait des particularités de l'alimentation. La consommation accrue de lait (composant important de la ration alimentaire en iode), d'alginate présents dans les laitages (yaourts, confiseries) en fournit sans doute l'explication.

Le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie a constitué l'un des plus beaux succès de l'endocrinologie de ces dernières décennies. La situation concerne en effet un nouveau-né sur 3 400. La reconnaissance de ces carences hormonales était particulièrement difficile, expliquant le retard au diagnostic, les sévères handicaps intellectuels et du développement constatés du fait de l'initiation retardée de la thérapeutique. Malgré tout, le dépistage méconnaît environ 3 % des sujets hypothyroïdiens. On a également montré notamment la relative fréquence des insuffisances thyrotropes néonatales, sans élévation du taux de TSH qui échappe au dépistage.

Les pathologies thyroïdiennes acquises sont plus rares chez l'enfant que chez l'adulte. Mais elles ne sont pas exceptionnelles, notamment chez la fille ayant une hérédité de maladie thyroïdienne.

Dysfonctions thyroïdiennes

La particularité de l'expression clinique des dysthyroïdies chez l'enfant et l'adolescent est liée à la croissance en cours. Celle-ci est altérée aussi bien dans l'hypo- que dans l'hyperthyroïdie, expliquant la singularité de présentation alors que les signes cliniques observés chez l'adulte apparaissent généralement au second plan. Le diagnostic en est souvent fait de manière tardive.

Pour ces raisons, il importe de penser à une dysfonction thyroïdienne tout particulièrement en cas d'anomalie de la croissance, de troubles digestifs (constipation), d'anomalies de l'attention et du comportement, de difficultés scolaires, de troubles de l'audition, etc.

La mesure de la TSH constitue l'élément essentiel à la reconnaissance des dysfonctions primitives de la thyroïde. On souligne néanmoins dans certaines circonstances

l'opportunité de la mesure conjointe de la T4 libre pour la reconnaissance des insuffisances thyroïdiques, de la mesure simultanée de T3 et de T4 libres pour le dépistage de syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes liés à des mutations du gène de *TRβ*, cause non exceptionnelle des syndromes d'hyperactivité. Enfin, des altérations du transport intraneuronal des hormones thyroïdiennes expliquent des états de débilité profonde liés aux mutations du gène *MCT8* (affection transmise par la femme et n'atteignant que les garçons) qui comportent un accroissement très singulier de la T3. La surdité constitue l'élément le plus constant du syndrome de Pendred, où co cide souvent un goitre, parfois une élévation de la TSH.

Hypothyroïdie

Il s'agit de l'affection thyroïdienne pédiatrique la plus fréquente. Chez les jeunes enfants, la manifestation la plus caractéristique de l'hypothyroïdie est le ralentissement de la croissance staturale qui parfois s'associe à une prise de poids. Le retard diagnostique est donc fréquent. Peuvent également être présents un fléchissement des résultats scolaires et une constipation. Comme chez l'adulte, la dysfonction thyroïdienne prédomine chez la fille.

Les étiologies des hypothyroïdies de l'enfant sont nombreuses, mais peu différentes de celles de l'adulte. Il s'agit dans la grande majorité des cas d'une thyroïdite auto-immune dans une forme hypertrophique (maladie de Hashimoto) ou atrophique. Une auto-immunité antithyroïdienne est en effet présente chez environ 2 % des enfants d'âge scolaire, parmi lesquels 2 % développeront une hypothyroïdie.

Les autres étiologies d'hypothyroïdie sont représentées par la surcharge iodée, l'irradiation cervicale, le traitement médical ou chirurgical d'une hyperthyroïdie, les anomalies congénitales de révélation tardive non dépistées à la naissance, ou enfin les très rares hémangiomes hépatiques producteurs de désiodase de type 3.

Le traitement doit être mené avec une surveillance rapprochée, l'objectif étant, outre l'obtention de l'euthyroïdie, de rétablir une croissance et une puberté normales. Les doses utilisées pour substituer les hypothyroïdies de l'enfant sont plus élevées que chez l'adulte en raison d'une clairance plus importante des hormones thyroïdiennes. Ainsi, la posologie de la lévothyroxine varie de 2   6 µg/kg/j. Cependant, même lorsque la substitution a été bien conduite, existe souvent un déficit de taille définitive.

Hyperthyroïdies

L'hyperthyroïdie peut également revêtir une présentation atypique chez l'enfant, associant une accélération de la croissance contrastant avec une faible prise de poids (avec déminéralisation osseuse, avance de maturation osseuse). Ceci s'accompagne souvent de troubles scolaires et neuropsychologiques importants (insomnie, agressivité, trouble de l'attention, agitation, etc.). La nervosité, les

tremblements, la thermophobie, les troubles digestifs sont moins volontiers présents.

L'incidence de l'hyperthyroïdie n'est pas clairement connue chez l'enfant mais semble plus rare que chez l'adulte, le pic de fréquence est maximal à la puberté. Elle concerne également préférentiellement les filles. Il existe dans la majorité des cas un antécédent familial de thyropathie.

La principale cause des thyrotoxicoses de l'enfant est la maladie de Basedow, mais peuvent aussi être constatés un nodule toxique, une cause iatrogène (iode), une thyroïdite, une thyrotoxicose factice, la phase initiale d'une thyroïdite de De Quervain.

Le traitement initial repose sur les antithyroïdiens de synthèse en cas de maladie de Basedow, mais la chirurgie et l'iode radioactif ont également leur place dans la prise en charge de ces hyperthyroïdies.

Goitres et nodules

Les causes de goitre ne seront qu'énumérées ici. Ceux-ci peuvent être congénitaux (dys-hormonog n ses thyroïdiennes, passage transplacentaire d'ARTSH bloquants ou stimulants, prise maternelle d'antithyroïdiens de synthèse ou d'agents goitrigènes, mutation activatrice du récepteur de la TSH, syndrome de Mac Cune Albright) ou acquis.

Dans ce second cadre, la thyroïdite lymphocytaire des adolescents est loin d'être exceptionnelle. La thyroïdite subaiguë de De Quervain est plus rare. Le goitre simple colloïde peut être lié à une prédisposition familiale, une carence d'apport iodé dont les besoins sont de 90   100 µg par jour chez l'enfant, et de 100   150 µg par jour chez l'adolescent. Le lithium, les pathologies infiltratives de la thyroïde, les kystes thyroïdiens sont plus rarement responsables de l'apparition de goitre.

Les nodules thyroïdiens sont moins fréquents chez l'enfant, la prévalence des nodules thyroïdiens palpables étant évaluée dans cette population à 1,5 %. Les facteurs de risque sont le sexe féminin, les antécédents familiaux, l'irradiation cervicale et l'âge post-pubertaire. La proportion de lésions malignes est plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte jeune.

Cancers

Les cancers thyroïdiens, s'ils représentent le type le plus fréquent des cancers endocrines de l'enfant et l'adolescent, restent rares avec une incidence annuelle de moins de 1 cas/100 000 habitants.

Il s'agit dans plus de 90 % des cas de cancers de souche papillaire. Ils sont ordinairement d'excellent pronostic (même en cas de formes avancées avec rupture de la capsule thyroïdienne, métastases ganglionnaires ou pulmonaires), au prix de la thyroïdectomie totale, du curage ganglionnaire, de l'iode 131 et de l'hormonothérapie thyroïdienne. Il ne faut pas négliger les effets sur la croissance des traitements hormonaux excessivement freinateurs, ni le risque de second cancer en cas de doses itératives d'iode 131.

Impact des dysthyroïdies sur le développement pubertaire

L'hypothyroïdie peut être responsable d'un retard pubertaire, mais la puberté précoce n'est pas exceptionnelle. Rarement, une hyperprolactinémie avec ou sans galactorrhée est constatée, participant alors au retard pubertaire ou à l'aménorrhée.

À l'inverse, une hyperthyroïdie s'accompagne volontiers d'irrégularités menstruelles et de ménométrorragies.

Les mécanismes en jeu dans les modifications de la chronologie pubertaire liées aux dysthyroïdies sont imparfaitement élucidés. Le retard pubertaire procède parfois d'un déficit gonadotrope, secondaire par exemple à une hyperprolactinémie par hypothyroïdie. À l'inverse, les avances pubertaires seraient parfois explicables par une élévation du sulfate de DHA (déhydro-épiandrosterone).

Impact de la puberté sur l'expression des maladies thyroïdiennes

L'imprégnation œstrogénique débutante contribue à une augmentation plus rapide du volume de la thyroïde ou l'apparition de nodule. Les goitres dans ce contexte sont volontiers normofonctionnels et alors sensibles à un traitement freinateur, en veillant bien à éviter tout surdosage en cette période de croissance.

Adolescence

Dans le cadre de l'hyperthyroïdie de la maladie de Basedow, il faut souligner la symptomatologie parfois floride ou trompeuse associant asthénie, difficultés scolaires, troubles caractériels, troubles des règles. Plus rarement on observe une prise de poids paradoxale avec aménorrhée, l'ensemble de ces symptômes étant d'interprétation particulièrement difficile en cette période d'adolescence.

Les traitements médicamenteux doivent être poursuivis longtemps, encadrant la puberté, et respectant la scolarité, sous peine d'observer un taux élevé de récurrence. Bien entendu, les autres possibilités thérapeutiques (chirurgie, iode radioactif) doivent également être évaluées, et leur intérêt n'est pas négligeable dans cette période où le taux de rechute est très élevé.

La thyroïdite lymphocytaire des adolescents a un meilleur pronostic que celui de la thyroïdite de Hashimoto de l'adulte.

Période de reproduction

Il existe une nette interrelation entre pathologies thyroïdiennes et système reproductif féminin. En période d'activité génitale, les situations d'hypo- et d'hyperthyroïdie s'accompagnent volontiers de troubles du cycle menstruel. La prévalence plus élevée des thyropathies chez les femmes témoigne de l'importance du rôle des œstrogènes sur le fonctionnement thyroïdien. Ceux-ci ont un effet

trophique important sur la glande thyroïde, réduisent la biodisponibilité des hormones thyroïdiennes du fait de l'augmentation de la TBG.

En période d'activité génitale, la thyroïde peut être responsable de troubles de la fécondité et influencer sur les grossesses. Les dysfonctions thyroïdiennes infracliniques comme l'auto-immunité antithyroïdienne semblent jouer un rôle péjoratif sur les chances de grossesse et augmentent la prévalence des fausses couches. Une élévation de la TSH, la présence d'ATPO ou ATG sont à rechercher en cas d'infécondité ou d'avortements spontanés.

Grossesse et post-partum

Durant la grossesse s'accroissent les intumescences thyroïdiennes, leur remaniement nodulaire. L'augmentation des besoins en iode, l'inflation hormonale œstrogénique et l'influence stimulante de l'HCG placentaire en fournissent l'explication.

À l'inverse, s'atténuent plutôt les phénomènes auto-immuns. La grossesse est une période de tolérance immunitaire qui permet à la mère d'accepter le fœtus. S'exacerbe en revanche dans le post-partum l'auto-immunité, ce qui rend compte de la prévalence élevée des thyroïdites silencieuses, puis des maladies de Basedow.

