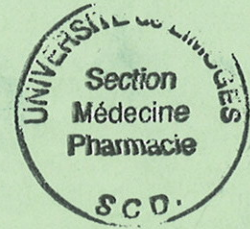


UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE



ANNÉE 2008

THÈSE N° 3316 /1

LA MALADIE DE HASHIMOTO

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 19 Mai 2008 à Limoges

Par

Mélanie RAMOS JORGE

Née le 6 Mai 1984 à Périgueux

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Monsieur J. BUXERAUD, Professeur des Universités.....Président

Madame J. MOREAU, Maître de Conférences.....Directeur

Monsieur J.-L. BENEYTOU, Professeur des Universités.....Juge

Monsieur J.-P. PROVOST, Pharmacien.....Juge

Mdame M.-P. TEISSIER, Professeur des Universités.....Juge

À mes parents et à toutes celles et ceux que j'aime...

REMERCIEMENTS

Je remercie Monsieur le Professeur Jacques Buxeraud d'avoir accepté de juger mon travail, de participer à ce jury et de le présider.

Je remercie Monsieur le Professeur Jean-Louis Beneytout d'avoir accepté d'être membre du jury et de juger mon travail.

Je remercie Madame Jeanne Moreau. Je vous prie d'accepter toute ma reconnaissance pour votre aide dans l'élaboration de ma thèse et le temps que vous m'avez consacré. Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité.

Je remercie Monsieur Jean-Paul Provost : merci de m'avoir aussi bien accueillie au sein de votre équipe officinale, de m'avoir si bien appris, au cours de ces quatre dernières années, ce beau métier.

Je remercie Madame le Professeur Marie-Pierre Teissier de m'avoir permis d'étudier un cas concret de thyroïdite de Hashimoto. Merci du temps que vous m'avez consacré et de l'aide que vous m'avez apportée, toujours avec le sourire.

Je remercie mes parents, ainsi que mes sœurs pour leur soutien tout au long de mes études. Merci d'avoir si bien pris soin de moi dans les moments les plus difficiles. Qu'ils soient assurés de mon affection et de ma reconnaissance.

Je remercie mes sœurs et mes beaux-frères pour les merveilleux cadeaux de la nature qu'ils m'offrent pour la fin de mes études.

Je remercie Fabien, à qui je tiens énormément, de m'avoir soutenue et supportée pendant toutes ces années de faculté, de m'avoir encouragée tout au long de la réalisation de ma thèse, de m'avoir fait voyager !

Je remercie la petite famille Soulier pour leur soutien et leur accueil pendant les périodes d'examens mais aussi pendant ces six années d'études.

Je remercie Carole, Géraldine, Maëlys, Thibault et tous mes amis à qui je tiens énormément, de m'avoir permis de toujours pouvoir compter sur eux.

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTÉ

Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur CHULIA Dominique

Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALÉNIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THÉRAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACIE GALÉNIQUE

DELAGE Christiane

CHIMIE GÉNÉRALE - CHIMIE MINÉRALE

DESMOULIÈRE Alexis

PHYSIOLOGIE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIÈNE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

LOUDARD Nicole

PHARMACODYNAMIE

ROGEZ Sylvie

BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE - BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE - MATHÉMATIQUES - INFORMATIQUE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
DELEBASSÉE Sylvie	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE - BROMATOLOGIE
FAGNÈRE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE - CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE (en disponibilité)
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALÉNIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHÉMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE - CHIMIE MINÉRALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHÉMATIQUES - INFORMATIQUE
	PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALÉNIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHÉMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIÉ

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
----------------------	---------

ATER À MI-TEMPS

GIRY Karine

SCE Mme le Prof. CHULIA

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac : Anticorps
ACTH : AdrénoCorticoTropic Hormone
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AMP : Adénosine MonoPhosphate
ARN : Acide RiboNucléique
ARNm : Acide RiboNucléique messenger
ATP : Adénosine TriPhosphate
BHCG : Bétâ Hormone Chorionique Gonadotrophine
Cl⁻ : ion Chlorure
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPK : Créatine PhosphoKinase
DIT : DiIodoThyrosine
Eu : Europium
Fc : Fragment constant
H₂O₂ : Peroxyde d'Hydrogène
HDL : High Density Lipoprotein
HLA : Human Leukocyte Antigen
HT : Hormone Thyroïdienne
I : Iode
I⁻ : ion Iodure
Ig : Immunoglobuline
IL : InterLeukine
IMC : Indice de Masse Corporelle
INF : Interféron
IRM : Imagerie à Résonance Magnétique

IRMA : ImmunoRadioMetric Assay
LB : Lymphocyte B
LDL : Low Density Lipoprotein
LES : Lupus Erythémateux Systémique
LT : Lymphocyte T
L-T3 : Lévygyre T3
L-T4 : Lévygyre T4
MAI : Maladie Auto-Immune
MIT : MonoIodoThyrosine
MTAI : Maladie Thyroïdienne Auto-Immune
Na : sodium
NIS : Na - I - Symporter
PR : Polyarthrite Rhumatoïde
PTI : Purpura Thrombopénique Idiopathique
RAA : Rhumatisme Articulaire Aigu
RIA : RadioImmunoAssay
rT3 : reverse T3
R-TSH : Récepteur TSH
SEP : Sclérose En Plaque
SHBG : Sex Hormone Binding Globulin
SUVIMAX : SUPplémentation en VITamines et Minéraux AntioXydants
T2 : diiodoThyronine
T3 : TriiodoThyronine
T4 : Thyroxine ou TétraiodoThyronine
T3L : T3 Libre
T4L : T4 Libre
TBIAb : Thyrotropin Binding Inhibitory Antibody
TBII : Thyrotropin Binding Inhibitory Immunoglobulins

TBG : Thyroxin Binding Globulin
TBPA : Thyroxin Binding PreAlbumin
Tc : Technetium
TCAI : Thyroïdite Chronique Auto-Immune
TCL : Thyroïdite Chronique Lymphocytaire
TCR : T Cell Receptor
TeBG : Testostérone Binding Globulin
TETRAC : ACide 3,5,3',5' TETRAiodothyroacétique
Tg : Thyroglobuline
TGBI : Thyroid Growth Blocking Immunoglobulins
TGF : Transforming Growth Factor
TGI : Thyroid Growth Immunoglobulins
TLC : Thyroïdite Lymphocytaire Chronique
TNF : Tumor Necrosis Factor
TPO : ThyroPerOxydase
TRH : Thyroid Releasing Hormone
TRIAC : ACide 3,5,3' TRIiodothyroaétique
TSAb : Thyroid Stimulating Antibody
TSBAb : Thyroid Stimulating Blocking Antibody
TSH : Thyroid Stimulating Hormone
TSI : Thyroid Stimulating Immunoglobulins
VGM : Volume Globulaire Moyen
VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine

PLAN

INTRODUCTION

I. PHYSIOLOGIE DE LA THYROÏDE

A. Embryologie et anatomie

B. Histologie

C. Physiologie

II. PHYSIOPATHOLOGIE : HYPOTHYROÏDIE DE L'ADULTE ET LA THYROÏDITE DE HASHIMOTO

A. Historique et épidémiologie

B. La thyroïdite chronique de Hashimoto, archétype de l'hypothyroïdie

C. Particularités de la maladie de Hashimoto

D. Bases auto-immunes de la maladie

E. Antigènes thyroïdiens et autoanticorps

F. Predisposition génétique des MTAI

G. Diagnostic

H. Classification

I. Relations Hashimoto-Basedow

J. Traitement et évolution

III. ETUDE D'UN CAS CLINIQUE

A. Arbre généalogique de mademoiselle X

B. Histoire de mademoiselle X

C. Analyse du cas de mademoiselle X

D. Hypothyroïdie et grossesse

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES FIGURES

TABLES DES TABLEAUX

SERMENT DE GALIEN

INTRODUCTION

La maladie de Hashimoto est l'une des causes les plus fréquentes de l'augmentation du volume de la thyroïde, autrement dit des goitres évoluant généralement vers une hypothyroïdie. Le mérite du Docteur Hakaru Hashimoto est d'avoir trouvé les caractères communs de ces goitres lors de l'étude au microscope : il s'agit d'une thyroïdite lymphocytaire chronique, c'est-à-dire d'une inflammation dans laquelle les lymphocytes sont nombreux. Le développement de cette maladie fait entrer en jeu les substances synthétisées par les lymphocytes. Il s'agit d'anticorps qui sont potentiellement toxiques pour la glande thyroïde. Sous l'effet conjugué de l'œdème lié à l'inflammation et de la difficulté des cellules thyroïdiennes, qui souffrent de cette affection, à produire une quantité suffisante d'hormones thyroïdiennes, la glande augmente de volume et, par définition, devient goitreuse, alors que s'installe progressivement une hypothyroïdie. C'est en reconnaissance du travail effectué par monsieur Hashimoto, que la maladie qu'il a ainsi individualisée, porte son nom.

I. PHYSIOLOGIE DE LA THYROÏDE

A. Embryologie et anatomie

Organe en forme de papillon, la thyroïde est une glande endocrine située dans la partie antérieure du cou, juste en dessous de la pomme d'Adam à l'endroit où se ferme le col d'une chemise et où se positionne le nœud de cravate. (1, 2) (Fig. 1)

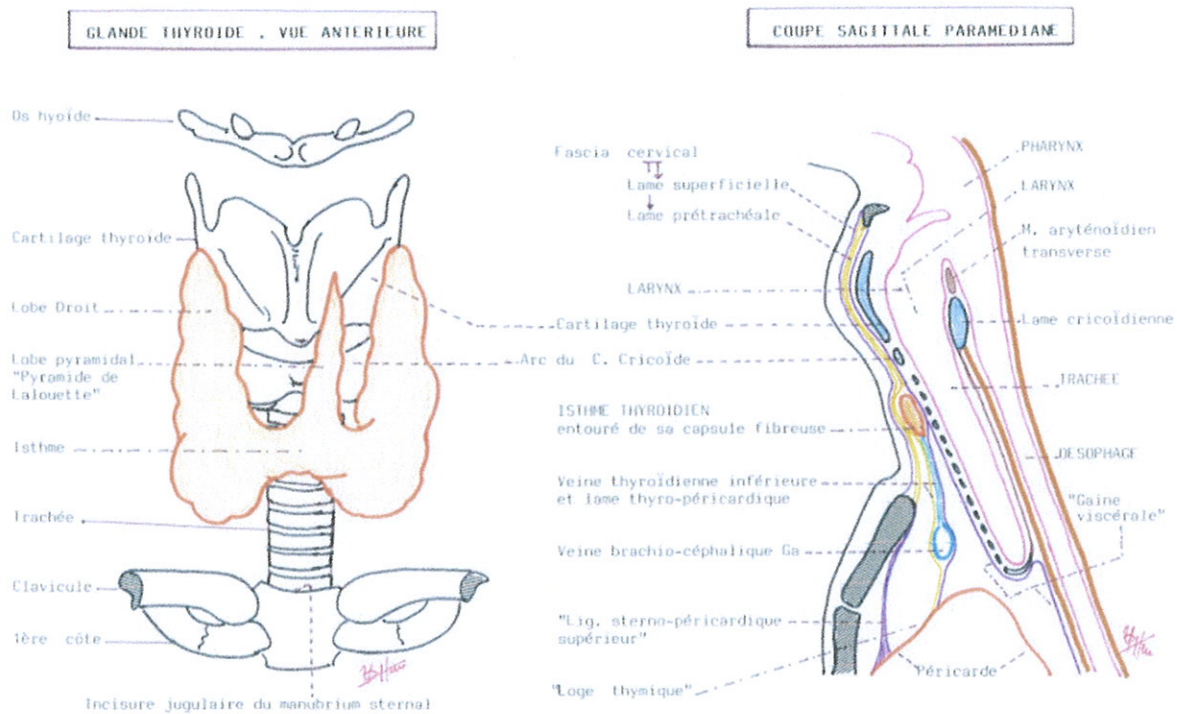


Figure 1 : La glande thyroïde (3)

La thyroïde est d'origine endodermique. L'ébauche thyroïdienne se forme à partir d'un épaissement du plancher du pharynx primitif au niveau de la première poche pharyngée. Elle migre très tôt durant la vie fœtale en direction de la loge thyroïdienne définitive. Il persiste souvent une trace de cette

migration : le processus thyroïdienne, ou pyramide de Lalouette, souvent palpé chez l'adulte, le plus souvent situé à droite. Le point d'origine du tractus thyroïdienne forme à la base de la langue une petite dépression appelée foramen caecum. Le rôle des corps ultimobranchiaux, qui viennent probablement de la crête neurale, dans le développement de la thyroïde est discuté. Ils se développent à partir des 4^{ème} et 5^{ème} poches pharyngées ; ils s'incorporeraient à la thyroïde durant la vie fœtale. Les tissus qui en sont issus se transformeraient pour certains en cellules C parafolliculaires. (2, 4, 5)

Chez le fœtus, la thyroïde atteint son emplacement définitif à la fin du 2^{ème} mois, la synthèse hormonale débute vers la 12^{ème} semaine, l'axe thyroïdienne devient mature vers la 35^{ème} semaine. (5)

La thyroïde pèse normalement environ 20 à 30 g chez l'adulte. (2, 5)

Elle est formée de deux lobes d'environ 5 cm de haut sur 2 cm de large réunis par un isthme. Le lobe droit est souvent plus volumineux que le gauche. (2, 5)

La thyroïde est richement vascularisée et innervée. (4, 6, 7)

Trois artères l'irriguent :
- l'artère thyroïdienne supérieure
- l'artère thyroïdienne inférieure
- l'artère thyroïdienne moyenne

Les veines du corps thyroïde forment un important plexus à la surface de la glande qui se draine par trois groupes de veines supérieures, inférieures et moyennes.

Ce sont essentiellement les plexus sympathiques qui innervent la thyroïde. Des ganglions lymphatiques siègent devant et derrière le larynx et la paroi trachéale elle-même contient un réseau lymphatique important. (4)

B. Histologie

Le parenchyme thyroïdien est formé de lobules résultants de la coalescence des follicules thyroïdiens. Les follicules thyroïdiens sont grossièrement sphériques, d'un diamètre d'environ 300 μm . Une membrane basale tapisse l'extérieur des follicules. Chaque follicule est formé d'une couche de cellules limitant une cavité centrale. Au pôle apical, des microvillosités sont en contact avec la colloïde, qui remplit la cavité centrale. La colloïde est un gel semi-visqueux formé de thyroglobuline et d'autres protéines iodées. Les cellules thyroïdiennes comportent de nombreuses vésicules, vésicules d'endocytose, lysosomes riches en hydrolases. Des complexes de jonction unissent les membranes basolatérales. Ces complexes assurent une certaine étanchéité de la lumière folliculaire en restreignant la diffusion des protéines. Des canaux constitués de connexine permettent des échanges rapides entre les cellules.

La morphologie du follicule thyroïdien change selon son activité. Les cellules d'un follicule au repos sont aplaties avec une grande cavité centrale et un aspect globalement très colloïde. Au contraire, lorsque le follicule est stimulé, les cellules augmentent de hauteur et la taille des cavités colloïde se réduit.

Par ailleurs il existe d'autres cellules, qui forment une catégorie distincte, dérivée de la crête neurale. Ce sont les cellules C. Elles sont isolées ou en petits groupes dans le parenchyme thyroïdien soit entre les vésicules, soit entre la

membrane basale et les cellules vésiculaires. Elles sécrètent la thyrocalcitonine.
(2, 5)

C. Physiologie

La synthèse des hormones thyroïdiennes (HT) est contrôlée par la thyroïdostimuline (TSH, *thyroid stimulating hormone*), produite par les cellules thyroïdotropes de l'hypophyse, elle-même sous la dépendance de la thyrolibérine (TRH-TSH-*releasing hormone*) synthétisée par l'hypothalamus. La synthèse et la libération de TRH et de TSH sont commandées par le niveau circulant des hormones thyroïdiennes (rétrocontrôle négatif) : toute chute de la concentration des HT dans l'organisme est immédiatement « ressentie » par l'hypothalamus et l'hypophyse qui répondent en stimulant la synthèse de TRH et TSH, afin de stimuler la production des hormones thyroïdiennes par la thyroïde.

Les deux principales hormones thyroïdiennes sont (Fig. 2) :

- la thyroxine : 3, 5, 3', 5' tétraiodothyronine ou T4
- la 3, 5, 3' triiodothyronine ou T3

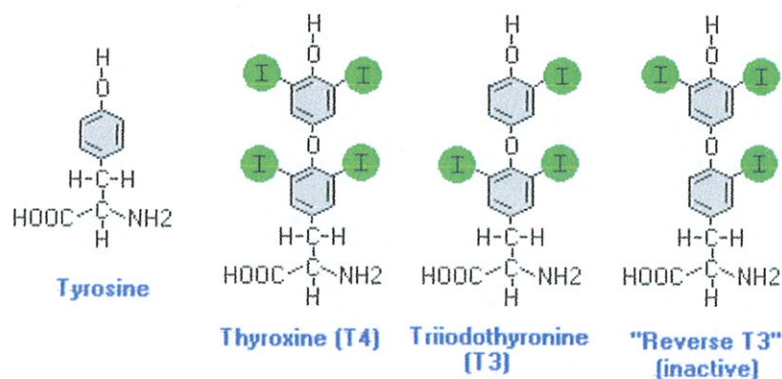


Figure 2 : Les hormones thyroïdiennes et leurs dérivés (8)

La thyroxine est sécrétée par les follicules thyroïdiens, tandis que la majeure partie de la triiodothyronine est formée dans les tissus cibles à partir de la thyroxine. (1)

Une désiodation périphérique de T4 en T3 donne à la T4, au moins en partie, un rôle de prohormone de la T3.

Les hormones thyroïdiennes sécrétées dans le règne animal sont les isomères lévogyres, L-T4 et L-T3.

La synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes comportent plusieurs stades :

- la captation de l'iodure,
- l'oxydation de l'iodure,
- la synthèse de la thyroglobuline,
- la synthèse des hormones thyroïdiennes dans la thyroglobuline,
- le transfert de la thyroglobuline dans la colloïde et son stockage,
- l'internalisation de la thyroglobuline, c'est-à-dire son transfert de la colloïde vers la cellule thyroïdienne en vue de sa protéolyse,
- la libération des hormones thyroïdiennes dans la circulation. (2, 5)

1. Iodure

L'iode est un constituant essentiel des hormones thyroïdiennes. L'apport naturel se fait par voie alimentaire, à raison de 50 à 100 µg d'iodure par jour en France dans les conditions alimentaires habituelles. Dans certains pays, de l'iode

est systématiquement ajouté à certains aliments : ainsi aux Etats-Unis, l'apport s'est élevé à environ 600 µg par jour dans les années 1970-1980, puis a diminué ces dernières années à 200-300 µg/jour.

L'iodure I^- diffuse dans un « espace iodure » qui est d'environ 35% du poids du corps, et qui comprend un espace extra-thyroïdien, et un espace intra-thyroïdien, c'est-à-dire l'iodure avant son organification. La concentration sérique d'iodure est d'environ 8 à 20 nmol/L. L'iode radioactif, administré en quantité traceuse par voie buccale ou par voie intraveineuse, est considéré comme réparti de façon homogène dans l'espace iodure.

L'iodure sérique est activement capté par les cellules thyroïdiennes au niveau de la membrane baso-latérale, par un symporteur dépendant du sodium. Ce transport est un phénomène réversible et saturable. La clairance thyroïdienne de l'iodure est adaptative, c'est-à-dire qu'elle permet une entrée d'iode stable malgré les fluctuations, alimentaires ou autres, de l'apport d'iode. Le transport actif de l'iodure dépend de plusieurs facteurs : la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH) qui augmente la vitesse et le nombre d'unités de transport, sans changer le K_m ; un processus d'autorégulation dépendant de la concentration intra-thyroïdienne en iode ; l'apport énergétique de l'ATP ; l'ATPase membranaire. Il existe peut-être aussi un système particulier permettant la sortie de l'iodure de la cellule thyroïdienne.

L'espace iodure extra-thyroïdien comprend encore les muqueuses salivaires et gastriques, qui concentrent l'iodure par un transport actif ; leur clairance de l'iode n'est pas adaptative, et n'est pas dépendante de la TSH ; l'iodure revient ensuite dans le tractus digestif et est réabsorbé. Un transport

actif de l'iodure existe aussi dans le plexus choroïde, les glandes mammaires avec passage de l'iodure dans le lait et le placenta.

L'iodure est excrété essentiellement par le rein dont la clairance est fixe et d'environ 30 mL/min. La quantité d'iodure éliminée dans les urines de 24 heures (iodurie), à l'équilibre, est à peu près égale à l'apport alimentaire. L'iodure est aussi sécrété dans le gros intestin et dans la sueur.

D'autres molécules, parmi lesquelles les éléments de la série lyotropique de Hofmeister, sont aussi captées par les cellules thyroïdiennes, les glandes salivaires et gastriques. Certaines sont l'objet de transport actif, en compétition avec l'iodure ; elles ne sont pas organifiées ; parmi elles le pertechnétate, radioactif, est utilisé pour les scintigraphies thyroïdiennes, et le perchlorate, non radioactif, est utilisé pour mettre en évidence un trouble de l'organification en faisant ressortir l'iodure non organifié de la thyroïde. Le thiocyanate pénètre les cellules thyroïdiennes sans y être concentré activement ; à doses suffisantes, il fait également sortir l'iodure non organifié des cellules thyroïdiennes. (2, 5)

2. Thyroglobuline (Tg)

La thyroglobuline est une protéine spécifique synthétisée par la cellule thyroïdienne. Le gène codant pour la thyroglobuline est situé dans le chromosome 8 et comporte 260 000 paires de bases ; l'ARNm a 8200 nucléotides. La dérégulation du gène codant pour la thyroglobuline survient seulement dans la cellule thyroïdienne. La thyroglobuline est constituée de deux unités ayant chacune 330 000 daltons et 2 748 acides aminés. Le taux de tyrosine est de 3%,

ce qui est un taux normal pour une protéine. Seules les tyrosines les plus superficielles peuvent être iodées. La synthèse commence dans la lumière du réticulum endoplasmique puis les deux sous-unités de thyroglobuline s'attachent et passent dans les vésicules du système de Golgi où elles sont glycosylées. Puis la Tg passe dans les vésicules de sécrétion où les radicaux tyrosyls sont oxydés et où la Tg est iodée. L'oxydation des radicaux tyrosyls est sous la dépendance de la peroxydase. La thyroglobuline est exocytée et stockée dans la colloïde. Malgré les complexes de jonction intercellulaires, une certaine quantité de thyroglobuline passe dans la circulation. La thyroglobuline circulante est donc mesurable par dosage radio-immunologique.