On n'a pas exclu dans le rebond de l'auto-immunité le rôle du microchimérisme fœtal : des cellules, notamment immunocompétentes provenant du fœtus passent dans la circulation maternelle, colonisent les tissus, notamment la thyroïde maternelle. Secondairement ces cellules déterminent des phénomènes locaux d'auto-immunité, assez comparables à ceux constatés au cours de la réaction greffon contre l'hôte lors des allogreffes.

Ménopause

La ménopause est responsable de modifications fonctionnelles thyroïdiennes en raison de la chute des œstrogènes. Les taux circulants de TBG ne s'abaissent guère au moment de la ménopause, probablement en raison d'une augmentation parallèle, spécifiquement liée au vieillissement. L'impact réel de la ménopause sur la fonction et/ou l'expression des dysfonctions thyroïdiennes est imparfaitement connu en raison du faible nombre d'études et de la multiplicité des facteurs confondants.

Impact de la ménopause sur le fonctionnement thyroïdien

Modifications de la taille de la thyroïde

Alors que le volume thyroïdien a tendance à augmenter progressivement au cours de la vie génitale, la thyroïde présente après la ménopause une stabilité relative

voire une petite diminution de son volume. Ainsi, la fréquence des goitres se réduit après la ménopause. Cependant la nodularité de la glande s'accroît, en particulier les nodules cliniquement détectables sont plus fréquents.

Auto-immunité

Dans la population féminine, la prévalence des thyropathies auto-immunes est indépendante du nombre de grossesses mais semble favorisée par la précocité des ménarches et l'âge tardif de la ménopause. Cependant, la prévalence des anticorps antithyroïdiens décline après l'âge de 45 ans.

Fonction thyroïdienne

La plupart des études n'ont pas mis en évidence de modification franche de la fonction thyroïdienne avant et après la ménopause chez les sujets sains.

Impact de la ménopause sur les maladies thyroïdiennes

Dysfonctions thyroïdiennes

Après 45 ans, les taux de TSH de la population féminine ont tendance à s'élever, comme la prévalence des hypothyroïdies. À l'inverse, la fréquence des hyperthyroïdies (2 % de la population) reste stable.

En revanche c'est une variation de la fréquence relative des différentes étiologies des dysfonctions que l'on observe. Alors que l'hyperthyroïdie de la femme jeune est le plus souvent liée à une maladie de Basedow, elle est plus volontiers secondaire à un goitre multinodulaire après la ménopause.

Cancers thyroïdiens

Leur prévalence n'est pas modifiée par cette période de la vie génitale. Les cancers qui surviennent après la ménopause sont volontiers moins différenciés : les cancers anaplasiques et à formes trabéculaires prédominent largement au-delà de la soixantaine.

Interrelations fonction thyroïdienne – ménopause

Impacts des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause sur la prévalence des maladies thyroïdiennes

Alors que l'on pourrait s'attendre à une augmentation de la prévalence des goitres et d'une auto-immunité antithyroïdienne chez les femmes bénéficiant d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause, il n'y a pas d'influence évidente de ces traitements sur la survenue de dysthyroïdies. Mais aucune étude prospective n'a été réalisée en ce sens.

Les pathologies thyroïdiennes se présentent-elles différemment du fait de la ménopause ?

On observe dans les situations d'hyper- ou d'hypofonctionnement thyroïdien une fréquence élevée des troubles du cycle qui peuvent être trompeurs en cette période ménopausique : méno- et métrorragies, voire aménorrhée avec ou sans galactorrhée. Souvent, les bouffées vasomotrices de la ménopause disparaissent en situation d'hypothyroïdie, et se manifestent à nouveau lors de l'instauration du traitement hormonal substitutif. La prévalence de la dyslipidémie est élevée, souvent révélatrice de la carence hormonale. Enfin, l'hypothyroïdie limite le remodelage osseux, prévient la perte osseuse induite par la carence œstrogénique post-ménopausique.

Impact des anomalies thyroïdiennes sur la ménopause

La nécessité d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause ou d'une prévention osseuse doit être particulièrement évaluée en cas d'hyperthyroïdies frustes ou de traitements freinateurs par l'hormone thyroïdienne (pour cancers thyroïdiens de mauvais pronostic). De même, il faut éviter tout surdosage thérapeutique en cas d'hormonothérapie substitutive.

Sénescence

Chez le sujet âgé, les taux hormonaux sont à peu près identiques, en dépit des modifications de la production et du métabolisme hormonal. La principale évidence en est la réduction de l'adaptabilité du sujet âgé aux modifications métaboliques et aux agressions, constituant autant de facteurs de décompensation. Les symptômes de l'hypothyroïdie sont souvent confondus avec les signes du vieillissement. Les manifestations de l'hyperthyroïdie sont subtiles, ou cachées par d'autres pathologies associées. Enfin existe une spécificité des prises en charge thérapeutiques proposées à cet âge.

Modifications structurales de la thyroïde

Macroscopiquement

Physiologiquement, après 80 ans, le volume thyroïdien stagne ou diminue. L'augmentation de la taille parfois observée n'est pas liée aux modifications physiologiques liées à la sénescence mais au développement de nodules, dont la prévalence s'accroît avec l'âge. Environ 85 % des sujets de plus de 60 ans ont des modifications de taille ou de forme de la thyroïde. On considère que 100 % des sujets âgés de plus de 90 ans sont porteurs de nodules thyroïdiens.

Microscopiquement

Plusieurs types d'anomalies apparaissent avec l'âge : dilatation des follicules thyroïdiens, formation de kystes

colloïdes, involution des thyrocytes, développement de microfollicules, infiltrat lymphocytaire. L'ensemble des modifications est responsable d'une hétérogénéité morphologique et fonctionnelle qui explique la diminution de la capacité production *de novo* des hormones thyroïdiennes, la tendance à l'autonomisation, et la sensibilité aux thérapeutiques responsables des thyropathies iatrogènes.

Modifications fonctionnelles de la thyroïde

Production des hormones thyroïdiennes

Le captage de l'iode qui représente la capacité de synthèse hormonale se réduit avec l'âge. La production de la thyroglobuline n'est quantitativement pas modifiée par l'âge, mais provient plutôt de l'utilisation des stocks de la lumière folliculaires que d'une synthèse. La production de thyroxine et de tri-iodothyronine par la thyroïde diminue de façon âge dépendante.

En dépit de la diminution de la production de thyroxine, ses taux plasmatiques ne sont pas modifiés par l'âge, en raison de l'augmentation des taux de TBG et de la réduction de la clairance métabolique. À l'inverse, les taux de T3 diminuent progressivement par réduction de la conversion périphérique à partir de la T4.

Il existe une réduction de la production de TSH âge-dépendante chez les sujets âgés sains, peut-être dépendante d'une hypersensibilité hypophysaire au rétrocontrôle par la T4. Le pic nocturne de TSH est moins important. Le rythme circadien est décalé d'environ de 1 h–1 h 30, avec un pic de TSH plus précoce. La réponse hypophysaire à l'injection de TRH est amoindrie. Globalement les taux plasmatiques de TSH des sujets âgés indemnes de pathologie sont significativement plus bas, avec un spectre plus large.

Il est donc observé une diminution âge-dépendante des taux de TSH et FT3, alors que la FT4 reste inchangée.

Particularités des dysfonctionnements thyroïdiens

Hyperthyroïdie

Les particularités des hyperthyroïdies des sujets âgés proviennent du caractère atypique des manifestations cliniques, de la tendance à la récurrence, et de la fréquence des formes frustes et infracliniques.

La prévalence de l'hyperthyroïdie chez les personnes âgées de plus de 60 ans serait plus élevée que dans une population jeune et atteindrait 0,5 à 3 %, avec une prédominance féminine. Elle varie d'un pays à l'autre, en fonction notamment de l'apport iodé.

Les étiologies des hyperthyroïdies ne sont pas différentes chez les sujets âgés, avec aussi une influence de l'apport iodé : quand celui-ci est important, l'hyperthyroïdie est plus souvent liée à une maladie de Basedow, alors que le goitre multinodulaire prédomine en carence iodée.

La maladie de Basedow est souvent moins sévère. En présence de nodules ou de goitre multinodulaire, l'apparition de l'hyperthyroïdie peut être favorisée par l'apport iodé ou la prise de médicaments (cytokines).

Le diagnostic dans cette population est souvent rendu difficile par la non-spécificité des signes : amaigrissement, diarrhée, troubles du rythme cardiaque, etc. La nervosité, le tremblement et la thermophobie manquent souvent. L'accroissement de l'appétit fait place habituellement à l'anorexie. En conséquence, le diagnostic est souvent posé tardivement.

La décompensation d'une insuffisance cardiaque préexistante en raison de la survenue d'une hyperthyroïdie n'est pas rare. La prévalence de l'arythmie par fibrillation auriculaire est forte : 13 à 30 % des patients âgés présentant une fibrillation auriculaire récente souffrent d'hyperthyroïdie, à l'inverse jusqu'à 25 % des patients âgés en hyperthyroïdie constituent une fibrillation auriculaire. Dans l'hyperthyroïdie infraclinique, la fibrillation auriculaire est retrouvée chez jusqu'à 12 % des patients. Le risque est majoré en cas de cardiopathie sous-jacente. La principale complication est l'événement thromboembolique.

Un amaigrissement isolé, des troubles digestifs, un état de raréfaction osseuse, un tableau d'asthénie extrême, une confusion, une dépression, des hallucinations, un état maniaque peuvent être observés, et faire errer le diagnostic.

Biologiquement le diagnostic d'hyperthyroïdie est affirmé par la valeur basse de TSH, avec FT4 élevée. La FT3 est élevée, mais parfois normale voire basse du fait des pathologies ou thérapeutiques associées. Le dosage de thyroglobuline n'a d'intérêt qu'en cas thyrotoxicose factice, également possible chez le sujet âgé. La recherche d'ARTSH et d'ATPO doit être réalisée pour orienter vers une origine auto-immune.

L'échographie avec étude de la vascularisation obtient aussi des arguments en faveur de l'étiologie et apporte des précisions sur les particularités morphologiques des goitres.

La scintigraphie est utile en cas de nodule ou de goitre multinodulaire toxiques, d'hyperthyroïdie liée à l'iode (amiodarone en particulier), enfin dans l'objectif d'un traitement radio-isotopique.

Le recours aux traitements symptomatiques de la thyrotoxicose (β -bloqueurs, calcium-bloqueurs) est possible sous réserve du risque de iatrogénie plus élevé chez ces patients. Le traitement prolongé par antithyroïdien de synthèse peut être utilisé, surtout en cas de maladie de Basedow, mais ne constitue pas une bonne approche thérapeutique des nodules et goitres multinodulaires toxiques. La chirurgie peut être proposée si l'état général du patient le permet. Elle est particulièrement indispensable en cas de suspicion de tumeur maligne.

L'iode radioactif constitue le traitement de choix des hyperthyroïdies du sujet âgé, obtient l'éradication de l'hyperthyroïdie sans les risques de la chirurgie. Cette approche thérapeutique est particulièrement précieuse en cas d'atteinte cardiaque, de traitement anticoagulant. L'efficacité de l'iode ¹³¹ n'apparaît qu'après plusieurs semaines. Une aggravation initiale de l'hyperthyroïdie est possible, parfois sévère et mal tolérée chez le sujet âgé, nécessitant une prévention et une surveillance spécifiques.

Les hyperthyroïdies par surcharge iodée sont de prise en charge particulièrement délicate chez les sujets âgés. En fonction du mécanisme de l'hyperthyroïdie, on pourra être amené à prescrire un antithyroïdien de synthèse, une corticothérapie. La chirurgie est très risquée chez les patients avec atteinte cardiaque sévère. Le faible taux de captage de l'iode rend difficile le traitement par iode radioactif que l'on a cependant envisagé de potentialiser par une injection de TSH recombinante, ce qui n'est pas sans risque. Dans les formes très sévères, les plasmaphères peuvent être évoquées mais sont d'usage tout à fait exceptionnel.

Hypothyroïdie

Les études épidémiologiques mettent en évidence une augmentation de la prévalence de l'hypothyroïdie chez les sujets de plus de 60 ans : 0,5 à 5 % en ce qui concerne l'hypothyroïdie clinique, jusqu'à 15 à 20 % si l'on considère les hypothyroïdies infracliniques. Cette prévalence s'accroît dans la population féminine, caucasienne et lorsque l'apport iodé est important. L'incidence annuelle de l'hypothyroïdie est estimée à 0,1 % par an entre 70 et 79 ans.

La maladie de Hashimoto et la thyroïdite auto-immune atrophiantes représentent les principales étiologies des hypothyroïdies du sujet âgé, avec un pic de fréquence plus tardif que la maladie de Basedow. Les autres causes d'hypothyroïdie sont représentées par les conséquences des traitements de la maladie de Basedow. Les autres hypothyroïdies iatrogènes (lithium, amiodarone, etc.), voire environnementales ne doivent pas être négligées. Les sujets âgés sont en effet particulièrement susceptibles de développer une hypothyroïdie consécutive à un apport iodé excessif. Des troubles acquis de l'organification de l'iode, la phase de récupération d'une pathologie sévère, la prise de métoprolol ou de dompéridone sont également possibles.

L'hypothyroïdie du sujet âgé est de diagnostic clinique délicat du fait de la similitude des signes d'hypothyroïdie et du vieillissement. Les manifestations sont souvent atypiques, amoindries. Les pathologies associées contribuent également à la difficulté du diagnostic clinique. Le diagnostic est souvent évoqué à l'occasion d'une hypercholestérolémie, d'une anémie macrocytaire, d'une constipation acquise ou une insuffisance cardiaque.

L'atteinte coronarienne apparaît plus fréquente en cas d'auto-immunité, observée chez jusqu'à 25 % des patients. Une insuffisance cardiaque peut apparaître ou s'aggraver, la fonction du ventricule gauche s'améliorant après substitution de l'hypothyroïdie. Une hypertension artérielle à prédominance diastolique peut se développer au cours des hypothyroïdies, ou lors du traitement des hyperthyroïdies. Des malaises, des troubles cérébelleux, un syndrome du canal carpien, ou encore des arthralgies peuvent être retrouvés. Les manifestations neuropsychiques sont fréquentes : troubles de la mémoire, syndrome dépressif ou d'allure démentielle, résolutifs sous traitement.

Les explorations biologiques sont d'une toute particulière importance en raison de la pauvreté de l'apport des signes cliniques dans le diagnostic de l'hypothyroïdie du sujet âgé. L'élévation de la TSH suffit à la reconnaissance de la maladie. Le taux de FT4 est bas ou normal, ce qui définit alors

une situation d'hypothyroïdie infraclinique. La positivité des anticorps antithyroïdiens (antithyroperoxydase plutôt qu'antithyroglobuline) oriente l'enquête étiologique, mais ne présage pas de la fonction thyroïdienne. Les anticorps vont ainsi être élevés chez environ 70 % des sujets âgés hypothyroïdiens. À l'inverse, la plupart des patients porteurs d'anticorps antithyroïdiens sont euthyroïdiens mais ont un risque élevé de développer une hypothyroïdie.

L'échographie thyroïdienne a un intérêt pour l'évaluation des goitres, et participe à la reconnaissance étiologique. Il n'y a pas d'indication à la scintigraphie thyroïdienne en cas d'hypothyroïdie par atrophie de la glande.

Du fait de la diminution de la clairance des hormones thyroïdiennes chez les sujets âgés et de la faiblesse de leur masse musculaire, le traitement substitutif des hypothyroïdies nécessite des posologies moins importantes de L-thyroxine, souvent proches de 1,3 µg/kg/jour. Ce traitement est ordinairement introduit progressivement (25 µg/j de L-thyroxine), en particulier chez les sujets âgés ou souffrant d'atteinte cardiaque. L'objectif est la normalisation de la TSH. Le traitement fait disparaître les signes d'hypothyroïdie. Il faut éviter tout surdosage. Il est nécessaire de surveiller occasionnellement la TSH et d'adapter la posologie du traitement, du fait de la grande proximité entre les doses de substitution et celles qui conduisent au surdosage.

Il n'y a pas à l'heure actuelle de consensus concernant le dépistage et le traitement des hypothyroïdies infracliniques. Il a cependant été montré dans certaines études que la normalisation du taux de TSH dans ce contexte peut être bénéfique, avec une amélioration des performances neuropsychologiques, une restauration de la fonction cardiaque, une modification du profil lipidique avec une formule moins athérogène, et enfin une disparition des éventuels signes fins d'hypothyroïdie.

Goitres et nodules

Il existe une augmentation âge-dépendante du volume et de la nodularité de la thyroïde, avec des chiffres variables en fonction de l'apport iodé et des modalités de détection utilisées (clinique, échographie). Les études histologiques autopsiques ont montré une augmentation de l'incidence des nodules de presque 1 % par année. Les études échographiques sont en faveur d'une prévalence des nodules de plus de 50 % au-delà 60 ans. Les nodules présentent comme caractéristique un degré plus fréquent d'autonomisation.

L'exploration des anomalies morphologiques thyroïdiennes ne diffère pas de celles des sujets plus jeunes. L'échographie cervicale obtient des renseignements précieux. En cas de nodule normofonctionnel de bon volume, et en l'absence d'altération des fonctions d'hémostase, la cytoponction thyroïdienne doit être effectuée. La scintigraphie a un intérêt seulement pour étudier la fonctionnalité de ces nodules.

La surveillance est souvent possible. La chirurgie est réservée aux situations où existent des symptômes compressifs, de doute concernant la bénignité du nodule. L'introduction d'un traitement par L-thyroxine à visée

freinatrice n'est pas recommandée, en raison de ses effets indésirables et de sa faible efficacité dans cette population.

Cancers

L'incidence annuelle totale des cancers thyroïdiens n'augmente pas avec l'âge mais des différences apparaissent dans leurs variétés histologiques : les cancers folliculaires présentent un pic de fréquence dans la 5^e décennie : le cancer anaplasique apparaît presque exclusivement après 65 ans ; les autres types (sarcomes, lymphomes) semblent plus fréquents dans les tranches d'âge élevées. Les cancers médullaires ne sont pas plus fréquents dans la population âgée que chez les sujets plus jeunes. Au total, les cancers peu différenciés ou indifférenciés représentent 40 à 50 % des cancers thyroïdiens du sujet âgé.

La prise en charge chirurgicale complétée par l'iode radioactif reste, comme chez les sujets jeunes, le principe thérapeutique. L'indication du traitement hormonal thyroïdien à visée freinatrice doit être pesée, en raison du risque des complications cardiaques, osseuses des fortes posologies. Dans le cas des cancers anaplasiques, le traitement repose sur l'association radiothérapie – chimiothérapie, lorsque l'état général du patient le permet.

Impact des anomalies thyroïdiennes sur le processus de vieillissement

Rôle de la fonction thyroïdienne

Les conséquences de l'hypothyroïdie sur les fonctions cognitives sont bien connues. La pseudodémence

secondaire à une hypothyroïdie est rare, mais curable. Certaines autres anomalies neuropsychologiques sont observées en cas d'hypothyroïdie infraclinique (troubles cognitifs et mnésiques), réversibles sous hormonothérapie mais inconstamment. L'hyperthyroïdie a également des conséquences principalement cardiovasculaires directes en majorant le risque de décompensation de cardiopathie préexistante. L'hypothyroïdie modifie les paramètres lipidiques vers un profil plus athérogène.

Au total, les dysfonctions thyroïdiennes peuvent aboutir à des désordres mentaux et cardiovasculaires, mais elles ne jouent pas un rôle majeur dans la plupart des pathologies associées au vieillissement.

Rôle de l'auto-immunité thyroïdienne

L'implication de l'auto-immunité thyroïdienne dans certaines pathologies associées au vieillissement a été étudiée, comme l'hypertension artérielle, l'athérosclérose et la maladie d'Alzheimer, qui sont des pathologies dans la physiopathologie desquelles des mécanismes d'auto-immunité entrent en jeu. Seule une relation entre auto-immunité thyroïdienne et maladie d'Alzheimer semble pouvoir être retrouvée de façon assez rare toutefois. On a souligné la rareté des anticorps antithyroïdiens chez les centenaires.

Conclusion

L'ensemble des modifications physiologiques et pathologiques liées à l'âge sont résumées dans le tableau 20-1.

TABLEAU 20-1

Modifications physiologiques et pathologiques liées à l'âge.		
	<i>Particularités physiologiques</i>	<i>Pathologies fréquemment rencontrées</i>
Période néonatale	Hyperthyroïdie centrale	Hypothyroïdie congénitale Expression néonatale des dysthyroïdies maternelles (Basedow)
Enfance et adolescence	Turnover des hormones élevé et diminuant avec l'âge Augmentation progressive du volume thyroïdien Sensibilité à l'environnement (sélénium, irradiation, etc.)	Faible prévalence de la carence iodée Expression marquée des troubles scolaires, de croissance Hypothyroïdie auto-immune fréquente Hyperthyroïdie souvent basedowienne Peu de nodules mais cancer à redouter
Puberté	Apparition de goitre favorisée par l'imprégnation œstrogénique	Risque élevé de rechute de maladie de Basedow Modifications de la puberté induites par la dysfonction thyroïdienne
Période d'activité génitale		Impact des dysfonctions thyroïdiennes sur la fonction reproductive
Grossesse et ménopause	Réduction de l'auto-immunité pendant la grossesse, réactivation dans le post-partum	Survenue de goitres et de nodules
Ménopause	Stagnation voire diminution du volume thyroïdien, augmentation de la nodularité	Grande prévalence des hypothyroïdies
Sénescence	Diminution de la production hormonale Augmentation de la TBG Diminution de la conversion périphérique des hormones	Présentations cliniques atypiques des dysfonctions thyroïdiennes Fréquence des nodules thyroïdiens

- BAGCHI N, BROWN TR, PARISH RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community. *Arch Intern Med.* 1990; 150 (4) : 785-7.
- BRAVERMAN LE, INGBAR SH, VAGENAKIS AG, ADAMS L, MALOOF F. Enhanced susceptibility to iodide myxedema in patients with Hashimoto's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971; 32 (4) : 515-21.
- HEGEDUS L, PERRILD H, POULSEN LR, ANDERSEN JR, HOLM B, SCHNOHR P et al., The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 56 (2) : 260-3.
- HINTZE G, WINDELER J, BAUMERT J, STEIN H, KÖBBERLING J. Thyroid volume and goitre prevalence in the elderly as determined by ultrasound and their relationships to laboratory indices. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1991; 124 (1) : 12-8.
- JAYME JJ, LADENSON PW. Subclinical thyroid dysfunction in the elderly. *Trends Endocrinol Metab.* 1994; 5 (2) : 79-86.
- SAWIN CT, GELLER A, WOLF PA, BELANGER AJ, BAKER E, BACHARACH P et al., Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med.* 1994; 331 (19) : 1249-52.
- SAWIN CT, BIGOS ST, LAND S, BACHARACH P. The aging thyroid. Relationship between elevated serum thyrotropin level and thyroid antibodies in elderly patients. *Am J Med.* 1985; 79 (5) : 591-5.
- SUNDBEC G, LUNDBERG PA, LINDSTEDT G, JAGENBURG R, EDÉN S. Incidence and prevalence of thyroid disease in elderly women : results from the longitudinal population study of elderly people in Gothenburg, Sweden. *Age Ageing.* 1991; 20 (4) : 291-8.