Il existe dans la thyroïde des protéines iodées autres que la thyroglobuline qui ne représentent qu'un faible pourcentage de l'iode protéique. Il s'agit soit d'iodoalbumine, soit de protéines ou phospholipoprotéines. (2, 5)

3. Oxydation de l'iode et synthèse hormonale

La cellule thyroïdienne a une polarité apico-basale importante. Au niveau de la membrane basale se produit le transport actif de l'iode, contrôlé par le symporteur de Na et I (NIS). (6, 9)

Au niveau du pôle apical se situe l'organification de l'iode. Le passage de l'iode dans la colloïde se fait grâce à la pendrine, protéine transmembranaire apicale transporteur de I^- et Cl^- , récemment clonée.

L'iode est oxydé et organifié très rapidement. L'oxydation de l'iode et la synthèse hormonale nécessitent deux systèmes enzymatiques : la peroxydase et un système générateur de H_2O_2 . On a identifié les gènes codant pour la

thyroperoxydase, la pendrine, et plus récemment deux gènes ThOX1 et ThOX2 codant pour le système générateur de H₂O₂. (8)

La thyroperoxydase est une hémoprotéine glycosylée, qui est synthétisée dans les membranes du réticulum endoplasmique, du système de Golgi, des vésicules apicales, puis va s'insérer dans la membrane apicale. La peroxydase est antigénique ; elle est analogue à l'antigène qui provoque la formation des auto-anticorps dits « antimicrosomes ».

Le système enzymatique hormonal nécessite le couplage de deux résidus tyrosyls préalablement iodés. La réaction se déroule au sein de la thyroglobuline. L'iodure est oxydé en un radical libre. Un résidu tyrosyl de la thyroglobuline est oxydé au niveau d'un carbone 3 ou 5. Ces deux radicaux libres très réactifs interagissent très rapidement et donnent une monoiodotyrosine (MIT). Si deux atomes d'iodure ont été oxydés et si le résidu tyrosyl a été oxydé au niveau de deux carbones, la réaction donne une diiodotyrosine (DIT).

Le couplage des iodo-tyrosines MIT et DIT donne la triiodothyronine (T3) et la tétraiodothyronine ou thyroxine (T4). Cette nouvelle oxydation nécessite la présence de peroxydase et de H₂O₂, sous forme chimique différente de celle qui catalyse l'oxydation de l'iodure. Elle se produit en deux étapes : une nouvelle oxydation d'un atome d'oxygène sur un groupe tyrosyl, une oxydation d'un atome de carbone sur un autre groupe tyrosyl, le carbone appartenant à la liaison avec la thyroglobuline ; la liaison carbone rompt le cycle qui va alors se lier au premier cycle oxydé par un pont éther.

Le couplage en T3 et en T4 se fait sur 4 résidus tyrosyls seulement de chaque sous-unité de thyroglobuline (sur 140 résidus tyrosyls). Ils sont situés

dans la partie non hydrophobe de la Tg, en bout de chaîne. Certains sites sont des sites à T4 (en position 5 à une extrémité, 2 553, 2 567 à l'autre extrémité) ; d'autres sont des sites à T3 (en position 2 746).

Le taux d'iodation normal de la Tg chez l'homme en France est de l'ordre de 0,2 à 0,4% d'iode par gramme de Tg sèche, dont environ la moitié sous forme hormonale, soit au maximum 8 molécules d'hormones thyroïdiennes par dimère de thyroglobuline ; dans toute la thyroïde ceci correspond environ à 10-15 mg d'iode sous forme organifiée. Des protéines autres que la thyroglobuline, telles que l'albumine, peuvent également être le siège d'iodation et de synthèse d'hormones thyroïdiennes. Cependant, la thyroglobuline paraît propice à cette synthèse avec un rendement de synthèse de thyroxine particulièrement élevé. Le rapport T4 sur T3 dans la thyroïde, dans les conditions habituelles, est de 10. La synthèse de diiodothyronine (T2) et de T3 reverse (3, 3', 5' T3) est en principe possible mais est en pratique quasi nulle dans la thyroïde. (2, 5)

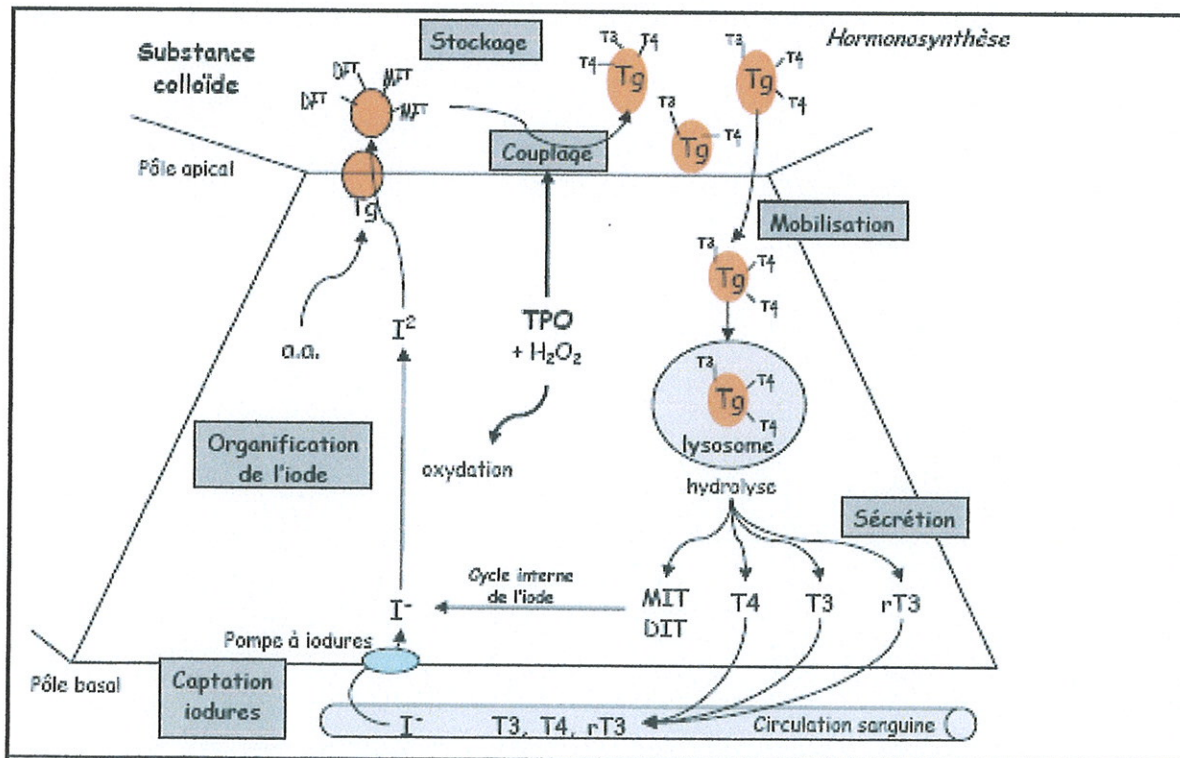


Figure 3 : Les étapes de la synthèse hormonale thyroïdienne (10)

4. Sécrétion des hormones thyroïdiennes

La thyroglobuline stockée est iodée de façon hétérogène. La thyroglobuline n'est pas accessible de façon homogène à la protéolyse et à la sécrétion hormonale en réponse à la TSH. Il existe sans doute une sélection de certaines molécules de thyroglobuline au pôle apical de la cellule thyroïdienne. L'internalisation de la thyroglobuline se fait par phagocytose de gouttelettes de colloïdes et par micropinocytose. La thyroglobuline est déversée dans les endosomes précoces puis tardifs. Les lysosomes primaires situés à la base des cellules migrent vers l'apex, et fusionnent avec les endosomes contenant la thyroglobuline pour former les lysosomes secondaires ou phagolysosomes. Là, la thyroglobuline est hydrolysée sous l'action d'endo- et d'exopeptidases. Un clivage rapide aux extrémités libère d'abord la T3 et la T4. (11)

L'iode est en partie (25%) hormonal sous forme d'iode de T3 et de T4 (soit environ 85 µg par jour d'iode de T4). Un transporteur permet la sortie des hormones thyroïdiennes dans le cytoplasme. La T3 et la T4 sont sécrétées et quittent la cellule par un mécanisme mal connu. Le reste de l'iode (75%) se trouve dans les iodotyrosines, qui sont désiodées dans la cellule thyroïdienne par une iodotyrosine désiodase. L'iodure de désiodation est à nouveau disponible pour l'hormonogénèse.

La thyroïde libère ainsi dans le sang environ 125 µg de T4 par jour ainsi qu'une plus faible quantité de T3. 80% de la T3 circulante vient de la désiodation périphérique de la T4. (2, 5)

5. Transport plasmatique des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes circulent principalement sous forme liée à des protéines de transport. Trois protéines de liaison sont individualisées à l'électrophorèse :

- une préalbumine ou TBPA (Thyroxin Binding Prealbumin),
- l'albumine,
- la TBG (Thyroxin Binding Globulin) est la principale protéine de transport. (9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17)

La constante d'affinité entre T4 et TBG étant très élevée ($2 \cdot 10^{10}$ mol/L), la fraction libre de T4 est très faible (environ 3%). La constante d'affinité pour la T3 est moins élevée. Les fractions libres (T3L et T4L) sont les fractions actives au niveau des tissus cibles et sont donc très importantes dans l'exploration thyroïdienne. Une modification du taux des protéines de transport entraîne une modification des T4 et T3 totales sans modifier les concentrations d'hormones libres. Il faut donc en tenir compte dans certaines explorations thyroïdiennes. Les protéines de transport peuvent être modifiées au cours de diverses affections congénitales ou acquises.

Une faible partie des hormones thyroïdiennes est liée aux lipoprotéines, surtout aux HDL (lipoprotéines de haute densité). (2, 5)

6. Hormones thyroïdiennes : la T3 et la T4

La thyroxine (T4) du sérum provient de la sécrétion thyroïdienne. Sa concentration sérique normale est d'environ 65 à 155 nmol/l. Des modifications de concentration de la thyroxine totale dans le sérum peuvent venir de changement soit du taux de production par la thyroïde, soit de l'affinité pour les protéines de transport, soit de protéines de transport elles-mêmes, soit encore de la clairance métabolique, et surtout de la désiodation périphérique de la T4.

La T4 (3, 5, 3', 5' T4) est désiodée en T3 (3, 5, 3' T3) par la 5' iodothyronine désiodase, dont il existe plusieurs variétés. La 5' désiodase de type I, abondante dans le foie et le rein, a un rôle essentiel dans la production de T3 ; elle est inhibée par le propylthio-uracile. La 5' désiodase de type II est abondante surtout dans le cerveau et l'hypophyse, où elle génère *in situ* la T3 ; ces organes sont donc peu dépendants de la T3 circulante. On trouve également la désiodase de type II dans le tissu adipeux brun et les muscles cardiaques et squelettiques. Les désiodases appartiennent à une famille d'enzymes sélépoprotéiques récemment clonés.

Les hormones thyroïdiennes T3 et T4 demeurent à un taux stable durant le nyctémère. Cette stabilité s'explique au moins en partie par la longue demi-vie des hormones circulantes : environ 5 à 7 jours pour la T4, environ un jour pour la T3. Cette demi-vie dépend en partie de l'état eu-, hyper- ou hypothyroïdien. Une désiodase de type III oriente la désiodation de la T4 en T3 normale ou en reverse T3 (rT3), physiologiquement inactive. Lorsque la désiodation se fait préférentiellement vers la rT3, c'est le « syndrome de basse T3 », qui peut être interprété comme un repos biologique en cas de maladie importante, et qui ne doit pas être considéré comme une hypothyroïdie à traiter.

Les productions de T3 et de rT3 varient également selon les organes : le cerveau par exemple produit beaucoup de rT3. Certains médicaments réagissent avec certains types de désiodases, favorisant la désiodation en rT3 inactive. (2, 5, 18)

7. Entrée des hormones thyroïdiennes dans les cellules cibles

Les mécanismes en sont mal connus. L'entrée des hormones thyroïdiennes se fait par diffusion passive ou par un transport actif stéréospécifique. Il pourrait y avoir une endocytose de la T3 par des récepteurs membranaires à T3. Les protéines de liaison plasmatiques et cytosoliques pourraient avoir un rôle dans ce transport.

Un système de transport a été identifié récemment chez l'homme.

La sortie de la T3 des cellules se ferait par un mécanisme distinct de celui de l'entrée dans la cellule. (5)

8. Catabolisme des triiodothyronines, les diiodothyronines

La dégradation périphérique des hormones thyroïdiennes comporte des processus de désiodation, de glycu- et de sulfoconjugaion, de désamination oxydative et de décarboxylation.

La désiodation de la T3 conduit à la formation de 3, 5 T2 et de 3, 3' T2. La désiodation de le reverse T3 conduit à la 3,3' T2 et 3', 5' T2. La désiodation des diiodothyronines produit des monoiodothyronines, à leur tour désiodées et

éliminées dans les urines sous forme de thyronines (12). L'iode de désiodation retourne dans le pool iodure.

Les sulfo- et glycuconjugaisons se font sur le cycle bêta. La sulfoconjugaison est hépatique et porte surtout sur la T3. La glycuconjugaison est hépatique et extra-hépatique et porte surtout sur la T4. Les dérivés conjugués sont excrétés par voie biliaire, puis éliminés par voie fécale, non désiodés, ou réabsorbés dans l'iléon. La désamination oxydative de la T4 et de la T3 s'effectue sur l'alanine et conduit à l'acide 3, 5, 3', 5' tétraiodothyroacétique (TETRAC) et 3, 5, 3' triiodothyroacétique (TRIAC). La décarboxylation s'effectue également sur l'alanine et forme un métabolite biologiquement inactif. Environ 10 à 15 % de la T4 sont conjugués, 5 % décarboxylés et 1 % désaminé en TETRAC ou TRIAC chez l'homme normal. (5, 7)

9. Effets des hormones thyroïdiennes (HT)

Les hormones thyroïdiennes ont de nombreux effets au niveau du métabolisme glucidique, protidique et lipidique. Elles stimulent la consommation d'oxygène tissulaire et la calorigénèse. (19) Elles sont indispensables à la différenciation et au développement, à la maturation du système nerveux central, à la croissance et à l'ossification du squelette, à la maturation pulmonaire. (5)

Mitochondrie : les HT augmentent la phosphorylation oxydative. Divers mécanismes ont été proposés. L'augmentation de la consommation d'oxygène est liée à une stimulation de la Na^+/K^+ ATPase, et/ou de la Ca^{++} ATPase, surtout dans les muscles et dans le foie. (5)

Lipides : les HT diminuent les LDL et le cholestérol. Elles stimulent la lipogénèse par augmentation de synthèse de l'acétyl-CoA carboxylase et de l'enzyme malique. Elles stimulent la lipolyse par augmentation du nombre des récepteurs bêta-adrénergiques et/ou de leur affinité pour leurs agonistes. (5, 19, 20)

Glucides : les HT augmentent l'absorption intestinale du glucose, la néoglucogénèse hépatique, la glycogénolyse. (5, 13, 15, 21)

Protéines : les HT augmentent la synthèse et le catabolisme protéiques. Le mécanisme se situe au niveau de la transcription et de la maturation des ARNm, de façon diverse selon les tissus. Une conséquence est l'augmentation chez l'hyperthyroïdien de la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG), de la ferritine et de l'ostéocalcine. (5, 13, 16, 17)

Cœur : les HT entraînent une augmentation de la fréquence et du débit cardiaque, du nombre de récepteurs bêta-adrénergiques et de leur affinité pour leurs agonistes, de la synthèse de myosine V1 par les cellules myocardiques. (5)

Système nerveux central : les HT stimulent la myélinisation. Elles ont un rôle majeur dans la croissance cellulaire et la synaptogénèse. (5, 20, 22)

Squelette : les HT favorisent la maturation cartilagineuse et l'ossification. Chez l'adulte l'hyperthyroïdie augmente la résorption osseuse et diminue donc la densité osseuse. (5, 11)

II. PHYSIOPATHOLOGIE : HYPOTHYROÏDIE DE L'ADULTE ET LA THYROÏDITE DE HASHIMOTO

A. Historique et épidémiologie

Elle a été décrite en 1912, par le Docteur Hakaru Hashimoto. Considérée initialement comme rare, elle est devenue très fréquente. À la pathogénie auto-immune humorale et cellulaire s'ajoutent des facteurs génétiques et environnementaux. Le bilan iodé a un rôle dans la fréquence de la maladie, plus fréquente dans les pays qui ont augmenté leur apport alimentaire en iode, il y a quelques décennies, comme les Etats-Unis. Le tabac favorise également sa survenue. La thyroïdite de Hashimoto survient classiquement chez une femme d'âge moyen, présentant un goitre typiquement très ferme, « suifé ». (5)

La thyroïdite de Hashimoto, forme type des thyroïdites lymphocytaires chroniques (TLC) touche 9 femmes pour 1 homme et survient entre 30 et 60 ans. (4)

Sa définition est histologique : infiltration lymphoplasmocytaire de la glande avec présence de follicules lymphoïdes à centre clair. (23)

La maladie de Hashimoto est volontiers associée à certains groupes HLA : DR3 dans sa forme atrophique, DR5 dans sa forme avec goitre. (5)

Les TLC, toutes formes confondues, y compris les plus discrètes, atteindraient plus de 10 % de la population et l'on admet que plus d'un individu sur cent aura une thyroïdite de Hashimoto.

De toute évidence il existe un terrain d'écllosion particulier :

- Autres cas de thyropathies auto-immunes dans la famille, avec une concordance de 50 % pour les jumeaux.

- Affections auto-immunes extrathyroïdiennes, spécifiques d'organes ou plus rarement systémiques, chez le patient ou dans sa famille : autres éléments d'une polyendocrinopathie auto-immune (diabète insulino-dépendant, insuffisance cortico-surrénalienne, ovarienne, ou hypophysaire), vitiligo, anémie de Biermer, lupus, polyarthrite rhumatoïde, myasthénie, pneumopathie interstitielle, glomérulopathie.

- Groupes tissulaires : la thyroïdite de Hashimoto est liée à l'haplotype HLA DR5, avec un risque relatif multiplié par 3 ou 4. À noter que les sujets HLA DR3 sont moins menacés par la thyroïdite de Hashimoto classique, que par la maladie de Basedow et la forme atrophique de la TLC, les thyroïdites du post-partum étant plus fréquentes chez les patients HLA DR4 ou DR5. Plus récemment, les techniques d'études du polymorphisme de l'ADN ont mis en évidence le rôle d'HLA DQw7 dans la survenue de la thyroïdite de Hashimoto. (4)

B. La thyroïdite chronique de Hashimoto, archétype de l'hypothyroïdie

1. Les signes fondateurs

La fatigue est assurément le maître symptôme. D'installation progressive, elle est à la fois physique (se manifestant par la fatigabilité anormale lors des efforts modérés), psychique (impossibilité de se concentrer avec baisse des

performances intellectuelles) et sexuelle. Elle étend lentement son empire sur les gens, est ressentie péniblement, parfois comme une douleur lancinante.

La prise pondérale est habituelle mais largement surfaite quant à son importance. Les très gros obèses n'ont pas plus de chance d'avoir une hypothyroïdie que ceux qui ont un poids limite. Le gain de poids interpelle parce qu'il contraste avec la fatigue et, souvent, un certain manque d'appétit. Il traduit bien l'hypométabolisme général. Il se chiffre en quelques kilos, de 2 à 7 ou 10 et consiste en une sorte d'infiltration atteignant l'ensemble du corps et contribuant à lui donner un aspect « gonflé ».

La somnolence et un ralentissement de l'idéation sont fréquents. C'est un peu comme si un écran se plaquait entre le monde intérieur et l'environnement. La réponse aux questions est décalée dans le temps, juste un soupçon qui ne manque pas d'intriguer l'interlocuteur ; ce manque d'intérêt, cette absence de prise directe sur les événements peut confiner à la somnolence assortie de sonores ronflements.

La frilosité est un autre signe majeur. Elle conduit à s'habiller de plus en plus chaudement, à se calfeutrer douillettement, à se plaindre à tout propos de la froidure ambiante, à réclamer des moyens de chauffage supplémentaires. Elle est aussi la conséquence de l'hypométabolisme. La constipation est un grand classique. Inconstante, de gravité progressive, elle se passe de commentaire.

La peau sèche, légèrement rugueuse, sans souplesse. Elle semble infiltrée et frappe par une pâleur un peu cireuse.

La bouffissure du visage est caractéristique. Elle est infiltrante au niveau des paupières et des pommettes. Elle atteint d'autres parties du corps, notamment les jambes et réalise un myxoedème, mot inventé pour désigner ce qui n'est ni de l'œdème ni de l'accumulation de graisse.

La modification des phanères est surtout l'apanage des formes évoluées de la maladie. Les sourcils se raréfient et vont jusqu'à disparaître à leur partie extrême. Les ongles se strient et sont cassants. Les cheveux tombent plus que de raison. (2)

Le goitre est le motif habituel de consultation. Apparue progressivement au fil des semaines et des mois, il est de volume moyen, symétrique, indolore, mais parfois responsable d'une certaine gêne locale, ferme (classique « goitre suif »), homogène ou modérément bosselé, non vasculaire, non compressif. Rarement, existent de petites adénopathies jugulo-carotidiennes. La patiente, à ce stade, est euthyroïdienne dans environ 80 % des cas, ou modérément hypothyroïdienne dans 15 % des cas avec un peu de fatigue, quelques crampes, une petite prise de poids, tendance à l'œdème des paupières inférieures, d'éventuels troubles gynéco-endocriniens mais, sauf exception, n'est pas en grand hypométabolisme. Les thyroïdites de Hashimoto avec hashitoxicose représentent environ 5 % des cas. (4)

2. Les autres signes

D'autres signes peuvent mettre la puce à l'oreille et être révélateurs. Il en est ainsi d'une raucité de la voix de fumeur ou pour une laryngite chronique. Les crampes musculaires sont fréquentes, gênantes au point de constituer un motif de consultation. Des fourmillements des doigts peuvent ponctuer l'hypothyroïdie

du fait de la compression du nerf médian dans le canal carpien situé à la face interne du poignet.