Principes et modalités des interventions chirurgicales pour les maladies de la thyroïde

B. Carnaille

Indications de la thyroïdectomie

La thyroïdectomie est l'intervention chirurgicale la plus pratiquée par un chirurgien spécialisé en chirurgie endocrinienne. Elle représente 80 à 85 % de son activité. C'est un exercice de dissection anatomique, précis et méticuleux, qui ne doit pas être galvaudé sous le prétexte de l'incidence des goîtres dans la population française. Elle ne doit pas devenir pour le nodule thyroïdien ce que l'hystérectomie était au fibrome de l'utérus.

Les indications de la thyroïdectomie sont actuellement bien définies et précisées dans les recommandations consensuelles de prise en charge des nodules thyroïdiens (en ligne sur le site de l'Association francophone de chirurgie endocrinienne).

Une exérèse thyroïdienne est formellement indiquée afin d'assurer le traitement radical d'un cancer thyroïdien, d'un goitre compressif, plongeant ou toxique. Elle est discutée à visée préventive lorsqu'un goitre ne présente pas les conditions précitées mais s'avère évolutif, de surveillance difficile ou en cas d'antécédents de cancers multiples ou d'échec du traitement médical. Elle est enfin justifiée à visée diagnostique en cas de goitre évolutif ou après échec de deux ponctions à visée cytologique. En revanche, elle ne l'est pas pour convenance personnelle et probablement pas pour raison esthétique où la cicatrice doit être mise en balance.

Étendue de la thyroïdectomie

L'énucléation isolée d'un nodule thyroïdien doit être bannie.

Les deux gestes les plus fréquemment réalisés sont les thyroïdectomies totales et les lobo-isthmectomies. Les avantages de la thyroïdectomie totale ou quasi totale sont le traitement radical et définitif du goitre, sans risque de récurrence, ce qui dispense de surveillance. Elle est également un préalable à la prise en charge de la plupart des cancers thyroïdiens, sauf pour les microcancers papillaires uniques et isolés, de très bon pronostic et justiciables de la seule lobo-isthmectomie. Elle est nécessaire avant

administration d'iode radioactif à visée diagnostique et thérapeutique, ainsi que pour le dépistage des métastases ultérieures. Les avantages de la lobo-isthmectomie sont l'inutilité d'une hormonothérapie substitutive (elle est parfois proposée à visée frénatrice pour éviter la récurrence), ainsi que le taux de complications postopératoires récurrentielles et surtout parathyroïdiennes (ces dernières étant alors inexistantes). En revanche, elle expose au risque de récurrence tant que les mécanismes de la goitrogénèse ne seront pas connus et qu'il n'y aura donc pas de traitement préventif. Dès lors s'imposent une surveillance prolongée et une éventuelle ré-intervention dont le taux de complications est décuplé.

Des débats animés ont opposé les partisans de la thyroïdectomie totale et ceux de la subtotalaire qui associait les avantages de la lobectomie et de la thyroïdectomie totale : exérèse large laissant un moignon suffisant pour dispenser d'hormonothérapie postopératoire avec un taux de complications diminué. En fait, avec l'amélioration des techniques chirurgicales, la thyroïdectomie subtotalaire associe essentiellement les inconvénients des deux techniques : risque de récurrence imposant une surveillance prolongée, hormonothérapie très fréquente à visée soit frénatrice soit substitutive. Mais surtout, il s'avère que dans des mains expérimentées, les taux de complications des thyroïdectomies totales et subtotalaires sont parfaitement superposables.

Si bien que pour les chirurgiens spécialisés, la thyroïdectomie totale est l'intervention qu'il convient de recommander dans l'immense majorité des pathologies thyroïdiennes, tant bénignes que malignes.

Malheureusement, les données du registre des cancers de la région Rhône-Alpes et du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) de cette région montrent que le pourcentage de thyroïdectomies totales effectivement réalisées est fonction du volume d'activité thyroïdienne du chirurgien ou de l'établissement. Le cancer thyroïdien est le seul pour lequel la Haute Autorité de Santé (HAS) n'a pas demandé de quota d'activité pour autoriser sa prise en charge chirurgicale. Des propositions sont néanmoins en discussion au Conseil national des universités de chirurgie générale et à l'Académie de chirurgie pour encadrer la chirurgie thyroïdienne : entourage d'un milieu endocrinien multidisciplinaire (endocrinologues, anatomopathologistes, biologistes, médecins nucléaires, radiologues, cytologistes, se réunissant pour

des concertations pluridisciplinaires de façon régulière), réalisation d'au moins 40 thyroïdectomies par an avec une mortalité proche de 0 % et un taux de complications permanentes inférieur à 3 %. Les taux de morbidité précoce sont en cours de définition selon des méthodes d'évaluation uniformes.

Prérequis et examens pré-opératoires

Un patient candidat à une thyroïdectomie doit bénéficier d'un bilan pré-opératoire habituel avec consultation d'anesthésie.

Il est également recommandé de doser la calcitonine sanguine à la recherche d'un éventuel carcinome médullaire de la thyroïde asymptomatique dont c'est le seul moyen de dépistage, et la calcémie à la recherche d'une hyperparathyroïdie qui s'associe à 1 % des goitres. Une laryngoscopie est souhaitable, en particulier si le patient décrit des troubles de la phonation ou de la déglutition ou en cas de ré-intervention. Elle est très utile à visée médico-légale en cas de paralysie postopératoire. Elle sera probablement obligatoire dans le cadre de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP), car un certain nombre de paralysies récurrentielles pré-opératoires sont asymptomatiques et passeront pour des complications de la chirurgie si elles n'ont pas été dépistées auparavant.

Il est également souhaitable de corriger l'hypovitaminose D très fréquente dans la population française afin de minimiser les risques d'hypocalcémie postopératoire (25(OH)-vitamine D : 100 000 unités, 3 ampoules à 2 mois d'intervalle).

La veille de l'intervention, le malade a droit à un repas normal le soir et débute un jeûne strict à partir de minuit (la prise d'eau sucrée, 6 heures avant l'intervention, permettrait une meilleure réhabilitation). Le rasage se limite à la zone opératoire, sans être extensif.

Thyroïdectomie classique

L'intervention est réalisée sous anesthésie générale avec intubation trachéale. Une anesthésie locorégionale par bloc du plexus cervical superficiel améliore considérablement la prise en charge de la douleur per- et postopératoire. Le patient est installé en décubitus dorsal, en léger proclive (30°), les bras le long du corps, le cou en extension sans qu'un billot soit toujours indispensable. Une incision cutanée de 4 à 6 cm est souvent suffisante pour une exposition optimale. Elle est réalisée 2 cm au-dessus du manubrium sternal ou éventuellement dans un pli cutané.

Le tissu cellulaire ainsi que le muscle peaucier du cou sont sectionnés jusqu'aux veines cervicales antérieures. Un lambeau cutané est réalisé vers le haut et vers le bas, en avant de ces veines (fig. 21-1) ou en arrière si elles ont été liées (fig. 21-2), passant alors au ras des muscles

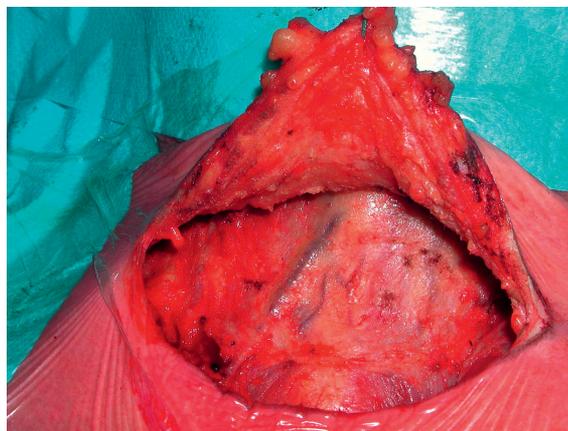


Figure 21.1. – Lambeau préveineux.

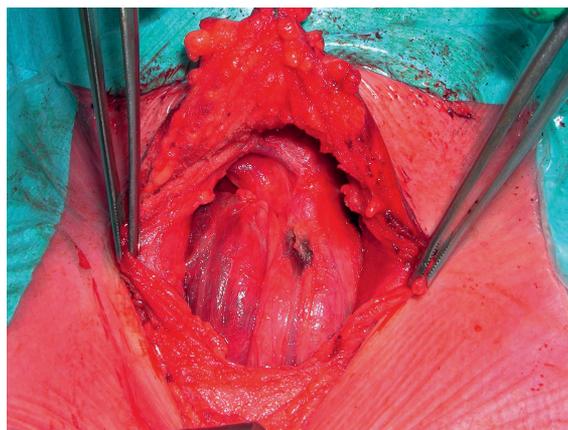


Figure 21.2. – Lambeau prémusculaire.

préthyroïdiens. La thyroïde est abordée après dissociation des muscles préthyroïdiens sur la ligne médiane, de l'os hyoïde jusqu'au manubrium sternal. Les muscles sont progressivement clivés de la face antérieure, puis de la face latérale du lobe thyroïdien, jusqu'à visualiser l'artère carotide primitive. La veine thyroïdienne moyenne est sectionnée. La dissection se poursuit au niveau du pôle supérieur : ouverture de l'espace cricothyroïdien au ras de la thyroïde pour éviter de léser le nerf laryngé supérieur (fig. 21-3), puis hémostase des branches de l'artère thyroïdienne supérieure au ras de la thyroïde. Le bord supérieur de l'isthme est alors libéré, emportant le cas échéant la pyramide de Lalouette disséquée jusqu'à son extrémité supérieure parfois au niveau de l'os hyoïde. La même préparation latérale et polaire supérieure est réalisée pour le lobe. L'hémostase des veines sous-thyroïdiennes est faite au ras du bord inférieur de l'isthme et de la trachée. L'isthme est ainsi totalement libéré. Il est sectionné, de même que les attaches médianes du ligament thyrotrachéal. Cela donne un degré de mobilité supplémentaire pour « extraire » le lobe, exposer parfaitement sa face postérieure et disséquer les éléments nobles quasiment hors du cou.

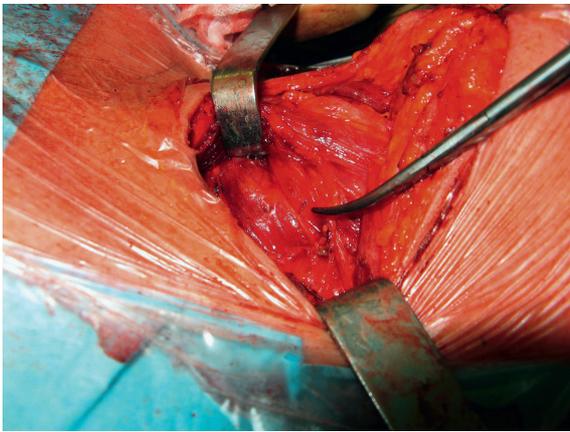


Figure 21.3. – Nerf laryngé supérieur gauche.

Les repères anatomiques sont alors recherchés : tubercule de Zuckerkandl à la partie moyenne de la face postérieure du lobe et artère thyroïdienne inférieure.

L'étape suivante est le repérage du nerf laryngé inférieur (nerf récurrent) qui chemine du défilé cervicothoracique verticalement le long de la trachée, puis en arrière du lobe thyroïdien après avoir croisé l'artère thyroïdienne inférieure, pour se terminer dans la membrane cricothyroïdienne. Il est indispensable de le visualiser pour éviter de le léser. Il est souvent palpable contre la trachée où il est aisément repéré dans le tissu graisseux plus ou moins dense, mais peu vasculaire et moins hémorragique que la face postérieure de la thyroïde. Il est disséqué à sa face antérieure, parallèlement à son trajet, de manière à créer un espace avec la face postérieure de la thyroïde (fig. 21-4). S'il est parfaitement séparé de la thyroïde, il n'est pas indispensable de le visualiser sur toute sa longueur. Il faut cependant garder en mémoire que les nerfs récurrents présentent de multiples variations anatomiques. À droite, il peut naître directement du nerf vague, à un niveau variable dans le cou, et se diriger vers la membrane cricothyroïdienne avec un trajet plus ou moins transverse (nerf laryngé inférieur non récurrent). Le tronc est souvent unique, mais parfois divisé en deux, voire plusieurs, branches à un niveau variable dans le cou. Les rapports avec l'artère thyroïdienne inférieure et ses branches constituent également des pièges pour la préservation du nerf (fig. 21-5). Enfin, avant sa terminaison apparente, il a des rapports variés avec la partie supérieure dense du ligament thyrotrachéal (ligament de Berry) qui unit la face postérieure de la thyroïde à la trachée.

La recherche des parathyroïdes débute après le repérage de l'artère thyroïdienne inférieure et du nerf récurrent. Le chirurgien doit alors parfaitement connaître l'embryologie des glandes et leur distribution anatomique. L'aire de dispersion de la parathyroïde supérieure (dérivée de la 4^e poche branchiale) est limitée à la partie moyenne et supérieure de la face postérieure du lobe thyroïdien. La parathyroïde inférieure (dérivée de la 3^e poche branchiale) est le plus souvent à proximité du thymus, dont elle partage l'origine embryologique. Son aire de dispersion se situe entre la mâchoire et la pointe du

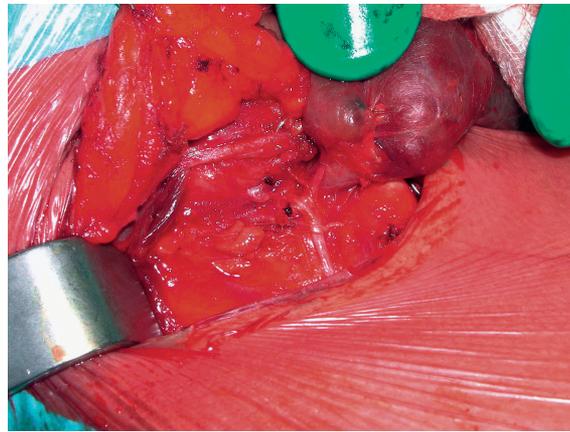


Figure 21.4. – Nerf laryngé inférieur droit disséqué.

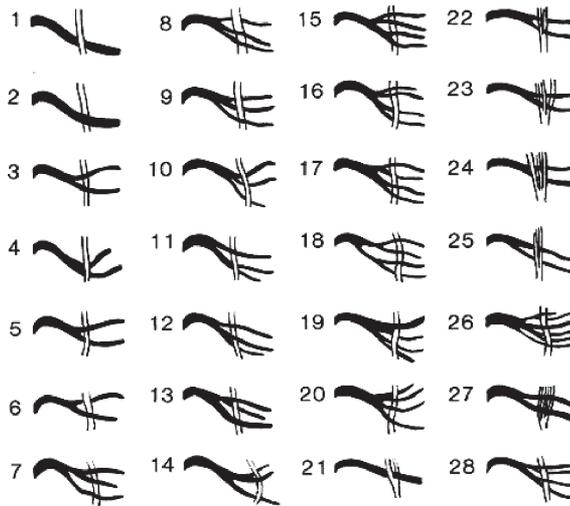


Figure 21.5. – Variétés anatomiques des rapports entre le nerf laryngé inférieur et l'artère thyroïdienne inférieure.

cœur, avec une nette prédominance au pôle inférieur de la thyroïde. Elle est située en avant du nerf récurrent, alors que la parathyroïde supérieure, ou au moins son pédicule, est située en arrière. L'exérèse thyroïdienne peut alors commencer en abaissant les parathyroïdes avec leur vascularisation par hémostases au ras de la thyroïde (fig. 21-6). Chacune d'entre elles doit être préservée comme si c'était la dernière. Lorsqu'une parathyroïde est incrustée dans la thyroïde ou qu'elle apparaît dévascularisée, elle est réimplantée dans une logette dans le muscle sterno-cléido-mastoiïdien homolatéral.

L'exérèse thyroïdienne est réalisée par hémostases à son ras. De multiples techniques sont utilisables : ligatures par fil, clips métalliques ou résorbables, électrocoagulation mono- ou bipolaire, ultracision ou fusion tissulaire. Au ras de la terminaison du nerf récurrent, les hémostases seront assurées par clips ou ligatures quasi exclusivement afin d'éviter une diffusion thermique au contact du nerf.

Dès la chute de pièce, la position proclive est supprimée. L'hémostase spontanée est vérifiée, puis après

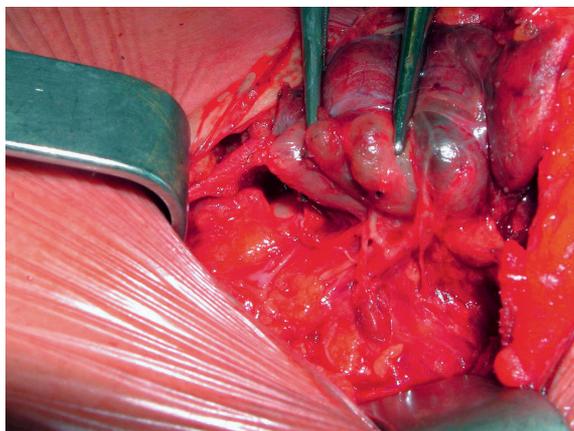


Figure 21.6. – Parathyroïde inférieure gauche avec son pédicule.

hyperpression veineuse (manœuvre de Valsalva). Elle est complétée de manière élective ou en cas de risque de lésion récurrentielle ou parathyroïdienne par des compléments hémostatiques (colle, collagène, etc.). La cervicotomie est fermée plan par plan par points séparés ou surjets de fil résorbable. La mise en place d'un drain n'est pas indispensable et ne saurait en rien remplacer une hémostase parfaite. Un drain n'a jamais empêché la survenue d'un hématome suffocant car il se bouche très rapidement en cas d'hémorragie. La peau est fermée de manière soignée par surjet intradermique (éventuellement des agrafes ou de la colle, cette dernière n'étant pas recommandable car devant être incisée en cas d'hématome suffocant).

Le patient séjourne deux heures en salle de réveil où un contrôle des cordes vocales est assuré idéalement par nasofibroscopie dès le réveil. Il est autorisé à reprendre une alimentation froide et pâteuse le soir de l'intervention pour faciliter la réhabilitation. La perfusion est enlevée après l'alimentation et le lever autorisé s'il n'a pas de malaise hypotensif. L'hormonothérapie substitutive est débutée le lendemain de l'intervention (au moins 1,5 µg/kg/j). La fonction parathyroïdienne (calcémie ± PTH) est contrôlée à J1 et J2. La sortie est autorisée 2 jours après l'intervention si la fonction parathyroïdienne est satisfaisante et la cicatrice de bonne qualité, sans signe infectieux. Le drain, s'il y en a un, est enlevé lorsqu'il donne moins de 50 ml/j.

Le risque d'hypocalcémie explique qu'une thyroïdectomie n'est pas recommandée en ambulatoire (entrée et sortie le même jour). Il est envisageable de réaliser une lobo-isthmectomie avec un séjour de moins de 24 heures (recommandation HAS).

Résultats

Résultats fonctionnels

Une lobo-isthmectomie est suffisante pour traiter un nodule toxique isolé, sporadique, laissant en place un lobe controlatéral théoriquement fonctionnel, s'il est normal.

TABLEAU 21-1

Résultats fonctionnels de la thyroïdectomie subtotale.

	Hypothyroïdie	Euthyroïdie	Hyperthyroïdie
Alimoglu [1]	10 %	66 %	34 %
Palit [2]	25,6 %	59,7 %	7,9 %
Bilosi [3]	39 %	54 %	6,8 %
Chou [4]	44 %	49 %	6,5 %

Une thyroïdectomie quasi totale, réalisée pour éviter une récurrence nodulaire ou d'hyperthyroïdie, s'accompagne inéluctablement d'une hypothyroïdie définitive habituellement facile à traiter [1, 2].

La thyroïdectomie subtotale vise à laisser un moignon fonctionnel qui dispense de traitement hormonal. Cet objectif n'est atteint qu'une fois sur deux et surtout expose au risque d'hypothyroïdie, [3, 4] (tableau 21-1).

Résultats morphologiques

La thyroïdectomie quasi totale est le traitement de choix des goîtres. Elle résout définitivement le problème des nodules et d'un éventuel hyperfonctionnement. Elle dispense de surveillance ultérieure, met à l'abri d'une récurrence et constitue le premier temps thérapeutique d'un cancer thyroïdien.

Après thyroïdectomie subtotale, le risque de récurrence nodulaire est compris entre 1,2 et 14 % [5-7].

Complications postopératoires

Mortalité

Elle est quasiment nulle, chiffrée entre 0,08 et 0,5 % [8-10], plus élevée pour les volumineux goîtres intrathoraciques [11].

Hypocalcémie

Le taux d'hypocalcémie postopératoire immédiat ou précoce est extrêmement variable dans la littérature, compris entre 4,7 et 20 % [1, 8, 10, 12-14]. Cette extrême diversité reflète la définition de l'hypocalcémie : manifestations cliniques ou baisse du taux de la calcémie. Une hypocalcémie définitive, c'est-à-dire persistant un an après l'intervention, est observée dans 0,5 à 2 % des cas [1, 8, 9, 12-16].

Paralysie récurrentielle

Une paralysie de corde vocale ou une dysphonie postopératoire précoce est constatée chez 0,5 à 5 % des patients thyroïdectomisés [1, 9, 10, 12, 13, 16-18]. Un an après l'intervention, habituellement 0,5 à 4 % des patients gardent une paralysie définitive [1, 8, 9, 12, 13, 15-17, 19, 20].