Pour le médecin, il est bien d'autres signes qui permettent de suspecter ou de conforter le diagnostic. L'examen cardiovasculaire révèle un pouls lent (bradycardie), des bruits du cœur assourdis un peu lointains. À la radiographie du thorax, la silhouette cardiaque peut apparaître très élargie, en « cœur de bœuf » (cardiomégalie). À l'électrocardiogramme, les potentiels électriques enregistrés apparaissent aplatis (microvoltage). À l'échographie cardiaque, il n'est pas rare de constater une lame d'épanchement dans l'enveloppe du cœur (péricardite).

L'examen neurologique, marteau à réflexe brandi, met en évidence un ralentissement des réflexes. Autrefois, il était de bon ton d'enregistrer sur un document papier la lenteur de réflexe obtenue en frappant le tendon d'Achille (réflexogramme achilléen). Cet examen est, bien entendu, passé de mode en raison des progrès réalisés dans le dosage des hormones thyroïdiennes. En fait, les symptômes neurologiques peuvent, dans de rares cas, être caricaturaux sous la forme d'une véritable myopathie avec une intense fatigue musculaire interdisant tout effort faisant appel aux muscles de la racine des membres, comme par exemple, se relever d'un tabouret sans l'aide des mains. Les crampes musculaires, si fréquentes, seraient des signes avant-coureurs de la myopathie thyroïdienne. L'enregistrement de la conduction nerveuse et de la contraction des muscles induite par une stimulation électrique permet de dépister les anomalies précocement.

La réalisation d'un tableau biologique général peut conduire à la découverte d'anomalies plus ou moins marquées, parfois insolites : élévation de la

concentration de cholestérol, élévation des enzymes musculaires (les CPK) ou anomalies du nombre des globules rouges avec anémies de toutes sortes.

Reste la preuve biologique qui permet d'attribuer tous ces troubles à une probable hypothyroïdie caractérisée par l'emblématique augmentation de la TSH, élément phare du diagnostic. La demi-vie très prolongée de la T4 et la très grande sensibilité de l'hypothalamus et de l'hypophyse à une baisse, même très minime, des hormones thyroïdiennes expliquent que la TSH s'élève bien avant que les concentrations des hormones thyroïdiennes baissent dans le plasma. Le premier signe de l'hypothyroïdie est donc l'élévation de la TSH.

Lorsque c'est l'hypothalamus ou l'hypophyse qui est le siège d'une lésion, bien évidemment, la TSH ne s'élève pas et le diagnostic d'hypothyroïdie est posé sur la seule baisse de la concentration de T4L et/ou de T3L. (24)

En effet, aucun des signes cliniques ou biologiques énoncés, aucune des plaintes décrites ne permet d'affirmer la réalité d'une hypothyroïdie sans la signature hormonale qu'est l'élévation de la TSH. (2)

C. Particularités de la maladie de Hashimoto

La thyroïdite lymphocytaire chronique de Hashimoto est la conséquence d'un conflit auto-immun développé au sein de la thyroïde envahie par des lymphocytes qui s'insinuent entre les structures glandulaires. Il en résulte une augmentation de volume de la glande, un goitre, qu'il est possible de palper. Certains goitres gros et fermes incitent à pratiquer une intervention chirurgicale, ce qui permet de découvrir la thyroïdite avant même l'apparition de

l'hypothyroïdie. Cette éventualité rare rappelle qu'il n'existe pas de synchronisme parfait entre les lésions intrathyroïdiennes et la sécrétion hormonale thyroïdienne. Toutefois l'évolution se fait inéluctablement, à plus ou moins long terme, vers l'installation de l'hypothyroïdie. (2)

Cette dernière n'est pas systématique. Elle est due à une destruction progressive de la glande qui se traduit par une diminution du goitre. Cette évolution possible vers l'atrophie rend difficile à ce stade la distinction nosologique entre le myxoedème primitif, ou thyroïdite atrophique, et une thyroïdite de Hashimoto. (25)

Cette maladie qui touche 10 fois plus les femmes que les hommes, entraîne donc un goitre assez ferme, un peu irrégulier, d'installation progressive. Son diagnostic est fréquemment posé entre 40 et 60 ans mais peut être beaucoup plus précoce. La mise en évidence d'un taux élevé d'anticorps antithyroïdiens dirigés contre la thyroperoxydase ou la thyroglobuline est indispensable pour affirmer la réalité de la maladie de Hashimoto. Les autres examens complémentaires sont anecdotiques. L'échographie thyroïdienne évalue le volume et la structure du tissu thyroïdien. La scintigraphie thyroïdienne montre une répartition inhomogène de la fixation qui est basse, normale ou au contraire élevée. Elle est donc inutile.

L'évolution de la maladie de Hashimoto se fait dans la grande majorité des cas vers l'hypothyroïdie définitive. Il est cependant quelques évolutions plus fantaisistes. La première est la guérison spontanée dans un délai imprévisible. D'après les données récentes, elle pourrait concerner de 10 à 20 % des cas. (8) La seconde est la survenue insolite d'une hyperthyroïdie transitoire suivie dans un deuxième temps par la réinstallation d'une hypothyroïdie. Cette forme

récurrente, rare, rappelle que divers auto-anticorps antithyroïdiens peuvent être concernés, notamment des anticorps stimulants, pendant quelques temps au moins, les récepteurs de la TSH des cellules thyroïdiennes. Les auto-anticorps sont multiples et ont des effets variés sinon contradictoire. Le fait d'entrer dans la maladie par une hypothyroïdie puis de présenter quelques mois plus tard un tableau déroutant d'hyperthyroïdie, suivi à nouveau d'une hypothyroïdie, ne manque pas d'intriguer. Dans ce contexte, la phase d'hyperthyroïdie est qualifiée de « hashitoxicosis », néologisme pittoresque qui combine les deux aspects opposés d'une même maladie auto-immune.

Qui disait « qu'en médecine tout peut se voir » ?

Cet illustre inconnu avait bien raison ! La confusion des genres est à son comble lorsque dans des cas plus rares survient une authentique ophtalmopathie - œdème des paupières mais aussi exophtalmie caractéristique - qui se ferait volontiers passer pour une maladie de Basedow s'il n'existait pas un profil hormonal typique d'hypothyroïdie.

D'autres fois, la thyroïdite lymphocytaire est plus focalisée et peut même se présenter comme un nodule très riche en lymphocytes qu'il convient d'ôter chirurgicalement pour faire la différence entre un nodule de thyroïde et un lymphome dont la survenance est un peu plus fréquente dans la maladie de Hashimoto. (2)

L'insuffisance thyroïdienne est une complication évolutive fréquente de la thyroïdite auto-immune. Dans une étude portant sur 32 cas de thyroïdite prouvée par biopsie, une corrélation étroite a pu être établie entre les taux circulants de thyroxine et l'importance de la fibrose et de la nécrose thyroïdienne. (4) L'insuffisance thyroïdienne est donc la conséquence d'une

destruction de la glande par le processus auto-immun. La fréquence exacte de l'hypothyroïdie est inconnue. Dans certaines séries, une élévation isolée de la TSH est retrouvée dans 50 % des cas. Une glande ferme et irrégulière à la palpation est le plus souvent retrouvée. Un goitre peut être la seule manifestation clinique. Lorsqu'une insuffisance thyroïdienne est présente, on note le plus souvent une glande atrophique et ferme.

La survenue d'une hypothyroïdie est difficilement prévisible. Elle représente un stade évolutif dans la maladie. Sa fréquence augmente avec la durée de surveillance des malades. (4)

D. Bases auto-immunes de la maladie

L'infiltration lymphocytaire progressive de la thyroïde est due à un dysfonctionnement du système immunitaire.

1. Tolérance

a) Définitions

La tolérance immunitaire correspond à un état de non réponse vis-à-vis d'un antigène particulier. Les mécanismes de tolérance sont nécessaires pour prévenir les réactions délétères qui pourraient être la conséquence de réactivités spécifiques des lymphocytes T (LT) ou des lymphocytes B (LB) vis-à-vis d'antigènes du soi. (25, 26)

b) Tolérance des lymphocytes B

Des autoanticorps sont mis en évidence au cours de nombreuses maladies, et sont la cause directe de la maladie dans quelques-unes d'entre elles. Plusieurs mécanismes permettent de contrôler ou d'éliminer les LB autoréactifs comme l'explique le tableau I. (25, 26)

Tableau I : Tolérance des lymphocytes B (26)

TOLÉRANCE DES LYMPHOCYTES B		
Centrale	Sélection négative	Les LB immatures autoréactifs sont physiquement éliminés (délétion clonale) dans la moelle osseuse.
Périphérique	Délétion	Délétion des LB autoréactifs dans les zones T de la rate et des ganglions.
	Anergie	Les LB n'expriment pas d'IgM de surface mais une IgD de surface ; ils peuvent migrer à la périphérie mais sont incapables de coopérer efficacement avec les LT.
	Édition du récepteur B	Les LB peuvent échapper à la délétion en recommençant le processus de réarrangement des segments de gènes codant pour leur récepteur de surface. Grâce à ce mécanisme, une Ig de spécificité différente peut être exprimée à la surface du LB qui pourra continuer son développement.

c) Tolérance des lymphocytes T

♣ Tolérance centrale des LT : sélection thymique

Le thymus est l'organe central de la différenciation des LT. Les LT s'y développent à partir de précurseurs médullaires immatures et y subissent une double sélection : sélection positive et sélection négative.

La tolérance centrale des lymphocytes T varie en fonction des stades de différenciation :

- Précurseurs immatures : ils sont produits dans la moelle osseuse et migrent dans le thymus où ils expriment CD4 et CD8,
- Thymocytes matures : les lymphocytes T ont réarrangé les segments de gènes codant pour le récepteur T (TCR) et acquis l'expression du co-récepteur CD4 ou CD8.
- Sélection positive : les thymocytes qui ont réarrangé avec succès les gènes du TCR sont mis en présence de peptides endogènes et des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à la surface des cellules épithéliales thymiques. Seuls les thymocytes simples positifs CD4 ou CD8 reconnaissant le complexe CMH-peptide sont sélectionnés positivement et survivent.
- Sélection négative : les LT interagissant avec trop d'avidité avec les peptides endogènes portés par les molécules du CMH sont éliminés.
- Mort cellulaire : la plupart des LT meurent par apoptose dans le thymus sans être capables d'achever leur maturation. (25, 26)

♣ Tolérance périphérique des LT

Tous les LT autoréactifs ne sont pas éliminés au cours de l'ontogénie thymique. Ce phénomène s'explique principalement par le fait que tous les autoantigènes ne sont pas exprimés efficacement dans le thymus. (25, 26)

♣ Sous populations de lymphocytes T CD4

Les lymphocytes T CD4 sont divisés en deux groupes mutuellement exclusifs selon qu'ils sont capables de sécréter des cytokines de type Th1 (INF- γ , TNF α) ou de type Th2 (IL-4, IL-5, IL-10). Les précurseurs des cellules Th1 et Th2 sont appelés Th0.

Les lymphocytes Th1 exercent un effet inhibiteur sur les lymphocytes Th2 par l'intermédiaire de l'INF- γ , tandis que les lymphocytes Th2 exercent un effet inhibiteur sur les lymphocytes Th1 par l'intermédiaire de l'IL-10.

Cette dichotomie est cependant arbitraire et il existe en fait des lymphocytes Th3 et Th17. Les Th3 synthétisent de l'IL-10 ou du TGF- β et exercent un effet suppresseur, en particulier sur les lymphocytes Th1 et les Th17. (25, 26)

Les Th17 synthétisent de l'IL-17 et jouent un rôle dans les maladies inflammatoires.

2. Auto-immunité et maladies auto-immunes

a) Auto-immunité naturelle

Il existe chez l'individu sain des autoanticorps, des LB et des LT autoréactifs. Ces autoanticorps naturels sont par définition mis en évidence chez des individus sains en l'absence d'immunisation active. Les autoanticorps naturels, les récepteurs des LB et les récepteurs des LT peuvent interagir entre eux par l'intermédiaire de leurs régions variables. Ces interactions forment le réseau idiotypique.

Dans le cas des anticorps ou des récepteurs des LB, ces interactions se font par l'intermédiaire de leurs régions variables (idiotypes) ; dans le cas des récepteurs des LT les interactions assurent la cohésion du système immunitaire. Des perturbations de ces interactions peuvent aboutir à l'émergence de maladies auto-immunes.

La mise en évidence d'autoanticorps, de LB ou de LT autoréactifs chez un individu sain ne suffit pas à porter le diagnostic de maladie auto-immune, et des critères de définition des maladies auto-immunes ont été établis. En fait, peu de maladies étiquetées auto-immunes remplissent ces critères. (26, 27)

b) Critères de définition des maladies auto-immunes

Ces critères ne tiennent pas compte des différences structurales d'un autoantigène dans différentes espèces et de la restriction au CMH de la reconnaissance de l'antigène par les LT.

- Existence d'une réaction auto-immune :
 - Mise en évidence d'autoanticorps ou de LT autoréactifs.
 - Caractérisation de l'antigène cible.
- Démonstration du pouvoir pathogène des effecteurs auto-immuns *in vitro* et *in vivo* :
 - Tests fonctionnels.
 - Induction de la maladie chez l'animal par le transfert passif de LT ou d'autoanticorps du patient.
- Reproduction de la maladie chez l'animal :
 - Immunisation par injection à l'animal de l'autoantigène cible.
- Prévention ou suppression de la maladie :
 - Administration d'un traitement immunosupresseur.

Ce sont les critères de définition des maladies auto-immunes qui sont les plus utilisés actuellement. (26)

c) Mécanismes à l'origine des maladies auto-immunes

♣ Etiologies des maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes sont multifactorielles et sont le plus souvent d'étiologie inconnue.

Bien que chacun puisse déclarer une maladie auto-immune (MAI), il semblerait que certains individus présentent plus de risque que d'autres de développer ce type d'affection. Cette constatation a permis d'émettre une hypothèse sur l'existence de facteurs de prédisposition aux MAI. (27, 28, 29)

Ces facteurs principaux sont résumés dans le tableau II.

Tableau II : Étiologie des maladies auto-immunes (26)

ÉTIOLOGIE DES MALADIES AUTO-IMMUNES	
Facteurs génétiques	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de concordance de 10 à 30 % chez les jumeaux monozygotes. - Association de certains gènes HLA de classe II avec certaines maladies auto-immunes. - Déficiences congénitales en composants du complément : C2, C4, C1 : 40 % des sujets ayant un déficit homozygote en C2 et 80 % des sujets ayant un déficit homozygote complet en C4 développeront un lupus érythémateux systémique (LES).
Sexe	<p>La plupart des maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez les femmes (en particulier LES et cirrhose biliaire primitive). La spondylarthrite ankylosante est plus fréquente chez l'homme.</p>
Environnement	<p>Certaines maladies auto-immunes sont plus fréquentes dans certaines zones géographiques.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Microorganismes - Toxiques - Médicaments
Néoplasie	<ul style="list-style-type: none"> - Autoanticorps produits dans le contexte de prolifération B monoclonales. - Syndromes paranéoplasiques secondaires à l'action d'autoanticorps (mimétisme moléculaire entre antigènes tumoraux et antigènes structuraux du système nerveux central).

♣ Rôle pathogène des lymphocytes B

Les autoanticorps pathogènes ont été mis en évidence dans de nombreuses maladies humaines. On peut citer comme exemples la myasthénie et les cytopénies périphériques auto-immunes.

Classiquement, contrairement aux anticorps naturels, les autoanticorps pathogènes sont la traduction d'une réponse immune secondaire et ont fait l'objet de mutations somatiques et d'une maturation d'affinité. (26)

Le tableau III résume différents mécanismes impliqués dans le rôle pathogène des lymphocytes B.

Tableau III : Rôle pathogène des lymphocytes B (26)

RÔLE PATHOGÈNE DES LYMPHOCYTES B	
Autoantigène modifié	<ul style="list-style-type: none"> - Anémies hémolytiques auto-immunes secondaires à la prise d'alphaméthylidopa. - Absence de galactose dans la portion Fc des IgG au cours de la polyarthrite rhumatoïde.
Réponse immunitaire « anormale » à un autoantigène normal	<p>Antigènes dits « exclus » :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stroma rétinien. - Testicules (cellule de sertoli). <p>Mimétisme moléculaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Manifestations paranéoplasiques des cancers bronchiques. - Homologies de structure entre la protéine M du streptocoque et des antigènes de la synoviale articulaire dans le rhumatisme articulaire aigu.
Proliférations monoclonales avec activité autoanticorps	<p>Au cours d'un myélome ou d'une hémopathie lymphoïde, une Ig monoclonale peut être responsable d'une cytopénie auto-immune périphérique (maladie des agglutinines froides, purpura thrombopénique idiopathique) ou d'une neuropathie périphérique (anticorps anti-glycoprotéine de la myéline).</p>
Infection	<p>Manifestations auto-immunes associées à une activation oligoclonale ou polyclonale des LB induite par un agent infectieux.</p> <p>Au cours de l'infection par le virus Epstein-Barr on peut observer une anémie hémolytique auto-immune ou un purpura thrombopénique idiopathique.</p> <p>Mimétisme moléculaire : au cours de l'infection par le VIH on observe de manière fréquente une thrombopénie auto-immune.</p>
Déficit en facteurs humoraux de contrôle de l'auto-réactivité	<p>Anomalie du contrôle des autoanticorps anti-idiotypiques.</p>
Déséquilibre de la balance Th1-Th2	<p>Au cours de la grossesse, il existe une prédominance des lymphocytes Th2 et les maladies à autoanticorps (LES, PTI, syndrome des anti-phospholipides) s'aggravent, tandis que les maladies liées à des LT autoréactifs s'améliorent (PR, SEP).</p>

♣ Rôle pathogène des lymphocytes T

Le rôle pathogène des LT est secondaire à des anomalies du contrôle des lymphocytes T autoréactifs à la périphérie. Ainsi, des anomalies concernant les mécanismes d'ignorance, anergie, délétion, inhibition, suppression vont pouvoir contribuer à l'émergence de pathologies auto-immunes.

Au cours d'une infection, deux phénomènes peuvent aboutir à la survenue d'une maladie auto-immune :

- un mimétisme moléculaire entre certains peptides microbiens et des peptides d'antigènes du soi ;
- un superantigène bactérien ou viral qui stimule de manière globale l'ensemble des LT porteurs d'une famille donnée de région V de la chaîne β du TCR, va pouvoir entraîner l'expansion incontrôlée d'un clone T autoréactif. (25, 26)

E. Antigènes thyroïdiens et autoanticorps

Les principaux autoantigènes thyroïdiens sont la thyroperoxydase (TPO), la thyroglobuline (Tg) et le récepteur de la TSH (R-TSH). Tous trois sont directement liés aux fonctions spécialisées de la glande thyroïde. D'autres antigènes ont été identifiés par réaction avec des sérums de patients atteints de maladies thyroïdiennes auto-immunes (MTAI), mais leur place dans le processus d'auto-immunisation est encore incertaine. Il s'agit du deuxième antigène de la colloïde (CA2), des antigènes de surface de la cellule thyroïdienne et d'antigènes identifiés par leur ARN messenger. CA2 est une protéine non iodée contenue dans la colloïde et sans relation avec la thyroglobuline.

Les autoanticorps correspondants ont été mis en évidence par immunofluorescence sur coupes de thyroïdes. Les antigènes de surface des cellules thyroïdiennes, également mis en évidence par immunofluorescence ou hémadsorption, différents de la TPO et du R-TSH, pourraient être impliqués dans certaines réactions de cytotoxicité dépendant d'anticorps spécifiques (ADCC). Enfin, le criblage de banques d'ADN complémentaire a permis d'identifier l'antigène ATRA 1 ainsi qu'une protéine de 70 kD, dont la nature est inconnue. (4)

1. Anticorps anti-thyroglobuline (Ac anti-Tg)

Les Ac anti-Tg sont habituellement des IgG, moins fréquemment des IgA ou des IgM. Comme mentionné ci-dessus, les Ac anti-Tg spontanés ne reconnaissent qu'un nombre limité d'épitopes sur la molécule de Tg. Le rôle pathogène de ces anticorps n'est pas apparent. Ils peuvent constituer des complexes immuns circulants ou fixés dans le tissu thyroïdien ou même dans le rein où des cas exceptionnels de syndrome néphrotique ont pu leur être rapportés. (4)

2. Anticorps antihormone thyroïdienne

Les anticorps anti-T4 et anti-T3 sont détectés chez environ 5 % des patients atteints de thyroïdite ou de maladie de Basedow. Les anticorps sont responsables d'artefacts dans les dosages de T4 et de T3, dont l'intensité et le sens dépendent de la méthode employée. Ils sont habituellement sans effet sur

l'action biologique des hormones. Ces anticorps représentent en fait des spécificités particulières d'anticorps anti-Tg. (4)

3. Anticorps anti-thyroperoxydase (Ac anti-TPO)

Ces anticorps sont habituellement des IgG, beaucoup plus rarement des IgA ou des IgM. Les Ac anti-TPO fixent le complément, ce qui leur donne un effet potentiel de cytotoxicité. Ils semblent également capables de médier l'ADCC. Toutefois, l'expérience de nature représentée par le transfert transplacentaire de ces anticorps de la mère au fœtus indique leur innocuité habituelle, puisque l'immense majorité des nouveau-nés de femmes atteintes de thyroïdite avec titre élevé d'Ac anti-TPO ne présentent pas la moindre anomalie thyroïdienne.

Les autoanticorps anti-TPO spontanés ne reconnaissent que deux à six épitopes de la molécule de TPO. Dans certains cas, les Ac anti-TPO sont capables d'inhiber l'activité de l'enzyme. Le degré d'inhibition est indépendant du titre des anticorps. Les molécules d'anticorps inhibitrices semblent reconnaître des épitopes particuliers de la molécule. Actuellement, il n'a pas encore été possible d'établir une corrélation précise entre l'existence d'hypothyroïdie et la présence de certains sous-groupes de ces anticorps. (4)

4. Anticorps anti-récepteur TSH (Ac anti-R TSH)

Les Ac anti-R TSH sont tenus pour responsables de l'hyperactivité fonctionnelle thyroïdienne de la maladie de Basedow, par le biais de leur liaison

au récepteur et de la stimulation de l'adénylate cyclase qui en découle. La démonstration de cet effet est facilement obtenue *in vitro* sur cellules thyroïdiennes humaines, porcines ou de cellules de la lignée FRTL5. Les Ac anti-R TSH sont détectés par leurs effets biologiques. Ils manifestent plusieurs types d'activités ; ils sont hétérogènes d'un sujet à l'autre et chez un même sujet. Les méthodes biologiques de mise en évidence des Ac anti-R TSH sont multiples, ce qui a contribué à compliquer considérablement leur nomenclature.

Schématiquement, les autoanticorps anti-récepteurs peuvent appartenir aux classes suivantes :

- Anticorps stimulants (thyroid stimulating antibody TSAb, thyroid stimulating immunoglobulin TSI). La recherche des anticorps antirécepteurs de la TSH par des tests fonctionnels (synthèse d'AMPc par des thyrocytes en culture) démontre l'absence de TSAb et la présence d'anticorps bloquant l'action de la TSH ou des TSAb, TSBAb (thyroid stimulating blocking antibody). Malheureusement la recherche des TSAb et encore plus des TSBAb est loin d'être routinière.

- Anticorps inhibant la liaison de la TSH à son récepteur (thyrotropin binding inhibitory antibody TBIAb, thyrotropin binding inhibitory immunoglobulins TBII). La recherche des TBIAb est de pratique courante. Sa positivité attendue dans les thyroïdites de Hashimoto avec thyrotoxicose s'observerait jusque dans 15 à 20 % des thyroïdites de Hashimoto classiques, traduisant la présence dans le sérum, d'une patiente normo- ou hypothyroïdienne, d'Ac se fixant *in vitro* sur les récepteurs de la TSH. Peut-être ces anticorps sont-ils réellement stimulants mais la thyroïde incapable de répondre, à un stade tardif de la maladie ; peut être s'agit-il plutôt d'anticorps non stimulants.

- Anticorps stimulants la croissance du tissu thyroïdiens (thyroid growth immunoglobulin TGI). Encore plus confidentielles et peut-être contestables méthodologiquement, sont les recherches d'immunoglobulines agissant sur la croissance de la thyroïde : la présence de TGI est corrélée à l'importance du goitre et dans les TCL atrophiques, de TGBI (thyroid growth blocking immunoglobulins). (4)

5. Autres anticorps

Une variété d'autres anticorps est observée chez les patients atteints de MTAI ; ils sont dirigés contre d'autres constituants de l'organisme, la tubuline, la calmoduline, l'ADN ou les protéines associées à l'ADN, les polynucléaires, les lymphocytes. (4)

6. Complexes immuns intrathyroïdiens et circulants

Des dépôts d'immunocomplexes ont été observés contre la membrane basale des follicules thyroïdiens chez les patients atteints de MTAI. Les études par immunofluorescence ont montré l'existence de dépôts d'IgG, IgA, IgM, C3 et Tg. La localisation intrathyroïdienne de ces complexes immuns peut être responsable d'une réaction locale d'inflammation médiée par le complément. (27)

La présence de complexes immuns circulants constitués essentiellement de complexes Tg-anti-Tg est démontrée chez les patients. Le rôle pathogénique des immunocomplexes circulants dans la pathologie thyroïdienne auto-immunitaire est

discuté. Comme précédemment cité, ils peuvent être, chez de rares patients, responsables d'une pathologie rénale. (4)

F. Prédisposition génétique des MTAI

L'émergence des MTAI requiert une prédisposition génétique, un dysfonctionnement immunologique et l'intervention de facteurs acquis.

Elle est amplement démontrée par la fréquence excessive soit de MTAI, soit des auto-anticorps antithyroïdiens dans certaines familles et la concordance de 30 à 50 % de MTAI chez les vrais jumeaux. Cette prédisposition s'applique sans distinction à la maladie de Hashimoto. Elle s'étend d'ailleurs habituellement à l'ensemble des maladies auto-immunes spécifiques d'organe. Cette prédisposition est partiellement sous le contrôle du CMH, comme toutes les maladies auto-immunitaires. Chez les Européens et Américains du Nord, l'haplotype HLA-B8-DR3 augmente d'un facteur 3-4 le risque relatif de maladie de Basedow et de thyroïdite atrophique. Les groupes DR4 et DR5 sont associés de la même façon à la maladie de Hashimoto et à la thyroïdite du post-partum. L'implication du système HLA est moins forte dans les MTAI que pour d'autres maladies auto-immunitaires, diabète insulino-dépendant par exemple. Certaines spécificités allotypiques (Gm) des chaînes lourdes des immunoglobulines sont également corrélées mais faiblement, aux MTAI. (27)

L'analyse du polymorphisme génomique de la région des gènes codant pour les antigènes de classe II du CMH, pour les chaînes lourdes des IgG ou pour le récepteur d'antigène des lymphocytes T n'a pas, jusqu'à présent, fourni de marqueur plus spécifique de prédisposition aux MTAI. Cependant, dans le contexte des observations récentes de corrélation étroite entre la séquence de régions variables des molécules HLA de classe II et le diabète insulino-

dépendant, il est clair que cette voie de recherche doit être poursuivie pour les MTAI. (30) Le même type de démarche devra être conduit au niveau de la séquence des récepteurs antigéniques des lymphocytes T, à partir de clones de lymphocytes T autoréactifs avec, déjà, des résultats prometteurs. Enfin, si l'existence d'un certain degré de polymorphisme des principales molécules thyroïdiennes potentiellement antigéniques est démontrée, il restera à tenter de corréler certains variants à la prédisposition aux MTAI.

Les antigènes HLA DR4 et HLA DR5 prédisposent à l'hypothyroïdie transitoire. Celle-ci requiert un autre cofacteur car des patients HLA DR4 ou DR5, porteurs d'anticorps, peuvent rester euthyroïdiens.

Une étude suédoise de 50 femmes retrouve une association entre l'antigène DR4, surtout associé à DR3 et DR5, et la présence d'anticorps antimicrosomes. L'association est même plus forte en cas de survenue d'hypothyroïdie. Une autre étude de 33 femmes retrouve cette association avec l'antigène DR5 et le phénotype DR4 DR5. (30)

Au Japon, l'hypothyroïdie est significativement associée avec HLA DR3, et HLA DR2 est protecteur contre les dysthyroïdies du post-partum. Ces différences peuvent être expliquées par des différences ethniques et des différences concernant les patients examinés. (27)

Dans le groupe avec thyrotoxicose, l'augmentation de DR3 DR5 retrouvée initialement n'a pas été confirmée. (4)

G. Diagnostic

La maladie de Hashimoto étant une maladie autoimmune caractérisée par une hypothyroïdie, le diagnostic repose d'abord sur sa mise en évidence.

L'hypothyroïdie est la plus fréquente des endocrinopathies. Le caractère multiple des organes cibles des hormones thyroïdiennes et la sévérité très variable de la maladie (depuis l'hypothyroïdie infraclinique jusqu'au coma myxoedémateux) expliquent que le diagnostic soit souvent fait avec retard. Pourtant, dès que le diagnostic est évoqué, il est facile à affirmer ou à éliminer. Le traitement est alors simple et le pronostic excellent. (24)

Actuellement le diagnostic est fait de plus en plus précocement.

1. Diagnostic d'une hypothyroïdie

a) Définitions et épidémiologie

♣ Définitions

On peut définir l'hypothyroïdie en fonction :

- du niveau de l'atteinte : primaire (ou périphérique) en cas d'atteinte de la glande thyroïde ou secondaire (ou centrale) en cas d'atteinte hypothalamique ou hypophysaire ;

- de la sévérité de l'atteinte : hypothyroïdie clinique, patente ou avérée (lorsque la TSH est > 10 mU/L) ou hypothyroïdie fruste ou infraclinique (au cours de laquelle la concentration de TSH est entre 4 et 10 mU/L, celle de T3L et de T4L normale et les signes cliniques de l'hypothyroïdie généralement absents). (24)

Les valeurs normales des constantes biologiques sont les suivantes :

- TSH : 0,3 à 3,7 mU/L
- T3L : 2 à 4 pg/ml ou 3 à 6 pmol/L
- T4L : 7,8 à 19 pg/ml ou 10 à 22 pmol/L (2)

♣ Epidémiologie

L'hypothyroïdie est 2 à 3 fois plus fréquente chez les femmes. Son incidence augmente avec l'âge. L'hypothyroïdie primaire est beaucoup plus fréquente (1000 fois!) que l'hypothyroïdie secondaire.

En France, l'enquête SUVIMAX menée en 1994-1995 montre que si 0.2 % des hommes et 0.4 à 0.7 % des femmes avant 60 ans ont une hypothyroïdie clinique, 4 % des hommes et 7 à 11 % des femmes de moins de 60 ans ont une hypothyroïdie infraclinique.

Après 60 ans, la prévalence de l'hypothyroïdie patente est de 1.7 % et celle de l'hypothyroïdie fruste de 10 à 16 %. (24)

♣ Facteurs favorisants

Les facteurs favorisants sont :

- la période du post-partum ;
- les antécédents familiaux de pathologie auto-immune thyroïdienne ;
- les antécédents personnels d'irradiation cervicale, d'autres pathologies auto-immunes endocriniennes (diabète de type I, insuffisance surrénale, insuffisance ovarienne) ou non endocriniennes (maladie coeliaque, vitiligo, syndrome de Sjögren, syndrome de Turner). (24)

b) Méthodes utilisées

Le diagnostic repose sur le dosage de TSH (actuellement de 2^{ème} ou 3^{ème} génération). Pour le diagnostic d'hypothyroïdie, il faut tenir compte des normes

indiquées par le laboratoire effectuant le dosage. Habituellement, les valeurs normales (intervalle de référence) de TSH se situent entre 0.3 et 0.4 mU/L. On parle d'hypothyroïdie quand la TSH est supérieure à la borne supérieure de la normale (généralement donc > 4 mU/L). (24)

c) Recommandations de l'Anaes (1998)

Elles restent d'actualité.

Chez un patient sans maladie générale sévère, il faut réaliser :

- en première intention, le dosage de TSH qui est l'examen de référence.

Lorsque la concentration de TSH est normale, le diagnostic d'hypothyroïdie primaire peut être éliminé. Cependant, un taux de TSH dans les valeurs inférieures de l'intervalle de référence du laboratoire chez un patient symptomatique doit faire suspecter une hypothyroïdie secondaire ou tertiaire. Il faut alors compléter le dosage de la TSH par un dosage de la T4L (dont la concentration est basse en cas d'hypothyroïdie secondaire) ;

- en seconde intention, face à une élévation de la TSH, il est recommandé :

- de contrôler le 1^{er} dosage de TSH lorsque celui-ci est proche de l'intervalle de référence du laboratoire pour confirmer le diagnostic,
- de doser la T4L pour préciser le diagnostic lorsque cela semble utile à la décision thérapeutique : hypothyroïdie franche (TSH élevée et T4L basse), hypothyroïdie infraclinique (TSH élevée, T4L normale chez un patient asymptomatique ou paucisymptomatique), causes rares d'hypothyroïdie comportant une sécrétion inappropriée de TSH comme le syndrome de

résistance aux hormones thyroïdiennes, l'adénome hypophysaire à TSH (TSH élevée ou normale avec T4L élevée),

- de doser éventuellement les anticorps anti-TPO pour préciser le diagnostic étiologique de l'hypothyroïdie et comme élément pronostique en cas d'hypothyroïdie infraclinique.

Chez un patient avec maladie générale sévère, les dosages de TSH et/ou de T4L constituent le bilan initial. Ils ne s'imposent que dans les situations où l'examen clinique évoque clairement un état d'hypothyroïdie primaire ou une insuffisance thyroïdienne d'origine secondaire ou tertiaire. L'interprétation des résultats de ces dosages est difficile, les valeurs mesurées n'étant pas en relation directe avec l'état thyroïdien du patient dans la majorité des cas.

En pratique, dans l'immense majorité des cas, pour faire le diagnostic d'hypothyroïdie primaire, un dosage de TSH est suffisant. Son élévation signe une hypothyroïdie. Lorsque la TSH est supérieure à 10 mU/L, il s'agit d'une hypothyroïdie clinique, patente, avérée. Plus elle est élevée, plus l'hypothyroïdie est profonde. Lorsque la TSH est entre 4 et 10 mU/L, généralement la T4L est normale et il n'y a pas de signe clinique : il s'agit d'une hypothyroïdie fruste ou infraclinique.

Le diagnostic de l'hypothyroïdie centrale, en revanche, ne peut être fait sur un simple dosage de TSH. En effet, celle-ci reste dans l'intervalle de référence : elle est dosable, mais correspond à une TSH dépourvue d'activité biologique. C'est le dosage de T4L qui permet le diagnostic. Généralement, le diagnostic est évoqué dans un contexte de pathologie de la région hypothalamo-hypophysaire. Sinon, si les signes cliniques d'hypothyroïdie sont très évocateurs mais que la TSH est normale, on doit compléter par un dosage de T4L.

Les examens inutiles au diagnostic sont :

- les anticorps antithyroïdiens, sauf pour le diagnostic étiologique.

N'oublions pas que près de 10% des femmes ont des titres élevés d'anticorps antithyroïdiens sans avoir pour autant une hypothyroïdie. En tout cas, s'ils sont positifs, il est inutile de faire un nouveau dosage :

- l'échographie thyroïdienne, qui n'a aucun intérêt dans le diagnostic positif de l'hypothyroïdie de même que la scintigraphie thyroïdienne.

Le seul diagnostic différentiel est le syndrome de basse T3. Il est rencontré chez les malades de réanimation, les patients ayant des affections chroniques justifiant une hospitalisation prolongée ou certains états psychiatriques chroniques. Dans ces cas, la concentration de TSH est normale, mais celle de T3L est basse, de même éventuellement que celle de la T4L. Certains médicaments peuvent accentuer ce tableau (dopamine, glucocorticoïdes...). pour peu que le patient, en réanimation, soit dans le coma, hypotherme et bradycarde, l'hypothèse d'un coma myxoedémateux est fréquemment évoquée. C'est bien sûr le dosage de TSH qui permet de faire le diagnostic : élevé en cas de coma myxoedémateux, la TSH est normale dans le syndrome de basse T3 accompagnant l'état critique. (24)

2. Diagnostic anatomo-pathologique

Au plan clinique, sa forme typique est constituée par l'existence chez une femme de la 4^{ème} ou 5^{ème} décade d'un goitre d'apparition généralement insidieuse et surtout d'une consistance particulière car ferme et ficelée. (23)

Le classique goitre suifé est devenu rare. La thyroïde est plus ou moins hypertrophiée, plus ou moins ferme, nodulaire ou homogène. Le plus souvent elle

est indolore, mais parfois elle est sensible, voire douloureuse, spontanément ou à la palpation. (5)

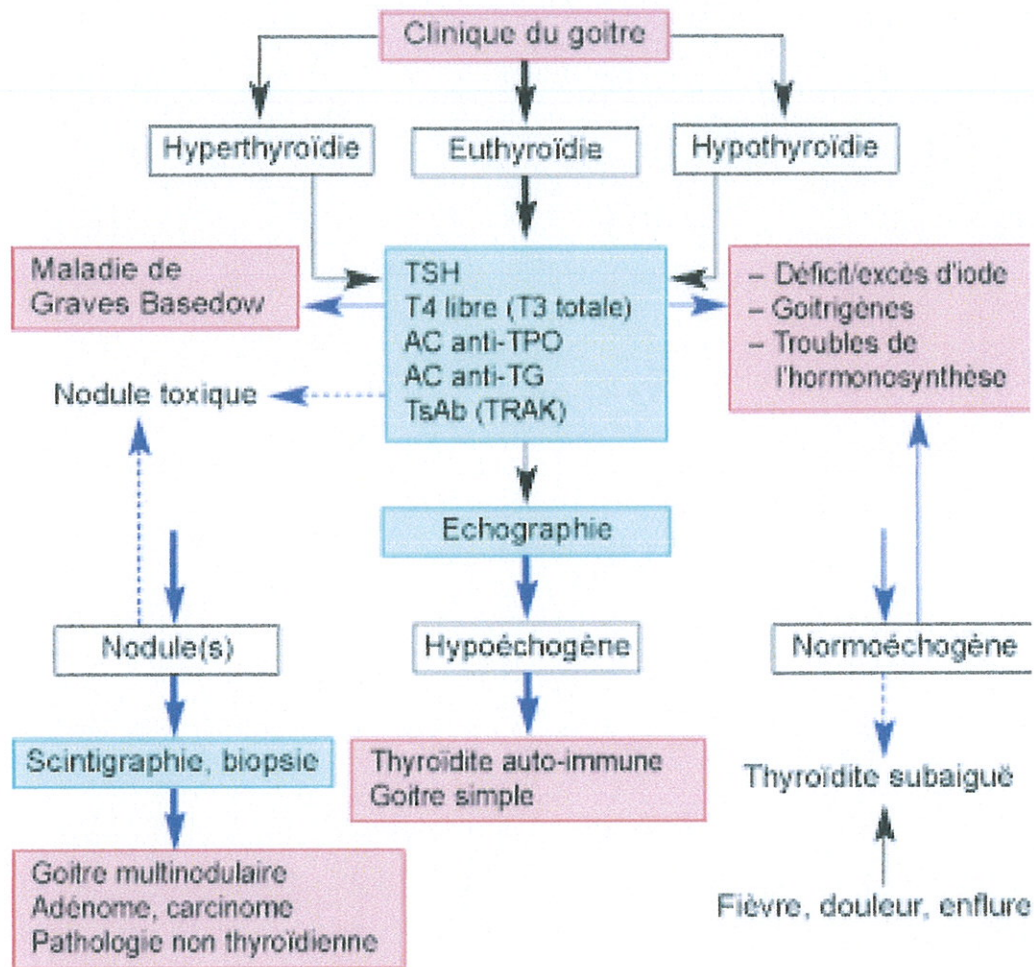


Figure 4 : Démarche diagnostique en fonction de la clinique du goitre (31)

En général, la glande thyroïde est 2 à 4 fois plus volumineuse que normalement. La lésion est symétrique et le lobe pyramidal peut paraître proéminent. Elle peut être adhérente aux tissus de voisinage, mais facilement clivable.

À la coupe, les infiltrats lymphoïdes apparaissent comme des nodules, régulièrement répartis, avec accentuation fibreuse progressive de la lobulation thyroïdienne.

Les critères histologiques comportent une infiltration lymphoplasmocytaire diffuse avec des centres germinatifs, des cellules oxyphiles, une fibrose. Les infiltrats cellulaires sont constitués en majorité de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, et de lymphocytes B producteurs d'anticorps. Les structures vésiculaires sont détruites. Les thyrocytes sont progressivement altérés et meurent par apoptose. La TSH pourrait inhiber certains des mécanismes de l'apoptose. (5, 6, 22, 28, 29, 32)

L'importance de l'infiltration lymphocytaire peut parfois poser un problème de diagnostic différentiel avec un lymphome. Dans d'autres cas, ce sont les modifications épithéliales impressionnantes qui pourraient simuler un carcinome. Enfin, lorsque la thyroïde est trop importante, un examen extemporané segmentaire sur une lésion périphérique pourrait faire croire à une métastase ganglionnaire, alors qu'il s'agit en réalité d'un lobule thyroïdien résiduel cerné par un manchon lymphocytaire particulièrement floride et organoïde. À cet aspect floride se substituent des formes fibreuses plus ou moins harmonieuses. La glande est atrophique, détruite, avec hypothyroïdie. (23)

3. Diagnostic biologique et immunologique

Les examens biologiques montreront une normothyroïdie ou plus souvent une hypothyroïdie dissociée. (23)

Les dosages hormonaux, selon les cas, confirment l'euthyroïdie avec T3L, T4L et TSH normales, ou dépistent une hypothyroïdie avec une réponse explosive de TSH à TRH, puis élévation de la TSH basale, baisse de T4L, baisse de T3L. (4)
L'hypothyroïdie peut manquer initialement, puis devient typiquement, de plus en plus franche. (25)

Dans cette forme classique de la thyroïdite de Hashimoto, la recherche des anticorps antithyroïdiens est d'autant plus positive que les techniques se sont affinées. (4)

Le diagnostic de thyroïde auto-immune est fondé sur la mise en évidence d'anticorps antithyroïdiens. Les anticorps apparaissent avant les signes cliniques. Il y a biologiquement toujours présence d'un taux élevé d'anticorps antithyroïdiens et l'on doit exiger un certain taux de positivité pour accepter ce diagnostic. En effet, la plupart des affections thyroïdiennes peuvent s'accompagner d'une positivité des anticorps. À titre d'exemple un peu arbitraire, on peut considérer comme significatif un taux d'anticorps antimicrosomaux (= Ac anti-TPO) supérieur à 1/1600^{ème} et des anticorps antithyroglobulines supérieurs à 1/100^{ème}. (23)

Le titre d'anticorps antithyroperoxydase (Ac anti-TPO) est élevé dans presque tous les cas ; les anticorps antithyroglobuline sont souvent présents, à un titre moins élevé. Les anticorps antiperoxydase peuvent dans certains cas être responsables d'un blocage de l'organification (avec le test au perchlorate positif). Dans certains cas, on trouve des anticorps antirécepteur de la TSH ou antitransporteur de Na/I. Parfois on ne trouve pas d'anticorps. (28, 29, 32, 33)

Les différentes méthodes de détection des autoanticorps sont présentes dans le tableau IV.