Hématomes postopératoires

Ils surviennent dans les 6 à 8 premières heures après l'intervention, chez 0,3 à 2 % des malades [1, 8-10, 12, 13, 15, 21-23].

Autres complications

D'autres complications surviennent, plus rarement, chez 0,2 à 1 % des patients : infection, fistule chyleuse, paralysie récurrentielle bilatérale [5, 8-10, 13, 16, 19].

Le taux de complications après thyroïdectomie totale n'est pas plus élevé qu'après thyroïdectomie subtotale, en particulier pour maladie de Basedow [1, 2, 5, 24-26]. En revanche, leur taux s'élève en cas de ré-intervention [18-20, 27, 28] ou en cas de goitre volumineux et/ou intrathoracique [11, 15, 19].

Cas particuliers

Maladie de Basedow

Le caractère hypervasculaire du goitre rend intéressant le remplacement du traitement par antithyroïdiens de synthèse par iodure de potassium (en gouttes ou en gélules) afin de raffermir la thyroïde, 15 jours avant l'intervention. Un dosage des hormones thyroïdiennes libres périphériques est souhaitable quelques jours avant la thyroïdectomie afin de vérifier l'absence de récurrence de l'hyperthyroïdie qui serait une contre-indication à l'anesthésie générale. En cours d'intervention, la dissection des pôles supérieurs est toujours plus difficile, car ils sont très hauts et postérieurs. L'hémostase du pédicule thyroïdien supérieur veillera à ce que tout le pôle supérieur ait été réséqué afin de ne pas exposer au risque de récurrence sur un moignon méconnu. La thyroïdectomie totale est préférable à une subtotale, car elle assure un traitement définitif au prix d'une hypothyroïdie, sans accroissement des complications postopératoires. Celles-ci ont la réputation d'être plus élevées que dans un goitre classique en raison de l'hypermétabolisme.

Goitres plongeants

L'extension médiastinale et les rapports vasculaires sont au mieux évalués par une IRM. Elle est préférable à un angioscanner qui expose au risque d'hyperthyroïdie liée à l'injection iodée. La mise en place d'une sonde œsophagienne est intéressante pour servir de repère. Une section transverse haute des muscles sous-hyoïdiens est parfois nécessaire pour faciliter la mobilisation du lobe. Il en est de même pour un trait de refend vertical médian sous l'incision cutanée, jusqu'au manubrium sternal. Une sternotomie complète ou partielle est rarement nécessaire, même pour de très volumineux goitres plongeants. Elle est indispensable pour les goitres endothoraciques qui n'ont aucune connexion avec la thyroïde cervicale et dont la vascularisation est uniquement médiastinale. Une

sternotomie doit être envisagée si, sur l'imagerie pré-opératoire, le plus grand diamètre médiastinal est supérieur à celui du défilé cervicothoracique, ce qui empêchera d'extérioriser la partie plongeante. Le volume du goitre rend souvent illusoire le repérage récurrentiel en début d'intervention, ce qui justifie l'utilisation du neuromonitorage peropératoire. La technique du toboggan est un moyen élégant de préserver le nerf. Elle consiste à disséquer très largement le pôle supérieur, en dedans, jusqu'à visualiser la terminaison du nerf récurrent dans la membrane cricothyroïdienne. Une fois le nerf repéré, un plan est défini à sa face antérieure, de haut en bas, de manière à extraire la thyroïde en laissant le nerf en place.

Goitres récidivés

La scintigraphie thyroïdienne tient une de ses dernières indications afin de définir si l'abord et l'exérèse thyroïdiens devront être uni- ou bilatéraux en fonction de l'étendue de la précédente exérèse. Les résidus visualisés en échographie ne sont pas forcément fonctionnels mais parfois cicatriciels. Un angioscanner est une alternative à la scintigraphie. Sonde œsophagienne et neuromonitorage seront très utiles lors de la dissection. La loge thyroïdienne doit être abordée en terrain vierge pour définir un plan d'exérèse avant d'entrer dans la sclérose postopératoire. Le plus simple est souvent de débiter la dissection au bord postéro-externe des muscles préthyroïdiens, sans cliver de la thyroïde, pour arriver en arrière de celle-ci jusqu'à l'œsophage.

Cancers thyroïdiens

Sonde gastrique et neuromonitorage sont là encore très utiles. La détection isotopique peropératoire après injection d'iode radioactif est peu utilisée en raison des difficultés de synchronisation et de l'utilisation d'un produit radioactif. Elle a un intérêt pour rechercher des résidus néoplasiques résiduels dans des tissus scléreux (ganglion ou tissu thyroïdien).

Curages

Ils consistent en l'exérèse du tissu cellulograisieux et ganglionnaire des compartiments central (= VI, compris entre l'os hyoïde et le manubrium sternal, entre les deux carotides) et latéral (= III, IV, ± II, ± V, entre le bord externe du pédicule jugulocarotidien et le bord postérieur du sternocléidomastoïdien, de la jonction veineuse jugulo-sous-clavière jusqu'au digastrique ou à la base du crâne). L'indication des curages reste toujours très discutée et hétérogène dans les recommandations émises par les différentes associations thyroïdiennes (European Thyroid Association, American Thyroid Association, Association francophone de chirurgie endocrinienne, etc.). Le curage curatif central et/ou latéral n'est pas discuté en cas de métastase ganglionnaire prouvée avant (échographie + ponction) ou pendant l'intervention (ganglion sentinelle ou prélèvement ganglionnaire jugulocarotidien moyen avec examen extemporané). En revanche, l'intérêt d'un curage

prophylactique n'est pas évident en dehors d'un staging du cancer. Même si les cancers papillaires et médullaires sont lymphophiles, l'exérèse ganglionnaire ne semble pas avoir d'impact sur la survie mais diminue le nombre de ré-interventions pour curage, améliorant ainsi la qualité de vie des patients. Le curage latéral prophylactique semble être un sur-traitement, ce d'autant qu'une ré-intervention n'est pas très compliquée en cas de récurrence ultérieure. Il en va tout autrement pour le curage central dont la dissection itérative est difficile et expose à un maximum de complications récurrentielles et parathyroïdiennes. De plus, il est le siège du premier relais ganglionnaire, ce qui justifie la réalisation d'un curage systématique afin d'évaluer l'envahissement ganglionnaire, très mal apprécié par les examens pré-opératoires, et d'éviter de ré-intervenir ultérieurement. Afin de diminuer le risque d'hypocalcémie par résection des deux parathyroïdes inférieures avec les thymectomies, il est possible de limiter le curage à la région prétrachéale et récurrentielle homolatérale au cancer, laissant en place le thymus controlatéral et le tissu cellulograisieux paratrachéal controlatéral (sauf en cas de cancer bilatéral). L'existence de micrométastases du compartiment latéral n'est pas une indication à un curage car le pronostic est alors celui d'un cancer sans envahissement ganglionnaire. Pour les cancers folliculaires moins lymphophiles, le risque d'envahissement ganglionnaire n'existe que si le diamètre du carcinome est supérieur à 40 mm.

La veille de l'intervention, le patient reçoit un repas gras de manière à visualiser une éventuelle plaie du canal thoracique ou de ses branches lors d'un curage latéral gauche. La sonde œsophagienne sert de repère pour l'évidement cellulograisieux paratrachéal où le nerf récurrent est squelettisé sur tout son trajet jusqu'au défilé cervicothoracique (fig. 21-7). La parathyroïde inférieure homolatérale au cancer est résequée et réimplantée, sauf si elle est à proximité du tissu néoplasique. Des discussions sont en cours avec l'Institut national du cancer pour que le neuromonitorage soit pris en charge par la Caisse primaire d'Assurance maladie lors de la chirurgie pour cancer thyroïdien.

Le curage du compartiment latéral réalise l'exérèse de tous les tissus cellulograisieux, laissant en place les

éléments nobles (nerf pneumogastrique, phrénique, spinal, plexus cervical superficiel et canal thoracique à gauche) (fig. 21-8 et 21-9).

Le taux de complications s'accroît avec l'étendue du curage. Il est à noter que dans l'expérience lilloise le taux de paralysie de corde vocale est augmenté lorsque le curage central est associé à un curage latéral. Il s'agit donc plus probablement d'une lésion vagale que récurrentielle.

Chez ces patients souvent jeunes, dont le pronostic est excellent, l'incision doit rester cosmétique. Il n'est pas indispensable de réaliser un grand abord en J ou en U. La cicatrice de thyroïdectomie est suffisante pour réaliser un curage latéral extensif. Au besoin, une seconde incision horizontale, souvent dans un pli, quelques centimètres en dessous de la branche horizontale du maxillaire inférieur, donne un accès à la partie la plus haute du curage latéral (fig. 21-10).



Figure 21.8. – Curage latéral droit.

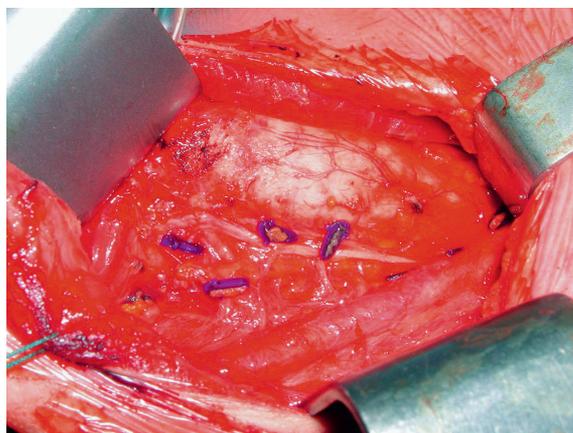


Figure 21.7. – Curage récurrentiel et paratrachéal droit.

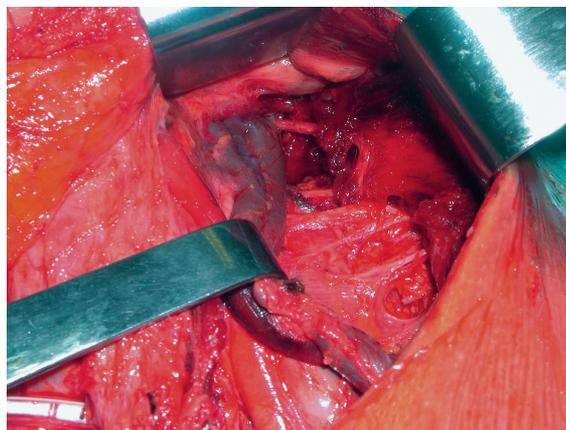


Figure 21.9. – Curage latéral gauche.



Figure 21.10. – Double incision pour curage.

Le lendemain d'un curage jugulocarotidien gauche, le patient reçoit à nouveau un repas gras à la recherche d'une éventuelle fistule chyleuse méconnue en peropératoire. Le cas échéant, elle sera traitée par compression du creux sus-claviculaire et régime adéquat (triglycérides à chaînes moyennes).

Interventions mini-invasives

Les progrès de l'anesthésie et de la chirurgie ont apporté de multiples améliorations pour rendre la thyroïdectomie moins agressive.