On s'aidera éventuellement de divers témoins de l'état métabolique tels que le VGM, le cholestérol, les CPK. (4)

Les signes d'inflammation sont modérés ou absents : hypergammaglobulinémie, vitesse de sédimentation un peu accélérée. (23)

Tableau IV : Méthodes de détection des auto-anticorps thyroïdiens par fixation sur les autoantigènes spécifiques (4)

Méthode	Principe	Autoanticorps
Immunofluorescence	Coupe de tissu thyroïdien animal. La fixation des autoanticorps est révélée par un deuxième anticorps fluorescent. Observation au microscope.	Tg TPO
Hémagglutination	Globules rouges d'origine animale revêtus d'autoantigènes purifiés (Tg) ou non (microsomes). La fixation des anticorps entraîne une agglutination des globules rouges. Observation à l'œil nu.	Tg TPO
Antigène fixé sur une phase solide	Support solide (tube ou microplaque) revêtu de préparation antigénique purifiée (Tg) ou non (microsome). La fixation des anticorps est révélée par un deuxième anticorps conjugué à un marqueur physique (^{125}I , Eu...) ou biochimique (enzyme, avidine, biotine...). Mesure physique du conjugué lié à la phase solide.	Tg TPO
Antigène en phase liquide/compétition avec un anticorps monoclonal fixé sur une phase solide	L'antigène purifié est conjugué à une molécule radioactive ou chimioluminescente. Sa fixation à un anticorps monoclonal spécifique, fixé à un support solide, est inhibé par les autoanticorps. Mesure physique du conjugué lié à la phase solide.	TPO
Antigène en phase liquide/précipitation du complexe	L'antigène purifié est marqué par ^{125}I . Le complexe immun est précipité par de la protéine A, fixée sur des billes. Mesure physique du précipité.	Tg TPO T3/T4

4. L'échographie

L'échographie apporte une orientation diagnostique étiologique grâce à l'étude de l'échostructure. Lorsque l'hypoéchogénicité atteint de façon diffuse toute la glande hypertrophiée, deux diagnostics sont à évoquer : thyroïdite chronique lymphocytaire (TCL) et maladie de Basedow.

L'échographie est un apport intéressant, elle montre un aspect typique.

Dans le cas d'une thyroïdite de Hashimoto, l'hypoéchogénicité concerne toute la glande. Les lésions, qu'il s'agisse d'une simple infiltration lymphocytaire ou qu'il y ait déjà sclérose, sont hypoéchogènes, ce qui peut être source de quelques inquiétudes dans les goitres hétérogènes. L'existence de lésions hypoéchogènes très étendues témoigne d'une hypothyroïdie déjà présente ou prévisible à court terme. (4)

Cette hypoéchogénicité est extrêmement fréquente mais pas tout à fait constante.

Son absence ne permet pas d'éliminer le diagnostic de thyroïdite chronique lymphocytaire. Pour trois cas sur quatre sans hypoéchogénicité initiale, un contrôle à trois mois a montré son apparition. Une surveillance échographique de ces thyroïdites chroniques lymphocytaires échographiquement normales est donc souhaitable. La persistance d'une échogénicité normale rend le diagnostic de TCL peu vraisemblable. Pour certains elle l'exclut.

L'hypoéchogénicité des TCL une fois installée apparaît durable. Elle est retrouvée jusqu'à 11 ans après le diagnostic. La surveillance échographique peut dans ces cas montrer la perte de volume thyroïdien qui est une modalité évolutive.

Par ailleurs, lorsque l'échographie montre une hypoéchogénicité totale, homogène et semblable aux muscles, la thyroïde est toujours pathologique et deux

affections seulement sont en cause : TCL et maladie de Basedow. Cette découverte échost structurale devant un goitre cliniquement banal est donc d'un fort impact diagnostique.

Chez l'enfant, la découverte de l'hypoéchogénéité d'un goitre permet le diagnostic de thyroïdite de Hashimoto avec une meilleure sensibilité que le dosage des anticorps.

L'association de nodules à cette hypoéchogénéité parenchymateuse est rare. Ils apparaissent soit parce qu'ils sont kystiques, soit parce qu'ils sont plus échogènes que le fond d'hypoéchogénéité. (28, 32)

Dans ces TCL avec nodules se pose un problème de diagnostic différentiel avec les goitres multinodulaires. La différence est l'apparence du parenchyme entre les nodules qui est entièrement hypoéchogène. (23)

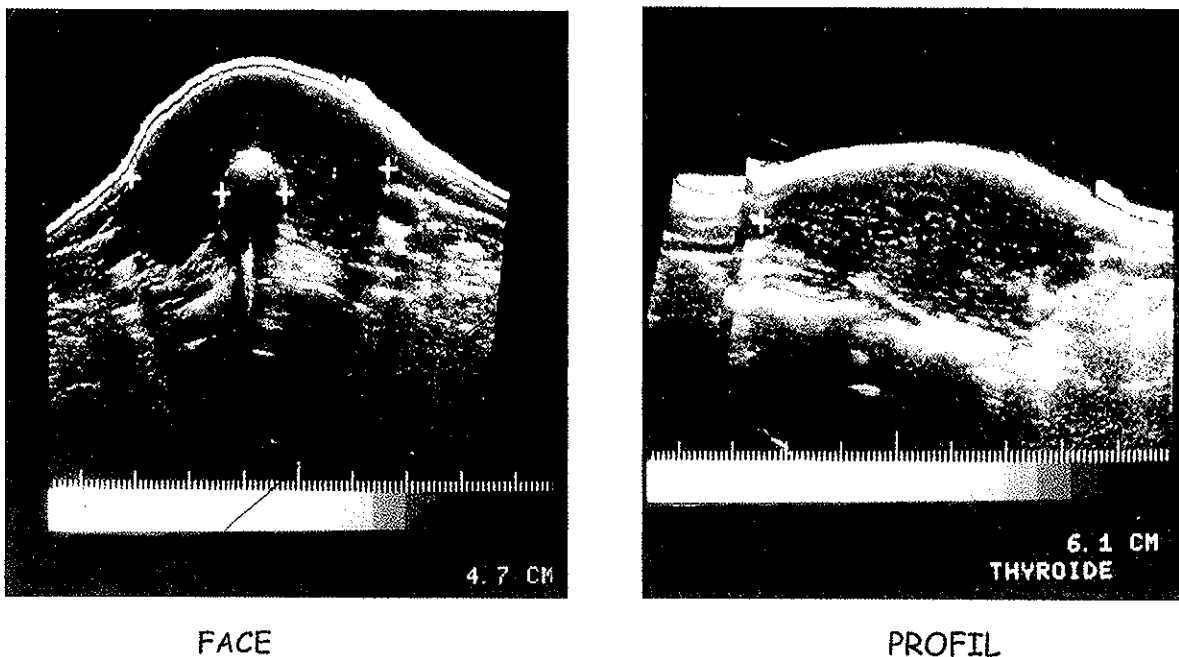


Figure 5 : Échographie thyroïdienne d'une thyroïdite de Hashimoto (31)

5. Imagerie

En l'absence de nodule échographique, on peut discuter l'intérêt de la scintigraphie. Celle-ci montre une thyroïde augmentée de volume, avec une répartition plus ou moins homogène de l'iode radioactif. La fixation de l'iode radioactif est variable, basse, normale ou élevée ; le test au perchlorate, s'il est réalisé, peut être partiellement positif, témoin du fait qu'il y a une anomalie de l'organification de l'iodure.

La scintigraphie peut parfois montrer un nodule chaud. (5, 6, 32)

Les scintigraphies à l' ^{123}I ou au ^{99}Tc fournissent des images comparables, assez homogènes au départ puis « en damier », pas toujours faciles à banaliser compte tenu des possibles associations de la thyroïdite de Hashimoto à un lymphome ou un carcinome.

Les taux de captage de l' ^{123}I sont longtemps normaux voire élevés, avec un infléchissement de plus de 10 % après perchlorate, démontrant l'existence d'un trouble de l'hormonosynthèse.

À un stade plus tardif de destruction du parenchyme thyroïdien, les images sont très pauvres et le taux de captage quasi nul. La scintigraphie au gallium à l'avantage de mettre en évidence un captage au niveau des zones hypertrophiées correspondant à l'infiltrat lymphocytaire. (4)

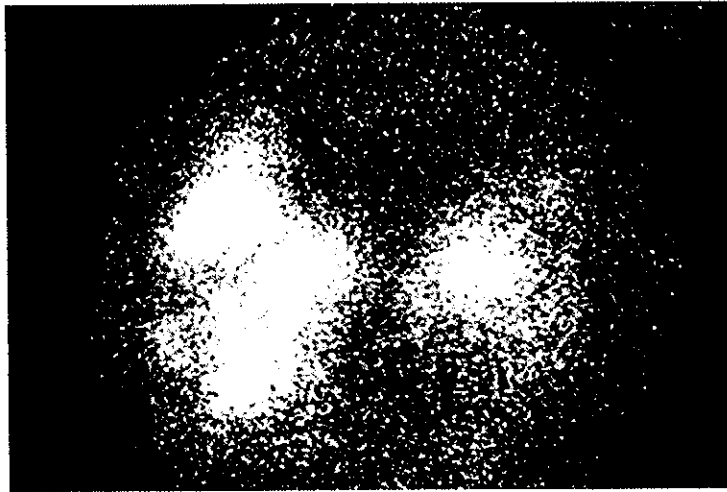


Figure 6 : Scintigraphie thyroïdienne d'une thyroïdite de Hashimoto (31)

Il n'y a pas lieu en règle de faire de vérification histologique. (5)

Les radiographies standards de cou et de thorax peuvent montrer une déviation de la trachée et une opacité du médiastin antérosupérieur en cas de goitre volumineux et plongeant, anomalies éventuellement précisées par scanner, ou mieux, IRM.

La ponction cytologie est faite en zone hypocaptante, ou hypoéchogène. Elle ramène typiquement de nombreux éléments lymphoïdes et quelques thyrocytes non suspects de malignité. Lorsque persiste un doute avec une néoplasie, on doit aller jusqu'à la ponction biopsie à l'aiguille (peu pratiquée en France) ou la biopsie chirurgicale, permettant une étude architecturale du tissu thyroïdien, l'analyse des éléments lymphoïdes souvent groupés en îlots, de la morphologie des thyrocytes et du nombre de cellules d'Askanazy, de la fibrose. (4)

Les thyroïdites auto-immunes semblent de plus en plus fréquentes. Peut-être le diagnostic en est-il plus facilement porté du fait de la pratique de la cytoponction et des titrages d'anticorps antithyroïdiens ; peut-être la fréquence a-t-elle réellement augmenté. La fréquence s'élèverait à 2 % de la population féminine, lors d'autopsies systématiques.

6. Différentes formes cliniques

Les formes cliniques de la maladie de Hashimoto sont très variables :

- Formes fibreuses : très gros goitre avec anticorps positifs.
- Formes oxyphiles : goitre modéré avec anticorps à un taux plus faible.
- Poussées évolutives rapides posant un problème diagnostique avec une thyroïdite subaiguë.
- Association avec une hyperthyroïdie clinique et biologique qui évoluera spontanément souvent vers la guérison ou l'hypothyroïdie.
- Enfin il peut très bien s'agir d'une hypothyroïdie avec atrophie thyroïdienne mais taux élevé d'anticorps antithyroïdiens.

Chez l'enfant et l'adolescent, il y a moins de fibrose et une forte infiltration lymphocytaire sur le plan histologique ; les anticorps antimicrosomiaux y sont très élevés. (23)

7. Différentes hypothyroïdies de l'adulte

a) Thyroïdite chronique auto-immune (TCAI)

Liée à une infiltration lymphoplasmocytaire de la thyroïde et associée à la présence d'anticorps antithyroïdiens circulants (Ac anti-thyroperoxydase, TPO, et Ac anti-thyroglobuline, Tg), elle touche 7 fois plus les femmes que les hommes, surtout à l'âge moyen. L'hypothyroïdie est moins fréquente en France, du fait de la carence iodée relative, que dans les pays à fort apport iodé.

Cliniquement, soit on trouve un goitre ferme, irrégulier plus ou moins nodulaire, soit la thyroïde n'est pas palpable. Dans les formes fibreuses, le goitre peut être dur, nodulaire (thyroïdite de Hashimoto). Plus rarement, le goitre est sensible, voire douloureux.

Les marqueurs de l'auto-immunité, en particulier les Ac anti-TPO sont à un titre significatif chez 95 % des TCAI, les Ac anti-Tg le sont chez 60 %. La recherche des Ac anti-TPO est la plus sensible. Mais il faut savoir que, dans la population générale, les Ac anti-TPO sont à un titre significatif chez environ 10 % des femmes. En cas de TCAI, tant que la destruction du parenchyme est insuffisante pour provoquer une hypothyroïdie, le sujet reste euthyroïdien, mais son risque de développer une hypothyroïdie dans les 20 ans est 8 fois supérieur à celui des sujets sans Ac. Quand les anticorps antithyroïdiens sont positifs et que la TSH est modérément augmentée (hypothyroïdie infraclinique), le risque de développer une hypothyroïdie est de 4 % par an.

Parmi les formes cliniques particulières, il faut noter qu'une hypothyroïdie spontanée peut aussi apparaître au cours de l'évolution d'une maladie de Basedow, indépendamment du traitement par les antithyroïdiens de synthèse, chirurgical ou par l'iode radioactif. Elle est liée au développement, très rare, d'Ac anti-récepteurs de la TSH qui, au lieu d'être stimulants, sont capables de bloquer le récepteur de la TSH.

D'autres endocrinopathies peuvent s'associer aux TCAI dans le cadre d'une :

- polyendocrinopathie auto-immune de type I (hypoparathyroïdie, insuffisance surrénalienne et candidose), généralement liée à une mutation du gène AIRE ;
- polyendocrinopathie auto-immune de type II, associant une insuffisance surrénalienne, un diabète de type I, une insuffisance ovarienne ;
- ou à d'autres pathologies auto-immunes non endocriniennes, maladie de Biermer par exemple. Un vitiligo ou encore un syndrome de Sjögren sont aussi observés plus fréquemment. (24)

b) Hypothyroïdie secondaire au traitement d'une hyperthyroïdie

Transitoire lors d'un traitement par les antithyroïdiens de synthèse, si la dose n'est pas adaptée à la fonction thyroïdienne, elle est définitive quand elle survient après traitement chirurgical ou par l'iode radioactif.

Même si la dose d'iode radioactif est normalement calculée pour ne détruire qu'une partie de la thyroïde et obtenir l'euthyroïdie, l'expérience prouve

que, avec les années, la quasi-totalité des patients évoluent vers une hypothyroïdie, justifiant, chez ces patients, une réévaluation régulière de la fonction thyroïdienne et cela durant toute la vie! (24)

c) Autres causes

Les causes iatrogènes sont liées à une mauvaise observance du traitement par les hormones thyroïdiennes, aux suites d'un traitement radical dans la région cervicale enlevant la thyroïde (par exemple pour un cancer ORL) ou à une radiothérapie cervicale ou thoracique.

Les traitements par l'iode, et surtout par l'amiodarone (22 % des sujets traités par amiodarone développent une hypothyroïdie) ou par le lithium ou encore l'interféron alpha, peuvent donner une hypothyroïdie dont l'incidence est majorée en cas de thyroïdite chronique auto-immune latente. Il est donc recommandé, avant de démarrer ces traitements, de doser les hormones thyroïdiennes et de rechercher la présence d'Ac antithyroïdiens. (24)

d) Hypothyroïdies transitoires

Les thyroïdites subaiguës de De Quervain, après une phase de thyrotoxicose associée à des douleurs cervicales et à un syndrome inflammatoire biologique, évoluent généralement vers l'euthyroïdie, mais après une phase transitoire (2 semaines à 2 mois) d'hypothyroïdie. Dans 10 % des cas, les patients gardent une hypothyroïdie définitive.

La thyroïdite silencieuse (en particulier du post-partum) est fréquente (6 % des femmes dans la période du post-partum) et survient dans les 2 à 12 mois post-partum : après une phase d'hyperthyroïdie de quelques jours (qui passe souvent inaperçue), se développe une phase d'hypothyroïdie, souvent mise à tort sur le compte des suites de la grossesse (« baby blues », dépression du post-partum...), mais parfois sévère et justifiant la mise en route d'un traitement substitutif.

À l'examen, on trouve un petit goitre indolore. Dans trois quarts des cas, la fonction thyroïdienne revient à la normale. Dans 25 % des cas, les patientes restent hypothyroïdiennes. C'est pourquoi il faut vérifier si l'hypothyroïdie persiste pour ne pas poursuivre inutilement le traitement substitutif.

Une thyroïdite du post-partum doit être cherché de manière systématique chez toutes les femmes diabétiques de type I ayant accouché, car elle y est nettement plus fréquente.

Enfin, lorsqu'une patiente a fait une thyroïdite du post-partum, une réévaluation de sa fonction thyroïdienne avant la grossesse suivante est indispensable, et cela même après retour à l'euthyroïdie, surtout s'il persiste des Ac antithyroïdiens et si la TSH est limite.

Il faut alors mettre en route un traitement par les hormones thyroïdiennes avant la grossesse, car les besoins augmentent pendant cette période : le fœtus risque, en effet de souffrir, tout au début de la grossesse, d'une insuffisance en hormones thyroïdiennes d'origine maternelle délétère pour son cerveau en formation. (24)

e) Hypothyroïdies centrales ou secondaires

Le plus souvent, elles sont la conséquence d'un adénome hypophysaire, que celui-ci ait ou non été traité par chirurgie et/ou radiothérapie. Mais d'autres tumeurs (craniopharyngiome, germinome, méningiome, métastase) ou d'autres maladies inflammatoires ou infiltrantes (sarcoïdose, histiocytose, tuberculose) peuvent être à l'origine d'une insuffisance thyroïdienne de même que les traumatismes crâniens sévères. (24)

8. Présentation clinique et biologique des hypothyroïdies de l'adulte

a) Hypothyroïdie clinique patente avérée

Les signes d'appel les plus fréquents sont : l'asthénie, la frilosité, la sécheresse cutanée, la constipation. L'importance des signes et leur capacité à attirer l'attention du médecin et à l'orienter vers le diagnostic dépendent de la vitesse d'installation de l'hypothyroïdie tant les signes sont peu spécifiques, ce qui explique le fréquent retard au diagnostic.

En effet, si l'hypothyroïdie s'est installée rapidement, en quelques mois (par exemple après une thyroïdectomie non substituée ou après interruption du traitement substitutif par les hormones thyroïdiennes) les signes et symptômes sont souvent nets : ainsi, la moitié des patients ont au moins un signe franc d'hypothyroïdie.

En revanche, lorsqu'il s'agit d'une hypothyroïdie d'installation très progressive, ancienne ou dont le diagnostic a été fait sur des examens de

dépistage systématiques, seuls 30 % présentent un signe ou ont un symptôme comparable à ceux trouvés chez 17 % des témoins : la valeur prédictive des signes ou des symptômes est, dans cette situation, très faible, proche de 10 %. En effet, beaucoup de signes ou symptômes rencontrés dans l'hypothyroïdie sont fréquents dans d'autres maladies, ou correspondent à des plaintes fonctionnelles habituelles, ou encore se sont développés de façon progressive. Enfin, il n'est pas impossible que l'hypothyroïdie altère le jugement des patients sur leurs symptômes (indifférence) ce qui, bien évidemment, diminue leurs plaintes. Lorsque les signes ou symptômes sont peu spécifiques, c'est leur aggravation ou leur modification récente qui doivent attirer l'attention.

À l'examen, dans les formes typiques, le sujet est pâle, bouffi, les cheveux sont fins et secs, la peau est sèche, la voix rauque. Il existe une dépilation (classique signe de la queue du sourcil). Le patient se plaint d'une constipation, d'une frilosité, d'une asthénie, d'une somnolence, d'une diminution de l'acuité auditive, parfois d'un syndrome du canal carpien. Il a pris un peu de poids. (24)

b) Hypothyroïdie infraclinique

L'hypothyroïdie infraclinique ou paucisymptomatique constitue actuellement la forme la plus fréquente d'insuffisance thyroïdienne périphérique. (13, 20)

Par définition, l'hypothyroïdie ne s'accompagne pas de signes cliniques. (6, 21, 24, 28, 34)

H. Classification

1. Thyroïdite de Hashimoto et hyperthyroïdie

La thyroïdite de Hashimoto peut commencer par un début thyrotoxique, simulant une maladie de Basedow. C'est ce qui est appelé dans la littérature anglo-saxonne « Hashitoxicosis ». Une ophtalmopathie peut être présente. La fixation de l'iode radioactif est normale ou élevée. Le diagnostic de maladie de Basedow est donc en général porté. La thyrotoxicose est spontanément de courte durée, ce qui explique sans doute la sensibilité au traitement par les antithyroïdiens. La fermeté du goitre à la palpation, le titre très élevé des anticorps peuvent faire évoquer la thyroïdite auto-immune. L'évolution spontanée se fait vers l'hypothyroïdie en quelques mois. Cet épisode thyrotoxique est parfois retrouvé rétrospectivement à l'interrogatoire.

On a décrit des cas où, à l'inverse, l'hypothyroïdie a été suivie par une thyrotoxicose, des mois ou des années après. L'intrication de diverses thyroïdopathies auto-immunes semble devenir de plus en plus fréquente.

Une ophtalmopathie semblable à l'ophtalmopathie basedowienne peut se voir dans un faible pourcentage de cas de thyroïdite de Hashimoto à toutes les phases de l'évolution. (5)

2. Thyroïdite de Hashimoto à début subaigu

Le début de l'évolution peut se présenter comme une thyroïdite subaiguë de De Quervain.

Les titres des anticorps et les caractères de l'évolution permettent de faire le diagnostic secondaire. (5)

3. Thyroïdite chronique de Hashimoto et nodule froid

Un nodule froid à la scintigraphie est parfois associé à la thyroïdite chronique auto-immune, ou survient au cours de l'évolution. On a noté la fréquence particulière des lymphomes survenant sur ce terrain. Il pourrait s'agir de la transformation maligne des lymphocytes infiltrant la thyroïde, favorisée ou non par la présence d'anticorps circulant dans le sérum. Il peut également s'agir d'un cancer thyroïdien différencié. Un nodule froid survenant au cours d'une thyroïdite chronique de Hashimoto est donc suspect et doit être exploré comme tel. (5)

I. Relations Hashimoto-Basedow

En bonne théorie, les maladies de Hashimoto et de Basedow s'opposent en tous points.