La réalisation sous anesthésie locale ou locorégionale, éventuellement associée à une hypnosédation, est compatible avec un geste effectué au cours d'une hospitalisation de moins de 24 heures. L'incision tend à être de plus en plus petite [29], voire quasi inexistante en utilisant la vidéo-cervicoscopie. Diverses techniques ont été utilisées, soit vidéo-assistées, soit totalement vidéo-endoscopiques avec ou sans insufflation de gaz [30-33].

Une thyroïdectomie sans cicatrice cervicale est possible en utilisant des instruments de vidéo-endoscopie introduits à distance du cou par voie axillaire ou préthoracique [34-37]. Des thyroïdectomies vidéo-assistées ont été réalisées sous anesthésie locale [38], ainsi que par vidéo-endoscopie assistée par robot où le chirurgien manipule les instruments à distance du malade avec une qualité d'image accrue par la vision 3D.

Conclusion

La chirurgie thyroïdienne entre dans une nouvelle ère où les indications opératoires ont été bien définies. Elle est au mieux réalisée par un chirurgien expérimenté qui devra se soumettre à une évaluation de ses pratiques professionnelles, tant pour l'étendue de l'exérèse que pour la qualité de ses résultats selon des critères qui restent à définir.

RÉFÉRENCES

- ALIMOGLU O, AKDAG M, SAHIN M, KORKUT C, OKAN I, KURTULMUS N. Comparison of surgical techniques for treatment of benign toxic multinodular goiter. *World J Surg.* 2005; 29 : 921-4.
- PALIT TK, MILLER CC, MILTENBURG DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease : a meta-analysis. *J Surg Res.* 2000; 90 : 161-5.
- BILOSI M, BINQUET C, GOUDET P, LALANNE-MISTRH ML, BRUN JM, COUGARD P. La thyroïdectomie bilatérale de réduction reste-t-elle indiquée dans la maladie de Basedow? *Ann Chir.* 2002; 127 : 115-20.
- CHOU FF, WANG PW, HUANG SC. Results of subtotal thyroidectomy for Graves' disease. *Thyroid.* 1999; 9 : 253-7.
- OZBAS S, KOCAK S, AYDINTUG S, CAKMAK A, DEMIRKIRAN MA, WISHART GC. Comparison of the complications of subtotal, near total and total thyroidectomy in the surgical management of multinodular goitre. *Endocr J.* 2005; 52 : 199-205.
- PAPPALARDO G, GUADALAXARA A, FRATTAROLI FM, ILLOMEI G, FALASCHI P. Total compared with subtotal thyroidectomy in benign nodular disease : personal series and review of published reports. *Eur J Surg.* 1998; 164 : 501-6.
- LA GAMMA A, LETOQUART JP, KUNIN N, CHAPERON J, MAMBRINI A. Facteurs prédictifs de récurrence nodulaire après thyroïdectomie pour goitre. *J Chir (Paris).* 1994; 131 : 66-72.
- IGNJATOVIC M, CUK V, OZEGOVIC A, CEROVIC S, KOSTIC Z, ROMIC P. Early complications in surgical treatment of thyroid diseases : analysis of 2100 patients. *Acta Chir Iugosl.* 2003; 50 : 155-75.
- BERGAMASCHI R, BECOUARN G, RONCERAY J, ARNAUD JP. Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg.* 1998; 176 : 71-5.
- BHATTACHARYYA N, FRIED MP. Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 128 : 389-92.
- SANCHO JJ, KRAIMPS JL, SANCHEZ-BLANCO JM, LARRAD A, RODRIGUEZ JM, GIL P, et al. Increased mortality and morbidity associated with thyroidectomy for intrathoracic goiters reaching the carina tracheae. *Arch Surg.* 2006; 141 : 82-5.

- 12 ROSATO L, AVENIA N, BERNANTE P, DE PALMA M, GULINO G, NASI PG, et al. Complications of thyroid surgery : analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg.* 2004; 28 : 271-6.
- 13 ZAMBUDIO AR, RODRIGUEZ J, RIQUELME J, SORIA T, CANTERAS M, PARRILLA P. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. *Ann Surg.* 2004; 240 : 18-25.
- 14 PATTOU F, COMBEMALE F, FABRE S, CARNAILLE B, DECOULX M, WEMEAU JL, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery : incidence and prediction of outcome. *World J Surg.* 1998; 22 : 718-24.
- 15 CALO PG, TATTI A, FARRIS S, PIGA G, MALLOCI A, NICOLOSI A. Substernal goiter : personal experience. *Ann Ital Chir.* 2005; 76 : 331-5.
- 16 SPANKNEBEL K, CHABOT JA, DIGIORGI M, CHEUNG K, CURTY J, ALLENDORF J, LOGERFO P. Thyroidectomy using monitored local or conventional general anesthesia : an analysis of outpatient surgery, outcome and cost in 1,194 consecutive cases. *World J Surg.* 2006; 30 : 813-24.
- 17 WANG LF, LEE KW, KUO WR, WU CW, LU SP, CHIANG FY. The efficacy of intraoperative corticosteroids in recurrent laryngeal nerve palsy after thyroid surgery. *World J Surg.* 2006; 30 : 299-303.
- 18 TRESALLET C, CHIGOT JP, MENEGAUX F. Comment prévenir la morbidité récurrentielle en chirurgie thyroïdienne? *Ann Chir.* 2006; 131 : 149-53.
- 19 WILSON DB, STAREN ED, PRINZ RA. Thyroid reoperations : indications and risks. *Am Surg.* 1998; 64 : 674-8; discussion : 678-9.
- 20 CHAO TC, JENG LB, LIN JD, CHEN MF. Reoperative thyroid surgery. *World J Surg.* 1997; 21 : 644-7.
- 21 ABBAS G, DUBNER S, HELLER KS. Re-operation for bleeding after thyroidectomy and parathyroidectomy. *Head Neck.* 2001; 23 : 544-6.
- 22 BURKEY SH, VAN HEERDEN JA, THOMPSON GB, GRANT CS, SCHLECK CD, FARLEY DR. Reexploration for symptomatic hematomas after cervical exploration. *Surgery.* 2001; 130 : 914-20.
- 23 PALESTINI N, TULLETTI V, CESTINO L, DURANDO R, FREDDI M, SISTI G, ROBECCHI A. Post-thyroidectomy cervical hematoma. *Minerva Chir.* 2005; 60 : 37-46.
- 24 LAL G, ITUARTE P, KEBEBEW E, SIPERSTEIN A, DUH QY, CLARK OH. Should total thyroidectomy become the preferred procedure for surgical management of Graves' disease? *Thyroid.* 2005; 15 : 569-74.
- 25 BARAKATE MS, AGARWAL G, REEVE TS, BARRACLOUGH B, ROBINSON B, DELBRIDGE LW. Total thyroidectomy is now the preferred option for the surgical management of Graves' disease. *ANZ J Surg.* 2002; 72 : 321-4.
- 26 MICCOLI P, VITTI P, RAGO T, IACCONI P, BARTALENA L, BOGAZZI F, et al. Surgical treatment of Graves' disease : subtotal or total thyroidectomy? *Surgery.* 1996; 120 : 1020-4; discussion : 1024-5.
- 27 GIBELIN H, SIERRA M, MOTHES D, INGRAND P, LEVILLAIN P, JONES C, et al. Risk factors for recurrent nodular goiter after thyroidectomy for benign disease : case-control study of 244 patients. *World J Surg.* 2004; 28 : 1079-82.
- 28 THOMUSCH O, MACHENS A, SEKULLA C, UKKAT J, LIPPERT H, GASTINGER I, DRALLE H. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery : prospective multicenter study in Germany. *World J Surg.* 2000; 24 : 1335-41.
- 29 BRUNAUD L, AYAV A, BRESLER L, BOISSEL P. Mini-incisions pour thyroidectomies et parathyroidectomies. *Ann Chir.* 2006; 131 : 62-7.
- 30 PALAZZO FF, SEBAG F, HENRY JF. Endocrine surgical technique : endoscopic thyroidectomy via the lateral approach. *Surg Endosc.* 2006; 20 : 339-42.
- 31 COUGARD P, OSMAN L, ESQUIS P, OGNIS P. Endoscopic thyroidectomy. A preliminary report including 40 patients. *Ann Chir.* 2005; 130 : 81-5.
- 32 BERTI P, MATERAZZI G, GALLERI D, DONATINI G, MINUTO M, MICCOLI P. Video-assisted thyroidectomy for Graves' disease : report of a preliminary experience. *Surg Endosc.* 2004; 18 : 1208-10.
- 33 MAEDA S, UGA T, HAYASHIDA N, ISHIGAKI K, FURUI J, KANEMATSU T. Video-assisted subtotal or near-total thyroidectomy for Graves' disease. *Br J Surg.* 2006; 93 : 61-6.
- 34 IKEDA Y, TAKAMI H, SASAKI Y, TAKAYAMA J, NIIMI M, KAN S. Clinical benefits in endoscopic thyroidectomy by the axillary approach. *J Am Coll Surg.* 2003; 196 : 189-95.
- 35 CHANTAWIBUL S, LOKECHAREONLARP S, POKAWATANA C. Total video endoscopic thyroidectomy by an axillary approach. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2003; 13 : 295-9.
- 36 OHGAMI M, ISHII S, ARISAWA Y, OHMORI T, NOGA K, FURUKAWA T, KITAJIMA M. Scarless endoscopic thyroidectomy : breast approach for better cosmesis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2000; 10 : 1-4.
- 37 KATAOKA H, KITANO H, TAKEUCHI E, FUJIMURA M. Total video endoscopic thyroidectomy via the anterior chest approach using the cervical region-lifting method. *Biomed Pharmacother.* 2002; 56 (Suppl. 1) : 68s-71s.
- 38 LOMBARDI CP, RAFFAELLI M, MODESTI C, BOSCHERINI M, BELLANTONE R. Video-assisted thyroidectomy under local anesthesia. *Am J Surg.* 2004; 187 : 515-8.