Au sujet du terrain, on connaît l'association familiale des deux types de pathologies, et les observations privilégiées de jumeaux homozygotes dont ceux de Volpé atteints l'un de Basedow, l'autre d'un Hashimoto, et en l'occurrence d'haplotype HLA DR3.

Une phase de thyrotoxicose peut être le prélude d'une thyroïdite de Hashimoto, cette phase initiale correspondant tout simplement à des phénomènes de vidange de la glande un peu plus prolongés que ceux des thyroïdites lymphocytaires subaiguës en raison de l'importance des stocks susceptibles d'être libérés.

Mais chez certains patients coexistent réellement des éléments appartenant aux deux maladies, et l'on utilise alors le terme plus ou moins élégant d'Hashitoxicose : maladie de Basedow avec ophtalmopathie, voire myxoedème pré-tibial, goitre volumineux, taux élevé des anticorps anti-TPO, thyrotoxicose pendant quelques mois (avec hypercaptage de l'¹²³I) puis passage en hypothyroïdie après une dose d'¹³¹I calculée au plus juste ou une thyroïdectomie partielle.

De tels faits existent, mais il ne faut pas pour autant surestimer ce concept d'association maladie de Basedow-thyroïdite de Hashimoto : de nombreux basedowiens passent à long terme en hypothyroïdie, même en l'absence de traitement dit radical (chirurgie), et pour certains auteurs, la destruction ou l'autodestruction de la thyroïde reste, au prix d'une hormonodépendance, le traitement idéal de la maladie de Basedow.

À l'inverse, certains patients sont hypothyroïdiens pendant quelques mois, puis installent une maladie de Basedow.

Cinquante observations de ce type ont été publiées mais le fait n'est sans doute pas exceptionnel. Dans un de ces cas, ont pu être mis en évidence d'abord des anticorps bloquants (TSBAbs) puis des anticorps stimulants (TSAbs).

En pratique, on doit interrompre l'hormonothérapie présentée comme définitive, et traiter la maladie de Basedow. Ces observations démontrent de façon exemplaire que l'hypothyroïdie n'est pas toujours la conséquence d'une destruction du parenchyme thyroïdien. (4, 35, 36)

J. Traitement et évolution

1. Moyens thérapeutiques

a) Lévothyroxine sodique seule

Utilisée seule dans la grande majorité des cas, la thyroxine synthétique sous forme lévogyre constitue le traitement de première intention des hypothyroïdies. Généralement administrée par voie orale sous forme comprimé, elle est également disponible en solutions buvables et injectables. (13, 14, 20, 21, 28, 31, 32, 37, 38, 39, 40)

Les spécialités suivantes renferment uniquement de la lévothyroxine :

- Lévothyrox[®] : comprimés sécables à 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 et 200 µg.
- Lévothyroxine Roche[®] : solution injectable à 0,2 mg/ml et solution buvable à 5 µg/goutte.

La forme buvable permet une mise en place très progressive du traitement qui peut alors débiter à des doses relativement faibles de 5 à 15 µg par jour.

La forme injectable est quant à elle indiquée pour le traitement de l'hypothyroïdie du coma myxoedémateux, ou lorsque le patient ne peut déglutir.

L'absorption digestive de la lévothyroxine, rapide et presque complète, de l'ordre de 80 % de la dose administrée, peut être encore augmentée en cas de prise à jeun.

Une fois absorbée, les propriétés pharmacocinétiques de l'hormone synthétique sont identiques à celle de l'hormone naturelle. On observe une forte liaison aux

protéines plasmatiques, un volume de distribution réduit, une dégradation par désiodation et conjugaison hépatique et une excrétion par voies biliaire et rénale. La demi-vie plasmatique est de 7 jours et elle ne passe pas la barrière placentaire. (6, 12, 41, 42)

Par conséquent, la lévothyroxine sodique sera administrée seule, en une seule prise, le matin à jeun. (43)

b) L-triiodothyronine ou liothyronine sodique

- Cynomel® : comprimés sécables à 25 µg.

La liothyronine sodique est la forme synthétique de l'hormone T3 naturelle lévogyre, dont elle mime les activités biologiques et les propriétés pharmacocinétiques. (37)

Son absorption digestive est rapide et pratiquement complète en quatre heures. Sa liaison aux protéines plasmatiques étant plus faible et son volume de distribution important (40 litres environ), son action est plus rapide que celle de T4. Par ailleurs, la T3, physiologiquement obtenue par désiodation de T4, est l'hormone biologiquement active. Sa demi-vie plasmatique est courte, vingt-quatre heures environ, et son excrétion est à la fois rénale et biliaire, compte tenu des différents métabolismes. (21, 38)

Deux à trois prises quotidiennes sont nécessaires au cours du traitement du fait de sa demi-vie courte. (4)

c) Association de lévothyroxine et de liothyronine sodiques

- Euthyral® : comprimés sécables à 20 µg de liothyronine et 100 µg de lévothyroxine.

Il s'agit de l'association de deux hormones T3 et T4 sous leur forme lévogyre. L'intérêt de l'utilisation de thyroxine, en association avec la liothyronine, a connu un certain regain d'intérêt à la suite d'études suggérant que les patients, lorsqu'ils prennent cette combinaison T4/T3, se sentent mieux que sous T4 seule. Cependant, le bénéfice à long terme n'est toutefois pas établi, et on considère que l'association ne reproduit pas le rapport hormonal physiologique recherché. (6, 12, 14, 20, 21, 32, 37, 39, 40)

Ces dernières années, une controverse concernant l'intérêt d'un traitement associant de la T4 et de la T3 a fait l'objet de nombreuses publications. Les arguments en faveur d'un traitement associant T4 et T3 sont minces. Par ailleurs, les médicaments actuellement disponibles en France (EUTHYRAL®) ne correspondent pas aux mélanges de T4 et de T3 recommandés dans ces articles. Il n'est plus justifié, à l'heure actuelle, de proposer de traitement par un mélange de T4 et de T3 (EUTHYRAL®). (24)

d) Le sélénium

Le sélénium (Se) est un oligoélément qui a plusieurs fonctions immunomodulatoires. Il existe de nombreuses enzymes du sélénium, comme la peroxydase glutathione, les désiodinases iodothyronines et la réductase thiorédoxine, qui agissent directement sur le fonctionnement de la thyroïde et

sur la protection des cellules contre le stress oxydatif. On sait qu'un déficit en sélénium peut être à l'origine de dysfonctionnements de la thyroïde et d'un endommagement des cellules.

Une étude prospective a été effectuée « en aveugle » sur 63 femmes souffrant de maladie auto-immune et dont les anticorps anti-TPO et/ou anti-Tg étaient supérieurs à 200 UI/mL. Les patients étaient regroupés par âge, niveau d'anticorps anti-TPO et anti-Tg, puis répartis au hasard dans deux groupes (groupe recevant le sélénium : nombre = 37, âge = 46+/-13 ; groupe témoin : nombre = 26, âge = 41+/-10).

Le groupe traité recevait oralement 200 µg de L-sélénométhionine par jour pendant 3 mois. Tous les patients avaient un traitement substitutif par T4 suffisant pour maintenir la TSH dans la fourchette des valeurs normales. Les anticorps anti-TPO, anti-Tg, la TSH et les hormones thyroïdiennes libres étaient mesurés avec les kits d'essais du commerce hautement sensibles et spécifiques RIA ou IRMA.

Résultats : dans le groupe recevant le sélénium, la concentration moyenne en anticorps anti-TPO a significativement baissé, descendant à 73% par rapport au groupe témoin, où aucun changement n'était observé. Les anticorps anti-Tg sont descendus à 86% dans le groupe supplémenté, par rapport à aucun changement dans le groupe témoin. La baisse de la TSH était de 57%, alors qu'il n'y avait aucune augmentation statistiquement significative dans la T3 ou T4 libres. (44)

En conclusion, dans les thyroïdites auto-immunes, un traitement avec 200 µg de L- Sélénométhionine a un effet suppressif sur les anticorps sériques anti-TPO et anti-Tg, qui jouent un rôle dans la destruction des cellules folliculaires. Bien que le mécanisme exact demeure inconnu, le sélénium administré à dose

supranutritionnelle exerce une action thérapeutique sur de nombreux processus autoimmuns. (45)

2. Indications

On considère que la liothyronine sodique seule ou en association ne doit pas être utilisée pour le traitement au long cours de l'hypothyroïdie. En effet, sa demi-vie courte impose 2 à 3 prises journalières qui entraînent des fluctuations importantes des taux sériques de T3, à l'origine d'effets secondaires notamment cardiaques. Par ailleurs, des études pharmacocliniques ont montré qu'outre un temps de latence plus court que celui de la T4, la T3 possède également une intensité d'action supérieure. (6, 20, 21, 32, 37, 38, 39)

C'est pourquoi la T4 dont la demi-vie longue permet une seule prise quotidienne assurant des niveaux sériques stables, et qui est mieux tolérée en raison de son action moins brutale, constitue à l'heure actuelle le traitement de référence pour l'hypothyroïdie. (32, 37, 39)

Les indications de la T3 seule ou en association restent le traitement des hypothyroïdies dans le cas où effet transitoire et rapide est souhaité. L'effet rapide est recherché lors du coma myxoedémateux dans lequel l'hypothyroïdie menace le pronostic vital. L'effet transitoire est utilisé quant à lui pour le traitement substitutif de courte durée de patients habituellement traités par la thyroxine et nécessitant une administration d'iode 131. Seule (Cynomel®), elle peut également être utilisée dans le traitement d'appoint des résistances périphériques aux hormones thyroïdiennes ou pour freiner la TSH de certains cancers TSH-dépendants. (6, 20, 21, 38)

3. Critères de surveillance

Au cours de traitement substitutif par lévothyroxine, les critères de surveillance sont les suivants :

- l'examen clinique note la disparition des signes cliniques d'hypothyroïdie. Lorsque tous les signes ont disparu, l'examen doit rechercher d'éventuels signes de surdosage (tachycardie, tremblements fins des extrémités) ;

- la surveillance hormonale repose sur le dosage de la TSH. Au cours du traitement des hypothyroïdies, la réponse tissulaire, en particulier hypophysaire, aux variations de concentrations des hormones thyroïdiennes est lente. Ainsi, le premier contrôle hormonal doit être pratiqué chez un patient euthyroïdien sur le plan clinique depuis 3 à 4 mois afin de ne pas augmenter à tort les doses de lévothyroxine et d'entraîner une hypothyroïdie iatrogène. Ultérieurement, un bilan annuel comprenant un dosage de TSH couplé à celui des fractions libres des hormones thyroïdiennes devra être pratiqué.

Au cours des hypothyroïdies centrales, la TSH ne peut pas servir de référence. On se basera sur la normalisation des concentrations des hormones thyroïdiennes et des indicateurs d'efficacité des hormones thyroïdiennes tels que le cholestérol total ou le TeBG.

Un surdosage thérapeutique est évident chez un patient présentant des signes cliniques d'hyperthyroïdie (amaigrissement avec appétit conservé, tachycardie de repos, accélération du transit) et une augmentation des fractions libres de T4 et T3.

Lors d'un traitement substitutif par la lévothyroxine, le but est d'obtenir l'euthyroïdie clinique et la normalisation des concentrations normales de T3. Par

conséquent, une euthyroïdie tissulaire, ne peut être obtenue que pour une concentration de T4 libre à la limite supérieure de la normale entraînant alors une TSH basse. Les indicateurs d'efficacité périphérique des hormones thyroïdiennes, tels que le dosage de la TeBG, peuvent être alors utiles pour dépister un surdosage thérapeutique. (4)

Chez un patient jusque-là correctement équilibré et dont l'équilibre se dégrade, alors que la posologie de la L-T4 n'a pas été modifiée, on doit, avant d'y procéder, s'interroger sur de potentielles conditions pathologiques associées :

- la première est bien sûr une non-observance du traitement ;
- divers états physiologiques, maladies ou médicaments interférant avec l'absorption ou le métabolisme des hormones thyroïdiennes peuvent aussi expliquer un déséquilibre thérapeutique. (24)

4. Evolution

Au cours des thyroïdites auto-immunes, l'hormonothérapie thyroïdienne s'accompagne souvent d'une diminution significative du taux des anticorps antithyroïdiens et en particulier des anticorps antithyroperoxydase. Cet effet « immunomodulateur » des hormones thyroïdiennes pourrait être du soit à leur action directe sur les lymphocytes B, soit plus probablement à l'abaissement de la TSH avec modulation de l'expression des antigènes thyroïdiens (thyroperoxydase, thyroglobuline, récepteurs de la TSH). (4)

En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers la constitution d'une hypothyroïdie de plus en plus franche. L'hypothyroïdie est le plus souvent

définitive. Le traitement est donc une hormonothérapie par de la L-thyroxine, qui doit être poursuivie indéfiniment.

Au cours du traitement, le goitre diminue ou demeure inchangé. Il se peut cependant que l'évolution se fasse vers le retour à l'euthyroïdie. Il peut même secondairement survenir une autre maladie thyroïdienne auto-immune telle qu'une hyperthyroïdie de type Basedow.

Le traitement par les hormones thyroïdiennes doit donc être surveillé pour adapter la posologie à l'évolution. Les vraies rémissions sont rares, et c'est souvent le cas des femmes dont la thyroïdite auto-immune s'est exprimée après un accouchement. (5)

III. ETUDE D'UN CAS CLINIQUE

Mademoiselle X, 26 ans, est admise en consultation dans le service d'endocrinologie (Hôpital du Cluzeau) au CHU de Limoges, pour la première fois en juin 2003 sur conseil de son médecin traitant pour bilan thyroïdien. Son histoire médicale est remarquable du fait des antécédents familiaux particulièrement notables d'un point de vue de l'auto-immunité endocrinienne, comme le montre l'arbre généalogique suivant. Une polyendocrinopathie auto-immune familiale est évoquée.

A. Arbre généalogique de mademoiselle X

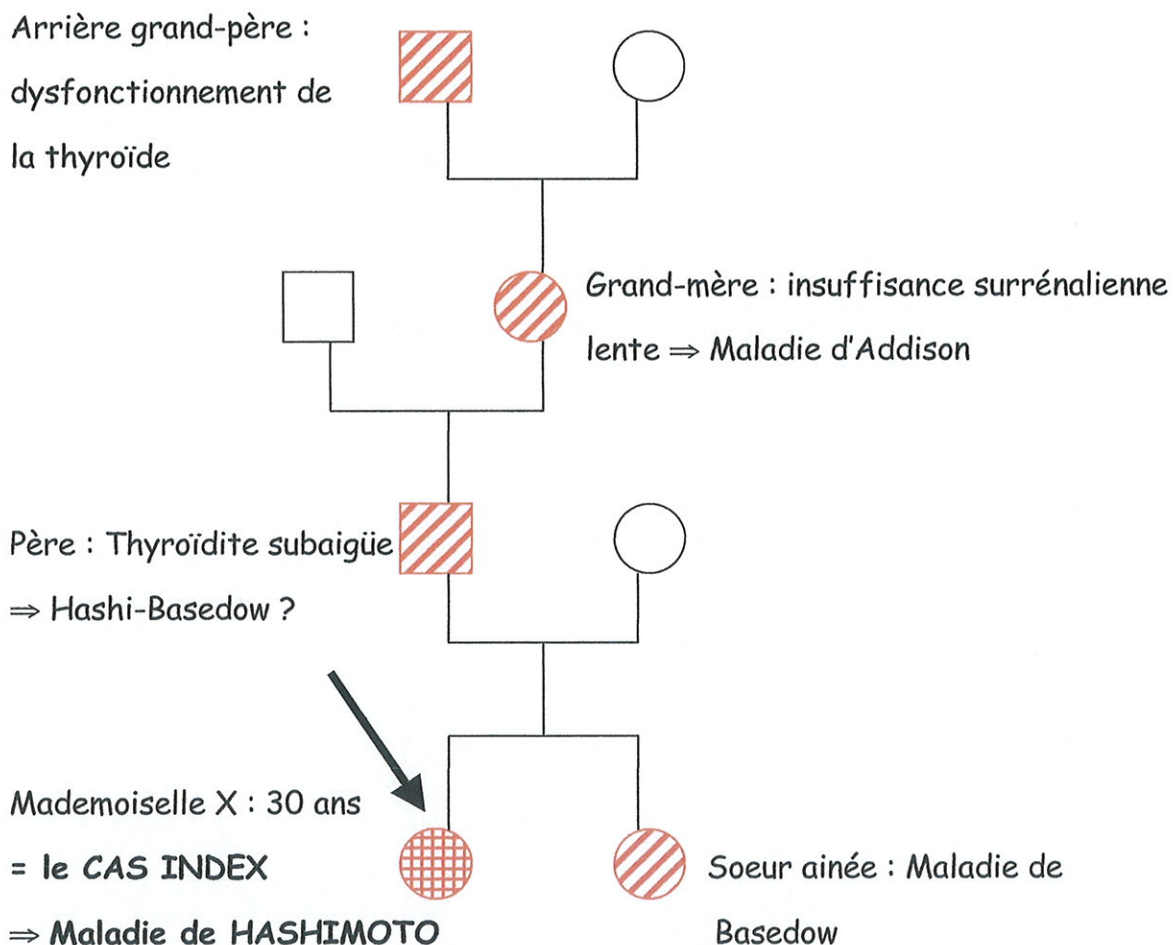


Figure 7 : Arbre généalogique de mademoiselle X

On remarque un caractère héréditaire de la maladie auto-immune.

B. Histoire de mademoiselle X

En juin 2003 : la patiente consulte pour

- une asthénie importante
- un amaigrissement
- des accès de sueurs
- pas d'accès de tachycardie
- une gêne visuelle

Le poids est stable de 65 Kg pour une taille de 1m70.

Aucun traitement ne lui est prescrit mais il lui est recommandée une surveillance biologique régulière.

Septembre 2003 : Elle est manager dans un fast-food à Toulouse. Elle subit une agression sur son lieu de travail. Elle accuse une fatigue et une perte de poids. Des examens complémentaires thyroïdiens sont recommandés (biologie et échographie de la glande thyroïde).

Octobre 2003 :

- la TSH est élevée à 6,4 mU/L (N = 0,2-4 mUI/L)
- les T4L sont à la limite inférieure : 10,49 pg/mL (N = 10-18 pg/mL)
- l'échographie montre une dysthyroïdie avec un parenchyme hétérogène.

La recherche des anticorps anti-TPO est positive (678 UI/L), alors que les anticorps anti-récepteur TSH ne sont pas retrouvés.

Décembre 2003 : elle débute le Lévothyrox® 50 µg initié à la posologie de $\frac{1}{2}$ comprimé pendant huit jours puis un comprimé par jour. Elle tolère bien le traitement mais les accès de fatigue persistent.

De plus, elle présente des troubles du sommeil avec des difficultés d'endormissement.

Elle pèse 54 Kg, soit une perte d'environ 10 Kg depuis le début de sa maladie.

Elle fume.

Elle a des nausées le matin, le transit est accéléré avec 2 à 3 selles par jour. Elle a des symptômes neuromusculaires avec des crampes et des myalgies au niveau des cuisses (quadriceps).

Elle a toujours une asthénie, non rythmée par le cycle diurne, et qui évolue par à-coups.

Ses règles sont régulières.

Elle a une chute des cheveux et ses ongles sont mous.

Son rythme cardiaque est de 56 battements par minute et sa tension artérielle de 85/60 mmHg.

Elle ne prend aucun autre médicament en dehors du Lévothyrox® 50 µg.

Novembre 2004 : elle va beaucoup mieux depuis le passage à 62,5 µg de Lévothyrox®. Mais l'asthénie persiste.

À noter : l'arrêt du tabac.

Sur le plan clinique, il persiste des crampes musculaires avec des contractures des membres inférieurs au repos, ainsi qu'une hypotension orthostatique. Elle rapporte des céphalées à type des migraines à dominance droite, non rythmées, par cycle.

Son rythme cardiaque est de 64 battements par minute, sa tension artérielle à 105/70 mmHg et son poids est à la hausse : 56,5 Kg pour 1m70.

En revanche, elle observe une recrudescence du système pileux avec une repousse plus rapide des poils sur les cuisses et apparition d'un petit duvet sur la lèvre supérieure et le haut du dos. Elle a un syndrome prémenstruel. Une allergie cutanée est apparue sur les mains.

Le bilan TSH et T4L est normal.

Suite à la persistance de crampes musculaires, le médecin généraliste lui prescrit du Magnésium Oligosol® à la posologie d'une ampoule par jour. Un traitement par Heptamyl® est associé à une posologie de six comprimés par jour et du Dicetel® trois comprimés par jour.

Elle reste placée sous 62,5 µg de Lévothyrox® par jour.

Juin 2005 : elle se plaint de douleurs abdominales et d'un amaigrissement. Dans le contexte de l'asthénie et de l'hypotension artérielle, le diagnostic de maladie d'Addison est suspecté compte tenu du contexte auto-immun thyroïdien et des antécédents d'Addison chez sa grand-mère (Fig. 7). Un bilan est programmé dans ce sens dans le service d'Endocrinologie (Unité fonctionnelle du Professeur Teissier).

Juillet 2005 : hospitalisation de jour de la patiente pour bilan d'asthénie et troubles digestifs chez cette patiente traitée pour une hypothyroïdie périphérique sur thyroïdite de Hashimoto découverte en octobre 2003.

Ses antécédents familiaux sont les suivants : (Fig. 7)

- sœur : suivie dans le service pour la maladie de Basedow
- père : maladie de Basedow
- grand-mère côté paternel : insuffisance surrénalienne lente
- arrière grand-père du côté paternel : dysfonctionnement de la thyroïde

Sur le plan personnel, elle ne prend aucune contraception hormonale. Elle a repris le tabac et fume 20 cigarettes par jour. Elle a changé de travail depuis janvier 2005. Elle occupe un poste de manager des ventes, dans un magasin de vêtements sur Limoges. Elle vit dans un appartement avec son ami dans cette même ville.