Index

A

Acide rétinoïque, 164
Acropachye, 91, 96
Adénome, 127
– thyrotrope, 17, 107, 121
– toxique, 127, 138
– trabéculaire hyalinisant de Carney, 44
Agénésie thyroïdienne, 32
Alcoolisation, 22, 59
Allaitement, 38, 95, 133, 135, 138, 140
Amiodarone, 16, 39, 99, 100, 107, 109, 112, 146, 149, 155, 162, 163
Antiantigène carcino-embryonnaire, 35, 80, 82
Anticorps, 57, 58, 60, 87, 115, 116, 117, 120, 127
– anti-NIS, 15, 142
– antirécepteur de la thyrotropine, 15, 99, 108, 124, 126, 133, 134, 137, 138, 140
– antiT4, antiT3 anticorps antiNIS, 15
– antithyroglobuline, 15, 76, 86, 108, 110
– antithyroglobuline et antithyroperoxydase, 133
– antithyroïdiens, 132, 115, 117, 127
– antithyroperoxydase, 15, 56, 85, 86, 108, 110, 113
– bloquants, 124, 134, 151
– thyrostimulants, 119
– hétérophiles, 13
– monoclonaux, 82
Antithyroïdiens de synthèse, 37, 94, 109, 124, 126, 127, 137, 147, 150, 164, 175
Autorégulation thyroïdienne, 7

C

Calcitonine, 3, 5, 18, 57, 59, 66, 79, 81
Cancer(s)
– à cellules hautes, 73
– anaplasiques, 24, 45, 49, 73, 77, 117, 128, 177
– d'architecture solide, 73
– différenciés, 16, 17, 18
– folliculaires, 73, 82, 83, 177
– insulaires, 73
– médullaires, 16, 18, 45, 49, 50, 79, 82, 83
– microcancers, 49, 50, 55, 72
– oncocytaire, 73
– papillaires, 44, 49, 50, 72, 128, 152, 172
– peu différenciés, 73
– sclérosants diffus, 24, 73
– trabéculaires, 73
– vésiculaires, 49, 73
Cardiothyroïse, 90
Carence iodée, 110, 123, 133, 135, 171
Cellules
– folliculaires, 3, 5, 44
– oxyphiles, 44
– para folliculaires, 5
Chimio-embolisation, 83
Chimiothérapie, 79
Choriocarcinomes placentaires, 136
Cimentoplastie, 82
Coma myxœdémateux, 106

Crétinisme goitreux, 123
Cytokines, 150, 156, 158, 162
Cytoponction, 21, 41, 58

D

Décompression orbitaire, 96
Dépistage, 15, 16, 103, 171
– de l'hypothyroïdie congénitale, 125
– de l'hypothyroïdie de l'adulte, 107
Désiodase
– de type 1, 8, 149
– de type 2, 8
– de type 3, 8, 132, 172
Désiodases, 64, 110, 111, 125
DMSA, 35
Dopamine, 10, 124, 164
Dyshormonémies des affections non thyroïdiennes, 155

E

Échographie, 19, 57, 65, 77, 78, 81, 85, 86, 100, 108, 110, 126, 143, 146, 176
Ectopie thyroïdienne, 32
Effet Wolff-Chaikoff, 7, 10, 141, 162
Élastographie, 57
Embolisation, 83
États de résistance
– à la TSH, 110, 116
– aux hormones thyroïdiennes, 101
Etude immunocytochimique
– calcitonine, 46
– cytokératine, 46
– parathormone, 46
– thyroglobuline, 46
– TTF1, 46

F

³⁸F-fluoro-deoxyglucose, 34
Facteurs de transcription
– HEX, 3
– PAX8, 124, 125
– TTF1, 3, 124, 125
– TTF2, 3, 124, 125
Follicule thyroïdien, 5

G

Gallium 67, 38
Goitre, 16, 49, 55, 63, 74, 99, 100, 117, 124, 125, 126, 127, 128, 152, 176
– basedowifié, 99
– fœtal, 124
– multinodulaire, 23, 27, 28, 55, 63, 66
– multinodulaire toxique, 27, 99, 138
– nodulaire, 72
– ovarien toxique, 101, 102
– par troubles de l'hormonogénèse, 124
– plongeant, 66
– simple, 23, 63, 135, 138
– simples, 127

- Goitrine, 64
 Greffes de moelle osseuse, 152
 Grossesse, 8, 14, 16, 38, 60, 95, 111, 123, 124, 131, 117, 123, 173
- H**
 HCG, 14, 16
 Hématocèle, 22, 56, 59, 66
 Hépatopathies, 159
 Hormones thyroïdiennes, 8, 9
 Hormonogénèse, 126
 Hormonothérapie
 – frénatrice, 59
 – substitutive, 111
Hyperemesis gravidarum, 136
 Hyperthyroïdie, 16, 50, 66, 89, 135, 136, 158
 – du post-partum, 133, 135
 – fœtale, 124, 133, 135, 137, 138
 – fruste, 150
 – gestationnelle familiale, 101, 136
 – gestationnelle transitoire, 101, 135, 136
 – gravidique, 135
 – infraclinique, 116, 119
 – liée aux surcharges iodées, 143
 – liée au syndrome de McCune-Albright, 101
 – maternelle, 135
 – néonatale, 124, 126, 137
 – non auto-immune familiale, 101, 136
 Hypoparathyroïdie, 75, 82, 95
 Hypothyroïdie, 16, 50, 68, 83, 95, 103, 107, 110, 123, 124, 126
 – congénitale, 109, 110, 124
 – d'origine centrale, 110
 – d'origine hypothalamo-hypophysaire, 126
 – d'origine iatrogène, 108
 – fœtale, 123, 124, 131, 133–138
 – fruste, 104, 106, 123, 133, 134, 135
 – induite par l'iode, 142
 – infraclinique, 106, 116
 – néonatale, 134
 – par anticorps bloquants, 108
 – primitivement thyroïdienne, 103, 106, 107
 – TSH, 103, 106, 134
- I**
 Image par résonance magnétique nucléaire (IRM), 58, 67, 78, 81
 Immunocytochimie, 58
 Inhibiteurs de tyrosine-kinase, 83
 Insuffisance rénale, 159
 Interféron, 16, 100, 109, 150
 Iode, 8, 9, 10, 64, 71, 123, 124, 125, 141, 171
 – allergie à l'iode, 37
 – saturation iodée, 37
 Iode 123, 34
 Iode 124, 34
 Iode 131, 33, 38, 175
 Iodohexadécanal, 64
 Iodolactone, 64
 Iodotyrosines
 – di-iodotyrosine, 7
 – monoiodotyrosine, 7
- K**
 Kystes, 59
- L**
 Leptine, 160
 Lévothyroxine, 76, 111, 117, 126, 172
 Liothyronine, 111
 Lithium, 16, 65, 100, 109, 112, 134, 147, 151, 162, 165
 Lymphome, 24, 73, 79, 177
- M**
 Maladie de Basedow
 – de l'adulte, 24, 26, 59, 89, 119, 124, 126, 127, 135, 136, 140, 151, 152, 172, 173, 175
 – de l'enfant, 127
 – maternelle, 123, 124, 126
 Maladie de Cowden, 71
 Maladie de Leclère, 101
 Maladie de Rodien, 101, 136
 Manœuvre de Pemberton, 66
 Métastases, 75, 81, 82, 101
 MIBI, 34
 Microcancer (*Voir* Cancer(s))
 Microchimérisme fœtal, 173
 Mômes hydatiformes, 101
 Mutation
 – activatrice du récepteur, 172
 – de BRAF, 46
 – de la sous-unité alpha, 99, 101, 127
 – de MCT8, 102, 126, 172
 – du récepteur de TSH, 116
 – de TR β , 172
 – du récepteur de la TSH, 99, 101, 116, 172
 Myxœdème, 27, 103
 Myxœdème pré tibial, 92
- N**
 Nerf laryngé
 – récurrent, 5, 80
 – supérieur, 4, 5, 80
 Nodule, 16, 19, 20, 28, 55, 60, 79, 119, 170, 172, 174
 – cytoponction, 138
 – hyperfonctionnels, 119
 – liquidiens, 20
 – nodulaire, 74
 – occultes, 60, 61
 – solide, 20, 22, 56
 – toxique, 27, 99
- O**
 Obésité, 160
 Orbitopathie basedowienne, 90
- P**
 Polyendocrinopathie auto-immune
 – de type 1, 107
 – de type 2, 107
 Paralysie récurrentielle, 75, 95
 Pendrine, 6, 7
 Perchlorate, 35, 143, 147, 150, 162
 Péricardite myxœdémateuse, 104
 Polluants, 165
 Protéines vectrices, 14
 Pseudoparalysie périodique thyrotoxique, 89
- R**
 Radiofréquence, 83

- Radio-iode, 99
 Radioprotection, 38
 Radiothérapie, 82, 96, 109, 152
 – cervicale, 79
 – externe, 109, 152
 – orbitaire, 96
 Réarrangements, 46
 – de RAS, 46
 – PAX8/PPAR, 46
 – RET/PTC3, 152
 Récepteur de la TSH, 14
 Récidive, 81, 82
 Résistance aux hormones thyroïdiennes, 9, 17, 124, 126, 127
 Résorcine, 65
- S**
 Samarium, 82
 Scintigraphie, 31, 37, 66, 81, 85, 86, 93, 99, 100, 108, 111, 126, 142, 145
 – à l'123I, 93
 – MIBI, 58
 – technétium, 94
 – thallium, 58
 Sélénium, 64
 Somatostatine, 10
 Strontium, 82
 Strumite, 66
 Surcharge iodée, 99, 109, 124, 142
 Symporteur de l'iode, 67
 Syndrome de Bamforth Lazarus, 3
 Syndrome de basse T3, 155
 Syndrome de McCune-Albright, 101, 127, 170
 Syndrome de Pendred, 7, 126, 172
 Syndrome néphrotique, 159
 Syndrome de Turner, 128
- T**
 T3 (Tri-iodothyronine), 3, 5, 14, 16, 93, 131, 132
 T4 (Tétra-iodothyronine), 5, 13, 14, 93
 Tabagisme, 64, 91
 TBG, 155, 159, 162
 Tchernobyl, 33, 37
 Technétium 99m, 34, 37
 Test de chasse des iodures par le perchlorate, 33, 143
 Test de stimulation par la TRH, 17
 Thallium 201, 36, 39
 Thérapeutiques moléculaires ciblées, 83, 109
 Thiocyanate, 64
 Thyroglobuline, 3, 8, 14, 17, 57, 76, 77, 81, 101, 110, 132
 Thyroïdectomie, 59, 68, 74, 80, 95, 96, 99, 116, 124, 147, 179
 Thyroïdite
 – aiguë, 24, 85
 – atrophique, 27, 87, 107, 142, 176
 – auto-immune asymptomatique, 87, 108, 142
 – de Hashimoto, 25, 26, 27, 60, 86, 108, 110, 116, 142
 – du post-partum, 28, 108, 132–136, 139, 140, 142, 173
 – fibreuse de Riedel, 25, 87, 109
 – iodée, 99, 100, 143, 150
 – lymphocytaire chronique, 25, 44, 56, 60, 107, 151
 – lymphocytaire de l'enfant et de l'adolescent, 28, 60, 86, 108, 116, 172, 173
 – silencieuse, 87, 100, 116
 – subaiguë de De Quervain, 25, 27, 85, 100, 108, 116, 143
 Thyronamines, 10
 Thyroperoxydase, 7, 14, 141
 Thyropathies iatrogènes
 – iodo-induites, 28, 141, 147, 149
 – liées à l'interféron, 28, 100, 150
 – liées au lithium, 28, 100, 151
 Thyrotoxicose factice, 101
 Thyroxin Binding Globulin (TBG), 8
 Tiratricol, 111
 Tomodensitométrie, 58, 67
 Tomographie à émission de positrons (TEP), 58, 73, 81
 – FDG, 61, 78, 81
 – F DOPA, 81
 Traitement par radio-iode, 68, 75, 95, 109, 131, 152
 Transporteurs
 – MCT8, 8
 – MCT10, 8
 – OATP1, 8
 Transport transmembranaire, 8
 Transthyrétine, 8
 TRH, 10
 Trisomie 21, 126, 128
 Troubles de l'hormonogénèse, 32, 124, 127
 TSH, 10, 13, 16, 64, 65, 76, 93, 103, 112, 115, 116, 120, 126, 128, 132, 158, 171, 174, 175
 TSH recombinante, 38, 75, 147
 Tumeurs, 44
 – folliculaires, 44
 – folliculaires à cellules oxyphiles, 44
 Tumeurs placentaires, 101, 136
- V**
 Vieillesse, 14