Elle est toujours sous 62,5 µg de Lévothyrox® par jour.

À l'examen, sa tension artérielle est de 105/70 mmHg et son rythme cardiaque est à 56 battements par minute. Sa glycémie capillaire à jeun est normale à 0,96 g/L. Elle pèse toujours 55,6 Kg pour 1m70 (IMC = 19).

Elle a une asthénie, non rythmée par le nyctémère, présente depuis le réveil jusqu'au soir, accompagnée de contractures et de tensions musculaires, d'essoufflement rapide pour des efforts qui ne posaient pas de problème auparavant. Les symptômes semblent plus marqués ces derniers temps.

Elle a une alternance de diarrhées et de constipation.

Elle n'a pas de mélanodermie mais au plan phanérien on note :

- une peau fragile avec des ongles cassants, non striés,
- une chute des cheveux.

Elle décrit également des crises de sudation avec bouffées de chaleur ainsi que des crises de tremblement des extrémités une fois par mois.

Enfin, elle a des nausées le matin sans vomissement. Elle est plutôt constipée avec météorisme et crises douloureuses abdominales en rapport avec les phases diarrhéiques qui alternent avec la constipation. Il n'y a pas de saignement dans les selles.

À la palpation, l'abdomen est souple, non douloureux, sans masse perçue.

Au niveau cardiologique : elle n'a pas de palpitation, pas de douleur thoracique, pas de toux, de dyspnée, d'expectoration.

Elle présente un essoufflement à l'effort, après trois étages d'escaliers, elle a les jambes lourdes en fin de journée. L'auscultation est normale et les pouls périphériques sont tous perçus. Elle n'a pas de varices.

L'auscultation pulmonaire est claire dans les deux champs.

Au niveau neurologique, l'examen est normal. Il n'y a pas de déficit sensitivo-moteur. Les réflexes sont normaux. Les pupilles sont réactives

Examens complémentaires réalisés durant l'hospitalisation de jour :

- Echographie de la thyroïde : elle montre une thyroïde de taille normale contenant de petits nodules hypoéchogènes.
- Echographie surrénalienne : elle est normale, ne montre pas de syndrome de masse au niveau des aires surrénaliennes ; en revanche, découverte fortuite d'un kyste rénal gauche.
- Bilan hormonal avec des dosages statiques et dynamiques, visant le secteur thyroïdien :
 - T4L à 13,2 pg/mL
 - TSH à 3,7 mU/L
 - anticorps anti-TPO très positifs à 4510 U/mL
 - anticorps anti-récepteur TSH inférieurs à 8 mU/mL (N = 0-15).

- Et le secteur surrénalien :
 - le cortisol plasmatique de base à 8 heures est normal à 16,9 µg/100 mL (N = 6,2-19,4 µg/100 mL). La cortisolurie des 24 heures est strictement normale à 70,2 µg/24 heures pour une diurèse de 1,5 L. La recherche des anticorps anti-surréaliens est négative.
 - ionogramme : il est normal
 - le test au synacthène 1 µg montre une réponse normale du cortisol sous stimulation par l'ACTH.

Conclusion de l'hospitalisation: il n'y a pas d'argument pour une insuffisance surrénalienne. Le transit est altéré avec fausses diarrhées de constipation. Au total, l'ensemble des explorations ne retrouve pas de caractère organique à cette asthénie. Pour prendre en compte les troubles du transit, un traitement par Forlax® a été proposé afin d'éliminer les fausses diarrhées de constipation.

Il pourrait être utile de pousser les investigations pour explorer les réserves en fer.

Enfin une consultation pourrait être proposée auprès d'un rhumatologue pour éliminer une fibromyalgie.

Décembre 2007 : elle consulte à nouveau dans le cadre du suivi thyroïdien de l'hypothyroïdie auto-immune.

Depuis le précédent examen, le poids est stable. Elle a augmenté le traitement substitutif à 100 µg par jour de Lévothyrox® depuis août 2007.

Elle a déménagé et a changé de médecin généraliste.

Elle ne fume plus depuis un an.

C'est une période difficile pour elle sur le plan professionnel.

Sa tension artérielle est normale à 120/80 et son rythme cardiaque est régulier à 64 battements par minute.

Le transit alterne toujours diarrhées et constipation.

À cette consultation, le médecin évoque, sur différents signes, la probabilité d'un début de grossesse. Par conséquent la quantification du taux de β HCG est réalisée. Il est conseillé en cas de grossesse confirmée, de vérifier la TSH toutes les 6 semaines, car l'état de grossesse modifie les besoins substitutifs thyroïdiens maternels.

Son bilan hormonal montre une TSH à 5,02 mU/L et une T4L à 11,01 pg/mL.

Le Lévothyrox® est augmenté à 125 μ g par jour.

Janvier 2008 : La grossesse est confirmée.

C. Analyse du cas de mademoiselle X

En milieu d'année 2003, M^{elle} X présente des symptômes pouvant évoquer un problème thyroïdien. Il s'en suit alors un bilan hormonal qui montre une TSH à la limite supérieure de la norme du laboratoire exécutant, soit 3,76 mU/L (N = 0,3-3,7) et une T4L normale 11,02 pg/mL (N = 7,8-19).

En octobre de la même année, il s'avère que la TSH est supérieure à la normale soit à 6,48 mU/L (N = 0,3-3,7) et la T4L est à la limite inférieure soit 10,49 pmol/L (N = 10,00-25,00).

D'après ces résultats, il est clair que M^{elle} X présente une hypothyroïdie puisque celle-ci se caractérise par une TSH élevée et une T4L basse alors que la thyroïde n'est pas palpée.

Par ailleurs, l'échographie thyroïdienne est effectuée pour un bilan d'hypothyroïdie.

La thyroïde apparaît de taille normale avec les mensurations suivantes :

- lobe droit : 1,5 x 1 x 4,5 cm
- lobe gauche : 1,2 x 0,9 x 5,6 cm
- isthme : 3 mm

Les contours de la thyroïde sont réguliers, la vascularisation de la thyroïde paraît normale. Il n'y a pas de formation ganglionnaire des axes jugulo-carotidiens.

L'échostructure de la glande est **globalement hétérogène avec nombreux petits nodules de moins de 1 mm, au plus 3 mm, répartis de façon diffuse dans les deux lobes** ce qui est évocateur d'une **thyroïdite**.

L'auto-immunité thyroïdienne est positive avec un taux significativement élevé des anticorps antithyroperoxydase (anti-TPO) qui sont positifs à un titre de 678 UI/mL (N : négatif < 10).

Au total, ce faisceau d'arguments clinico-biologiques et échographiques permet de poser le **diagnostic d'hypothyroïdie de Hashimoto**.

Pour mémoire, rappelons qu'en septembre 2003, elle a été victime d'une agression sur le lieu du travail. Ce choc psychologique pourrait être à l'origine du réveil de la maladie de Hashimoto.

Le traitement substitutif sera débuté en 2003 par du Lévothyrox® 50 µg de façon progressive, adapté selon les résultats de TSH, jusqu'à 125 µg en 2007.

Cette observation est surprenante initialement car le tableau clinique est dissocié : elle présente des signes évocateurs d'une hypothyroïdie, mais également d'une hyperthyroïdie avec une asthénie, une perte de poids importante (une dizaine de kilos depuis le mois de juin), des accès de sueur sans accès de

tachycardie, une gêne visuelle a minima. Elle a aussi des nausées le matin, un transit qui est anciennement plutôt accéléré, de façon physiologique, avec deux à trois selles par jour.

Par ailleurs, l'asthénie n'est pas particulièrement rythmée par les horaires. Il faut dire que le rythme de vie de M^{elle} X est assez particulier puisqu'elle se couche vers deux heures du matin avec une alternance de travail matin ou soir à cause de son poste de manager d'un restaurant fast-food.

Les règles restent étonnement régulières sans contraceptif.

Finalement à cette date, alors qu'elle est sous Lévothyrox® 50 µg avec un bon équilibre hormonal thyroïdien (TSH à 2,63 mU/L et T4L à 11 pmol/L), les signes objectifs sont plutôt en faveur d'une hypothyroïdie : chute des cheveux, ongles fragiles et cassants, asthénie persistante avec des « coups de pompe », tension basse (85/60 mmHg), rythme cardiaque sinusal mais lent à 56 battements par minute.

Dans ce contexte, il importe d'éliminer une insuffisance surrénalienne lente associée, bien qu'il n'existe aucune mélanodermie, car cette patiente a des antécédents de maladie d'Addison dans la famille et qu'elle se manifeste avec une atteinte auto-immune thyroïdienne.

Sur le plan surrénalien le dosage de cortisol est satisfaisant, de même l'ionogramme est sans particularité. Le fonctionnement de la glande surrénale est satisfaisant : le diagnostic de polyendocrinopathie auto-immune n'est pas retenu pour l'instant.

Enfin, un autre diagnostic a été avancé, celui de hashitoxicose, c'est-à-dire d'alternance de Hashimoto et d'hyperthyroïdie avec un mécanisme d'anticorps bloquants et stimulants le récepteur de la TSH. Ce bilan n'a d'intérêt que si la patiente développe des anticorps anti-récepteurs de la TSH.

Les explorations pratiquées durant l'hospitalisation n'allaient pas non plus dans ce sens.

Concernant l'évolution de l'hypothyroïdie : nous notons les fluctuations de symptômes neuro-musculaires et la persistance de l'asthénie alors même que les dosages de TSH sont corrects.

En novembre 2004, les symptômes cliniques d'hypothyroïdie sont tout à fait contrôlés, elle reste discrètement asthénique et décrit des problèmes trophiques au niveau cutané de type allergique à priori, mais surtout elle semble très gênée par la persistance de contractures musculaires au niveau des membres inférieurs le soir au coucher. Dans ce contexte, il lui est proposé un traitement par magnésium. À noter que la tension artérielle est également un peu améliorée avec ce jour un chiffre à 105/70 mmHg, rythme cardiaque régulier à 64 battements par minute. Son poids est de 56,5 Kg habillée. La posologie de Lévothyrox® (62,5 µg/jour) qui avait permis d'obtenir une TSH à 1,35 mU/L avec une T4L tout à fait dans la norme à 13,75 pg/mL, n'a pas été modifiée puisqu'il semble que cette posologie soit adaptée à cette patiente.

Une nouvelle analyse en mars 2005 montre un équilibre thyroïdien correct avec 62,5 µg de Lévothyrox® par jour. Elle a une T4L à 16,22 pmol/L et une TSH à 2,38 mU/mL ce qui ne nécessite pas de modification de la thérapeutique en cours.

En juillet 2005, lorsqu'elle est hospitalisée dans le cadre de la surveillance endocrinienne avec suspicion d'insuffisance cortico-surrénalienne, le bilan thyroïdien est normal sous traitement substitutif thyroïdien par Lévothyrox® 62,5 µg/jour.

En ce qui concerne les antécédents personnels, on retient un tabagisme actif à un paquet par jour, des troubles du transit avec alternance de diarrhées et de constipation.

À l'examen, le poids est de 55,6 Kg pour une taille de 1m70 soit un IMC limite à 19. À l'interrogatoire, on précise que l'asthénie n'est pas rythmée, elle existe depuis le réveil et continue jusqu'au soir parfois accompagnée de tensions musculaires. Elle a remarqué une exacerbation des symptômes qui s'intègre à un changement de rythme de travail lié à une activité plus importante. Il y a une chute des cheveux, une fragilité phanérienne. Le poids est stable depuis la dernière consultation. Elle se plaint également de crises de sudation avec bouffées de chaleur.

L'examen cardiovasculaire est strictement normal. Le rythme cardiaque est régulier à 56 battements par minute et la tension est à 105/70 mmHg.

L'examen abdominal est sans particularité de même que l'examen neurologique.

En août 2007, suite à un bilan biologique où la TSH était élevée, le traitement de M^{elle} X a été augmenté à 100 µg de Lévothyrox® par jour.

Le 11 décembre 2007, le traitement de la patiente semble cliniquement convenable. Toutefois, la dernière TSH est élevée à 5,02 mU/L et la T4L à 11 pg/mL. Les dernières règles sont du 19 novembre. Chez cette jeune femme qui s'expose à la grossesse, le résultat du dosage hormonal effectué à priori à J20 du cycle montrant une hyperestrogénie à 624 pg/mL, a fait justement évoquer un statut de grossesse. Ainsi l'augmentation de la TSH pourrait se situer dans une variation thyroïdienne physiologique au début de la grossesse.

Quoi qu'il en soit il lui est demandé de vérifier la TSH régulièrement. Elle a été sensibilisée à la nécessité d'un contrôle mensuel au cours de la grossesse. Un traitement nutritionnel substitutif pour apporter les besoins minimums

recommandés à la grossesse a été démarré et le traitement substitutif est augmenté à 125 µg de Lévothyrox® par jour.

En janvier 2008, la grossesse de la patiente est confirmée. La TSH est tout à fait normale à 1,2 mU/L sous Lévothyrox® augmenté à 125 µg par jour. Soulignons la nécessité de réaliser une surveillance de la TSH ainsi que de la T4 libre, mensuellement au cours de la grossesse avec un prochain bilan au mois de février car les besoins de M^{elle} X vont se modifier du fait du statut hormonal particulier de la grossesse.

La prise de Lévothyrox® ne va pas poser de problème lors de la grossesse car même s'il passe la barrière placentaire, il n'aura pas d'effet néfaste sur le futur bébé. Les anticorps vont faiblement passer la barrière placentaire et leur léger passage pouvant entraîner une hypothyroïdie chez le fœtus sera compensé par le Lévothyrox®. De plus si ce dernier naît avec une hypothyroïdie, à la naissance on fera une supplémentation avec de la L-thyroxine® en gouttes. Ce qui est plus compliqué est d'envisager un allaitement du futur enfant car dans le lait maternel les anticorps vont beaucoup plus diffuser et risquent d'altérer la thyroïde du bébé et éventuellement d'entraîner chez ce dernier une maladie de Hashimoto.

Il sera donc recommandé à cette maman de ne pas allaiter son enfant.

Pour terminer, l'observation permet d'évoquer le diagnostic de hashitoxicose dans le cadre d'une thyroïdite auto-immune de Hashimoto, devant la fluctuation hormonale initiale et les éléments dissociés. La sœur et le papa de la patiente ont tous les deux développé une maladie de Basedow ce qui souligne le caractère familial de cette pathologie. Enfin, la grand-mère paternelle connue

pour une insuffisance surrénalienne lente, vient argumenter le tableau de polyendocrinopathie auto-immune familiale .

D. Hypothyroïdie et grossesse

L'hypothyroïdie maternelle est une circonstance rare qui a été à l'origine d'assertions péjoratives quant au déroulement de la grossesse.

La grossesse constitue une situation éprouvante pour l'économie thyroïdienne de la mère qui doit faire face à une moindre disponibilité des iodures et à une augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes. Elle est ainsi susceptible de démasquer une hypothyroïdie latente. Par ailleurs, à l'état d'hypothyroïdie, sont attachées les notions de moindre fécondité, voire de stérilité, d'incertitude quant au déroulement de la grossesse jusqu'au terme et d'accroissement de la mortalité et de la morbidité périnatales.

Enfin la grossesse est à même de perturber les critères diagnostiques habituels de l'hypothyroïdie centrale et primitive par ses répercussions sur les fractions non liées des hormones thyroïdiennes et du fait d'un brouillage possible des symptômes d'appel. (4)

1. Conséquences de l'hypothyroïdie maternelle

Contrairement à une opinion répandue, il est peu probable qu'une carence maternelle en hormones thyroïdiennes ait des répercussions importantes sur le développement foetal puisque leur passage transplacentaire est considéré comme

faible sinon négligeable. Pourtant le devenir des grossesses des mères hypothyroïdiennes traitées ou non semble souvent défavorable. Dans une série déjà ancienne, le risque d'avortement spontané est doublé, la mortalité périnatale estimée à près de 20% et les malformations congénitales accrues de près de 20% cependant qu'un retard psychomoteur est noté chez près de la moitié des enfants. (46)

Cette prévalence plus élevée de la mortalité et de la morbidité fœtale et néonatale laisse perplexe compte tenu de la quasi-indépendance des secteurs hormonaux thyroïdiens maternels et fœtaux. Le fait que les répercussions fœtales de l'hypothyroïdie maternelle sont plus nettes lorsque la compensation est insuffisante est tout aussi surprenant.

Ces constatations péjoratives sont à tempérer par d'autres séries plus optimistes. De plus, il est nécessaire de confronter ces conséquences pour l'enfant aux étiologies de l'hypothyroïdie maternelle.

Dans l'hypothyroïdie d'origine auto-immune, le passage transplacentaire d'autoanticorps antithyroïdiens et plus particulièrement d'une immunoglobuline inhibant la fixation de TSH à son récepteur est à même de déterminer une hypothyroïdie fœtale et néonatale transitoire. De telles observations ont été rapportées et argumentées. (47)

La possibilité de répercussion de l'hypothyroïdie de la mère sur l'équilibre thyroïdien fœtal entrevu à travers une casuistique quelque peu pessimiste se trouve aussi confirmée par un mécanisme indirect comparable à celui qui est à l'origine de l'hyperthyroïdie néonatale transitoire décrite chez les enfants de mères basedowiennes.

Certaines anomalies congénitales de l'hormonogénèse se transmettant selon un modèle autosomique récessif pourraient être à l'origine d'une hypothyroïdie à la fois chez la mère et chez le fœtus.

Réputé très faible, le transfert transplacentaire des hormones thyroïdiennes n'est peut-être pas négligeable ainsi qu'en atteste la mise en évidence de quantités de thyroxine détectables dans le sérum de nouveau-nés atteints d'agénésie thyroïdienne ou d'hypothyroïdie congénitale par bloc enzymatique. (48)

Dans ces situations extrêmes, le passage de faibles quantités de thyroxine maternelle pourrait atténuer les conséquences neurologiques de l'hypothyroïdie fœtale. Mais on conçoit mal qu'une hypothyroïdie maternelle puisse déterminer une carence hormonale chez un fœtus dont la fonction thyroïdienne est normale au point d'entraîner les répercussions néfastes décrites. Il reste donc à considérer les conséquences de l'hypothyroïdie sur l'unité utéroplacentaire dont le fonctionnement pourrait être altéré par une diminution de l'hémoperfusion induite par l'hypothyroxinémie. Un tel mécanisme reste encore débattu.

En conclusion, malgré les contradictions des résultats statistiques disponibles, il apparaît souhaitable de traiter au mieux l'hypothyroïdie maternelle avant la grossesse afin de conserver à l'enfant toutes les chances d'avoir un développement général et psychomoteur normal. On peut postuler qu'une mère traitée en parfait équilibre hormonal aura toutes les raisons d'avoir une grossesse normale à tous les points de vue sauf en cas de transfert important d'immunoglobulines thyroïdo-inhibitrices ou de troubles de l'hormonogénèse fœtale concomitants. Le challenge consiste dès lors à reconnaître précocement l'hypothyroïdie maternelle et à la traiter de façon optimale. (4)

2. Traitement de l'hypothyroïdie au cours de la grossesse

La L-thyroxine per os est le traitement de choix. Il n'existe aucune particularité dans la conduite et la surveillance du traitement substitutif. L'objectif est de maintenir la concentration de TSH dans les strictes limites de la normale avec si possible une valeur située aux alentours de 1 mU/L. Dans l'hypothyroïdie centrale, c'est la normalisation de la concentration de T4L qui atteste de l'adéquation du traitement. Les besoins en L-thyroxine augmentent modérément (de l'ordre de 20%) au cours de la grossesse ce qui justifie un dosage de TSH et de T4L tous les deux à trois mois durant la grossesse puis durant les six premiers mois du post-partum. Un traitement adjuvant par bêtabloqueur est à priori contre-indiqué ou réservé très exceptionnellement à une situation rendue critique par la coexistence d'une coronaropathie. (4)

3. Fertilité et hypothyroïdie

Des anomalies du cycle sont fréquentes chez la femme jeune ayant une hypothyroïdie sévère : allongement du cycle, ménorrhagie, métrorragie, oligoménorrhée ou même aménorrhée. La fréquence des dys et anovulation est estimée à plus de 70%. (49)

Ces anomalies conduisent à une hypofertilité qui procède de plusieurs mécanismes pathogéniques : perturbation du métabolisme des hormones sexuelles, de la régulation de la prolactine et de la physiologie utérine.

L'hypothyroïdie non traitée est accompagnée d'une diminution de la concentration de sex hormone binding globuline circulante qui induit une

augmentation de la clairance métabolique des stéroïdes sexuels et une accentuation de la conversion extra-ovarienne de l'estradiol en oestrone. Le déséquilibre stéroïdien qui en résulte est responsable d'une perturbation de la pulsativité de la LH-RH et des gonadotrophines hypophysaires avec inadéquation dans l'amplitude et la chronologie du pic ovulatoire de LH. L'origine de la dysovulation est mixte : trouble du rétrocontrôle hypothalamo-hypophysaire, des stéroïdes ovariens et modification possible des afférences hormonales et aminergiques centrales imputables à l'état d'hypothyroïdie.

L'hyperprolactinémie modérée rapportée au cours de l'hypothyroïdie franche et prolongée de la femme jeune peut aussi contribuer à l'installation d'une dysovulation ou d'une anovulation. La diminution de l'activité dopaminergique inhibitrice de la sécrétion de prolactine semble directement imputable à la carence en hormones thyroïdiennes. Elle détermine une réponse excessive de la prolactine à la TRH. La diminution de la clairance métabolique de la prolactine participe à l'élévation de son taux. Cette hyperprolactinémie modérée peut s'exprimer cliniquement par une dysovulation et plus rarement par un syndrome galactorrhée-aménorrhée. En tout cas, elle contribue à favoriser l'hypofertilité au cours de la grossesse. Le traitement substitutif fait rétrocéder l'hyperprolactinémie.

Les conséquences métaboliques de l'hypothyroïdie sévère sont mal évaluées au niveau utérin. Une hypoperfusion locale et des anomalies de l'énergétique du myomètre constituent des explications plausibles des métrorragies par insuffisance de contraction utérine et de la fréquence des avortements spontanés estimés à 50% au cours du premier trimestre.

Enfin, l'hypothyroïdie semble à même de perturber le processus pubertaire, soit en le retardant, soit en favorisant la survenue d'une puberté précoce associée à

une galactorrhée secondaire à une hyperstimulation ovarienne par un défreinage hypophysaire non sélectif avec hyperprolactinémie. (4)

4. Conclusions

Le traitement hormonal substitutif restaure la fertilité des femmes jeunes atteintes d'une hypothyroïdie périphérique même ancienne et sévère. Il assure un déroulement normal de la grossesse et contribue probablement à un développement psychomoteur plus satisfaisant de l'enfant. Bien que sans conséquence marquée sur la grossesse et l'enfant, l'hypothyroïdie frustrée devrait être recherchée de principe par un dosage conjoint de TSH et de T4L au moindre signe d'appel clinique et, surtout, en présence d'antécédents évocateurs. La grossesse justifie une surveillance clinique et biologique plus étroite chez la femme enceinte ayant une hypothyroïdie connue et traitée. (4)

CONCLUSION

L'apparition d'une hypothyroïdie ainsi que la présence d'un goitre sont les signes caractéristiques d'une thyroïdite de Hashimoto. Ils sont le résultat d'une infiltration lymphocytaire de la glande thyroïde.

La génétique aussi bien que les facteurs exogènes jouent un rôle dans le développement de cette maladie. Dans certains cas, le processus auto-immun provoque des dysfonctionnements des organes nécessitant une thérapie substitutive en thyroxine, mais le plus souvent cette auto-immunité semble atteindre les niveaux de manifestation les plus bas, avec peu voire aucun trouble de la production d'hormones thyroïdiennes. Seule la présence dans le sérum d'auto-anticorps contre les antigènes thyroïdiens spécifiques et parfois un petit goitre révèlent la maladie. Les troubles varient en fonction des individus : ils peuvent s'accroître, rester stables ou régresser.

Les troubles de la thyroïde présentent une nette dominance féminine, leur fréquence augmente de façon marquée avec l'âge. Pendant la grossesse, les dérèglements de la thyroïde sont également fréquents. La surveillance pendant cette période est importante. Il est en effet indispensable de diagnostiquer précocement un éventuel dysfonctionnement pour éviter les conséquences sur le déroulement de la grossesse et le développement fœtal.

Il faut savoir aussi que le tabagisme peut induire une augmentation du volume de la glande à long terme.

Le pharmacien doit être vigilant et savoir repérer, au décours d'une conversation avec le patient, les signes du dérèglement thyroïdien. Ces signes évocateurs doivent alerter et l'inciter à conseiller une consultation du médecin traitant. Il doit par ailleurs s'assurer du suivi régulier du traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. MARIEB N. Anatomie et physiologie humaines. Traduction de la 4^{ème} édition américaine. Canada : Editions du Renouveau Pédagogique Inc., 1999, 1194 p.
2. SCHLIENGER J.-L. SOS Thyroïde : toute la vérité sur une glande peu ordinaire. 1^{ère} édition. Paris : Editions Frison-Roche, 1998, 253 p.
3. NGUYEN H., VALLÉE B., PERSON H. Schémas d'Anatomie. [en ligne]. In : Faculté de Médecine de Brest. Université de Bretagne Occidentale. Site disponible sur :
http://www.univ-brest.fr/S_Commun/Biblio/ANATOMIE/Web_anat/Tete_Cou/Thyroide/Glande_thyroide.jpg. (Page consultée le 3 octobre 2007)
4. LECLÈRE J., ORGIAZZI J., ROUSSET B., et al. La thyroïde : de la physiologie cellulaire aux dysfonctions, des concepts à la pratique clinique..Paris 6^{ème} : Expansion Scientifique Française, 1992, 573 p.
5. LÉGER Aubène. Pathologie thyroïdienne : diagnostic & traitement. 4^{ème} édition. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2001, 225 p.
6. BRAUNWALD E., HAUSER S., FAUCI A. Principes de médecine interne. 15^{ème} édition. Paris : Editions Flammarion Médecine-Sciences, 2002, 1 volume, 2880 p.

7. GANON W. *Physiologie Médicale. Série Claude Bernard. 2^{ème} édition.* Bruxelles : Editions De Boeck Université, 2005, 1 volume, 864 p. (Sciences Médicales)
8. CAYROU C. Rôle du récepteur thyroïdien TRbétâ1 dans le développement neuronal. [en ligne]. Site disponible sur :
<http://www.theses.ulaval.ca/2003/20983/ch01.html>. (Page consultée le 3 octobre 2007)
9. SABLONNIERE B. *Biochimie et Biologie moléculaire pour les sciences de la vie et de la santé.* Sofia-Antipolis : Editions Omniscience, 2006, 1 volume, 600 p.
10. Pérez-Martin A. *Physiologie de la glande thyroïde.* [en ligne]. In : Faculté de Médecine Montpellier - Nîmes. Régulation hormonale et chronobiologie - Physiologie des hormones. Site disponible sur :
http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-integres/MI6_regulation_hormonale_chronobiologie/Ressources_locale/p_hysio_hormone/PCEM2_MI6_Physio_Thyroid.pdf. (Page consultée le 3 octobre 2007)
11. GUYTON A., HALL J. *Précis de physiologie médicale. 2^{ème} édition.* Pardou : Editions Piccin Nuova Libreria, 2003, 1 volume, 1048 p.
12. BUXERAUD J. *Les médicaments du dysfonctionnement thyroïdien.* In : *Médicaments en relation avec des systèmes hormonaux. Traité de chimie thérapeutique, volume 4.* Cachan : Editions médicales internationales, 1995, 842 p.

13. MARTIN C., RIOU B. VALLET B. Physiologie humaine appliquée. Rueil-Malmaison : Editions Arnette, 2006, 1 volume, 1136 p.
14. ALLAIN P. Pharmacologie : les médicaments. 3^{ème} édition. Bouchemaine : Editions CdM, 2000, 1 volume, 500 p.
15. POCOCK G, RICHARDS C. Physiologie humaine : les fondements de la médecine. Paris : Editions Masson, 2004, 1 volume, 656 p.
16. GUENARD H. Physiologie humaine. 3^{ème} édition. Rueil-Malmaison : Editions Pradel, 2001, 1 volume, 1232 p.
17. HORN F., LINDENMEIER G., MOC I., et al. Biochimie humaine. Paris : Editions Flammarion Médecine-Sciences, 2005, 1 volume, 616 p.
18. SHORDERET M. Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. 3^{ème} Edition. Paris : Editions Frison-Roche, 1998, 1 volume, 1022 p.
19. FATTORUSSO V., RITTER O. Vademecum clinique : du diagnostic au traitement. 18^{ème} édition. Issy-les-Moulineaux : Editions Masson, 2006, 1 volume, 2048 p.
20. LUTON J-P., THOMOPOULOS P., BASDEVANT A. Endocrinologie, nutrition et maladies métaboliques. Campus référence. Paris : Editions Flammarion Médecine-Sciences, 1999, 1 volume, 480 p.

21. SALLERIN B., GUICHARD S., CARON P. Traitement des hypothyroïdies. In : Pharmacie clinique et thérapeutique. 2^{ème} édition. Paris : Editions Masson, 2002, 1 volume, 1232 p.
22. WIDMAIER E., RAFF H., STRANG K. Physiologie humaine : les mécanismes du fonctionnement de l'organisme. 4^{ème} édition. Paris : Editions Maloine, 2004, 1 volume, 809 p.
23. VIATEAU-PONCIN J. Echographie thyroïdienne. 2^{ème} édition. Paris : Editions Vigot, 1992, 135 p.
24. CHANSON P. Hypothyroïdie de l'enfant et de l'adulte. Rev. Prat., 2006, 56, 12, p. 1369-1374.
25. BATTEUX F., WEILL B. Immunopathologie et réactions inflammatoires.. Belgique : Editions De Boeck Université, 2003, 310 p. (Sciences médicales. Série Laennec)
26. MOUTHON L., GÉNÉREAU T. Immunologie immunopathologie : modules med-line n°8. Paris : Med-Line Éditions, 2002, 265 p.
27. NAGATAKI S., MORI T., TORIZUKA K. 80 Years of Hashimoto Disease. Hollande : Editions Elsevier Science Publishers B.V., 1993, 1 volume, 721 p.
28. PERLEMUTER L., THOMAS J-L. Endocrinologie. 5^{ème} édition. Paris : Editions Masson, 2003, 1 volume, 512 p. (Abrégés : Connaissances et pratique)

29. JANEWAY C., TRAVERS P., WALPORT M., et al. Immunobiologie : le système immunitaire fondamental et pathologique. 2^{ème} édition. Bruxelles : Editions De Boeck Université, 2003, 1 volume, 792 p.
30. Tomer Y., Barbesino G., Greenberg DA., et al. Mapping the major susceptibility loci for familial Grave's and Hashimoto's diseases : evidence for genetic heterogeneity and gene interactions. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 84, p. 64-4656.
31. DURON F. Les hypothyroïdies. [en ligne]. In : Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Université Paris VI. Endocrinologie. Chapitre 6. DCEM1. Examen National Classant 2006-2007. Site disponible sur : www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.6.3.html. (Page consultée le 26 janvier 2008)
32. PERLEMUTER G., HERNANDEZ MORIN N. Endocrinologie, diabétologie, nutrition. 4^{ème} édition. Ville : Editions ESTEM, 2002, 1 volume, 409 p. (Med-line)
33. EYQUEM A. Immunopathologie de la thyroïdite d'Hashimoto. L'Eurobiologiste, 1998, tome 32, n° 235, p. 181-187.
34. HAZARD J., PERLEMUTER L. Endocrinologie. 4^{ème} édition. Paris : Edition Masson, 2000, 1 volume, 498 p.
35. Cho BY., Shong YK., Lee HK., et al. Grave's hyperthyroidism following primary hypothyroidism : segmental changes in various activities of thyrotropin receptor antibodies. Acta. Endocrinol., 1989, 120, p. 50-447.

36. Ducornet B., Duprey J. Maladie de Hahimoto et hyperthyroïdie. Ann. Med. Interne, 1991, 142, p. 96-181.
37. VIDAL 2006, Le Dictionnaire. 82^{ème} édition. Issy-les-moulineaux : Editions Vidal, 2006, 1 volume, 2817 p.
38. CLERC J., service de Médecine nucléaire à l'Hopital Necker . [en ligne]. In : Faculté de Médecine Necker-Enfants malades : Endocrinologie-Diabétologie. D.C.E.M.3 - Année 2002-2003. Site disponible sur : www.educ.necker.fr/cours/poly/Endocrinologie/Endocrinologie.pdf. (Page consultée le 26 janvier 2008)
39. LUBETZKI J., CHANSON P., GUILLAUSSÉAU P-J. Endocrinologie et maladies métaboliques. 3^{ème} édition. Paris : Editions Flammarion Médecine-Sciences, 2005, 1 volume, 590 p. (Le livre de l'interne)
40. BOUVENOT G., DEVULDER B., GUILLEVIN L. Pathologie médicale : Dermatologie, Rhumatologie, Endocrinologie, Toxicologie. Tome 5. Paris : Editions Masson, 1996, 632 p.
41. KAMINA P. Anatomie clinique. 3^{ème} édition. Tome 2 : Tête, cou, dos. 5 tomes. Paris : Editions Maloine, 2006, 420 p.
42. HASLETT C., CHILVERS E.R., BOON N.A., et al. Médecine interne : principes et pratique. Traduction de la 19^{ème} édition anglaise. Paris : Editions Maloine, 2004, 1 volume, 1200 p.

43. HENNEN G. Endocrinologie. Bruxelles : Editions De Boeck Université, 2001, 1 volume, 520 p. (Sciences médicales. Série Claude Bernard)
44. Turker O., Kumanlioglu K., Karapolat I. et al. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9 month follow-up with variable doses. *J. Endocrinol.*, 2006, 190, p. 6-151.
45. BARTÈS B. Vivre sans thyroïde. [en ligne]. Site disponible sur : <http://www.forum-thyroïde.net/index.html?http://www.forum-thyroïde.net/phpBB/viewtopic.php?p=9260#9260>. (Page consultée le 17 février 2008)
46. Man EB. Maternal hypothyroxinemia, development of 4 and 7 years old offspring. In : Fisher DA., Burrow GN., Eds. *Perinatal thyroid physiology and disease*. New york : Praven Press, 1975, 117, p.32.
47. Matsuura N., Yamada Y., Nohara Y., et al. Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulins. *N. Engl. J. Med.*, 1980, 303, p. 41-738.
48. Vulsma T., Gons MH., De Vijlder JJM. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, p. 6-13.
49. Lincoln SR., Ke RW., Kutteh WH. Screening for hypothyroidism in infertile women. *J. Reprod. Med.*, 1999, 44, p. 7-455.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	p. 12
I. PHYSIOLOGIE DE LA THYROÏDE	p. 13
<i>A. Embryologie et anatomie</i>	p. 13
<i>B. Histologie</i>	p. 15
<i>C. Physiologie</i>	p. 16
1. Iodure	p. 17
2. Thyroglobuline (Tg)	p. 19
3. Oxydation de l'iodure et synthèse hormonale	p. 20
4. Sécrétion des hormones thyroïdiennes	p. 23
5. Transport plasmatique des hormones thyroïdiennes	p. 24
6. Hormones thyroïdiennes : la T3 et la T4	p. 25
7. Entrée des hormones thyroïdiennes dans les cellules cibles	p. 26
8. Catabolisme des triiodothyronines, les diiodothyronines	p. 26
9. Effets des hormones thyroïdiennes (HT)	p. 27
II. PHYSIOPATHOLOGIE : HYPOTHYROÏDIE DE L'ADULTE ET LA THYROÏDITE DE HASHIMOTO	p. 29
<i>A. Historique et épidémiologie</i>	p. 29
<i>B. La thyroïdite chronique de Hashimoto, archétype de l'hypothyroïdie</i>	p. 30

1. Les signes fondateurs	p. 30
2. Les autres signes	p. 32
<i>C. Particularités de la maladie de Hashimoto</i>	p. 34
<i>D. Bases auto-immunes de la maladie</i>	p. 37
1. Tolérance	p. 37
a) Définitions	p. 37
b) Tolérance des lymphocytes B	p. 38
c) Tolérance des lymphocytes T	p. 39
♣ Tolérance centrale des LT : sélection thymique	p. 39
♣ Tolérance périphérique des LT	p. 40
♣ Sous populations de lymphocytes T CD4	p. 40
2. Auto-immunité et maladies auto-immunes	p. 41
a) Auto-immunité naturelle	p. 41
b) Critères de définition des maladies auto-immunes	p. 41
c) Mécanismes à l'origine des maladies auto-immunes	p. 42
♣ Etiologies des maladies auto-immunes	p. 42
♣ Rôle pathogène des lymphocytes B	p. 44
♣ Rôle pathogène des lymphocytes T	p. 46
<i>E. Antigènes thyroïdiens et autoanticorps</i>	p. 46
1. Anticorps anti-thyroglobuline (Ac anti-Tg)	p. 47
2. Anticorps antihormone thyroïdienne	p. 47

3. Anticorps anti-thyroperoxydase (Ac anti-TPO)	p. 48
4. Anticorps anti-récepteur TSH (Ac anti-R TSH)	p. 48
5. Autres anticorps	p. 50
6. Complexes immuns intrathyroïdiens et circulants	p. 50
<i>F. Prédilection génétique des MTAI</i>	p. 51
<i>G. Diagnostic</i>	p. 52
1. Diagnostic d'une hypothyroïdie	p. 53
a) Définitions et épidémiologie	p. 53
✦ Définitions	p. 53
✦ Epidémiologie	p. 54
✦ Facteurs favorisants	p. 54
b) Méthodes utilisées	p. 54
c) Recommandations de l'Anaes (1998)	p. 55
2. Diagnostic anatomo-pathologique	p. 57
3. Diagnostic biologique et immunologique	p. 59
4. L'échographie	p. 62
5. Imagerie	p. 64
6. Différentes formes cliniques	p. 66
7. Différentes hypothyroïdies de l'adulte	p. 67
a) Thyroïdite chronique auto-immune (TCAI)	p. 67

b) Hypothyroïdie secondaire au traitement d'une hyperthyroïdie	p. 68
c) Autres causes	p. 69
d) Hypothyroïdies transitoires	p. 69
e) Hypothyroïdies centrales ou secondaires	p. 71
8. Présentation clinique et biologique des hypothyroïdies de l'adulte	p. 71
a) Hypothyroïdie clinique patente avérée	p. 71
b) Hypothyroïdie infraclinique	p. 72
<i>H. Classification</i>	p. 73
1. Thyroïdite de Hashimoto et hyperthyroïdie	p. 73
2. Thyroïdite de Hashimoto à début subaigu	p. 73
3. Thyroïdite chronique de Hashimoto et nodule froid	p. 74
<i>I. Relations Hashimoto-Basedow</i>	p. 74
<i>J. Traitement et évolution</i>	p. 76
1. Moyens thérapeutiques	p. 76
a) Lévothyroxine sodique seule	p. 76
b) L-triiodothyronine ou liothyronine sodique	p. 77
c) Association de lévothyroxine et de liothyronine sodiques	p. 78
d) Le sélénium	p. 78
2. Indications	p. 80

3. Critères de surveillance	p. 81
4. Evolution	p. 82
III. ETUDE D'UN CAS CLINIQUE	p. 84
A. <i>Arbre généalogique de mademoiselle X</i>	p. 84
B. <i>Histoire de mademoiselle X</i>	p. 85
C. <i>Analyse du cas de mademoiselle X</i>	p. 91
D. <i>Hypothyroïdie et grossesse</i>	p. 97
1. Conséquences de l'hypothyroïdie maternelle	p. 97
2. Traitement de l'hypothyroïdie au cours de la grossesse	p. 100
3. Fertilité et hypothyroïdie	p. 100
4. Conclusions	p. 102
CONCLUSION	p. 103
BIBLIOGRAPHIE	p. 104
TABLE DES MATIÈRES	p. 111
TABLE DES FIGURES	p. 116
TABLES DES TABLEAUX	p. 117
SERMENT DE GALIEN	p. 118

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : La glande thyroïde	p. 13
Figure 2 : Les hormones thyroïdiennes et leurs dérivés	p. 16
Figure 3 : Les étapes de la synthèse hormonale thyroïdienne	p. 22
Figure 4 : Démarche diagnostique en fonction de la clinique du goitre	p. 58
Figure 5 : Échographie thyroïdienne d'une thyroïdite de Hashimoto	p. 63
Figure 6 : Scintigraphie thyroïdienne d'une thyroïdite de Hashimoto	p. 65
Figure 7 : Arbre généalogique de mademoiselle X	p. 84

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Tolérance des lymphocytes B	p. 38
Tableau II : Étiologie des maladies auto-immunes	p. 43
Tableau III : Rôle pathogène des lymphocytes B	p. 45
Tableau IV : Méthodes de détection des auto-anticorps thyroïdiens par fixation sur les auto-antigènes spécifiques	p. 61

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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

BON A IMPRIMER N° 3316

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

La maladie de Hashimoto est l'une des plus anciennes maladies auto-immunes spécifiques d'organe à avoir été reconnue. Elle se caractérise par la présence d'un goitre ferme, des titres élevés d'anticorps thyroïdiens et différents rythmes dans la progression de la dégénérescence de la thyroïde, reflétant probablement la balance entre la destruction des cellules de la thyroïde avec fibrose d'un côté, et de l'autre la régénération des cellules folliculaires. La maladie a tendance à se grouper dans les familles ayant une maladie thyroïdienne auto-immune suggérant l'importance des facteurs génétiques dans ces pathogénésies. La présentation clinique de la maladie de Hashimoto montre un spectre continu de l'euthyroïdie à l'hypothyroïdie. Le traitement, qui repose sur l'administration, le matin à jeun, de Lévothyroxine à une posologie moyenne de 100 à 150 µg en une seule prise, doit être installée progressivement. L'adaptation posologique sera fonction des résultats des dosages de TSH effectués toutes les 4 à 8 semaines. Chez la femme enceinte, la dose doit être augmentée en raison d'une augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes. Les rémissions fréquentes des euthyroïdies mais aussi la diminution du risque de persistance d'hypothyroïdie dans la thyroïdite indolore du post-partum indique qu'il y a une variante dans les sous-types de thyroïdites auto-immunes qui à la fois ressemblent mais également diffèrent dans plusieurs aspects de la thyroïdite de Hashimoto.

TITRE EN ANGLAIS : Hashimoto's disease

RÉSUMÉ EN ANGLAIS

Hashimoto's disease was one of the earliest organ specific autoimmune diseases to be reconized. It is characterized by the presence of a firm goitre, high titres of thyroid autoantibodies and different rates of progression to thyroid failure, presumably reflecting the balance between thyroid cell destruction and fibrosis on the one hand and follicular cell regeneration on the other. The disease tends to aggregate in families with autoimmune thyroid disease, suggesting the importance of genetic factors in its pathogenesis. The clinical presentation of Hashimoto's disease shows a continuous spectrum from euthyroidism to hypothyroidism. The treatment, the administration of 100 to 150 µg of Levothyroxine in one dose before breakfast, should be introduced gradually. The dosage should be adapted to the results of TSH tests carried out every 4 to 8 weeks. The dosage must be increased for pregnant women because of the growing needs for thyroid hormones. The frequency of remissions to euthyroidism as well as the lower risk of persistent hypothyroidism in postpartum painless thyroiditis indicate that it is a variant subtype of autoimmune thyroiditis which thereby resembles but is also different in several aspects from Hashimoto's thyroiditis.

DISCIPLINE - SPÉCIALITÉ DOCTORALE : Pharmacie

MOTS-CLÉS : Thyroïdite - Hashimoto - Hypothyroïdie - Auto-immunité -
Infiltration lymphocytaire

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R OU DU LABORATOIRE

Faculté de Pharmacie
2 Rue du Docteur Marcland
87025 LIMOGES CEDEX