UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2007 **N°39**

THESE
pour le

DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Cécile MARCHAND

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2007

HYPOTHYROÏDIE : CAUSES, TRAITEMENTS ET ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES

Président : M. Jean-Yves PETIT, Professeur de Pharmacologie

Membres du jury :
Mme Catherine Jacquot, Maître de Conférences de Physiologie
Mlle Vanessa MARTIN, Pharmacien

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS..... ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

TABLE DES MATIERES 2

LISTE DES ABREVIATIONS..... 7

INTRODUCTION..... 8

PARTIE 1..... 10

CHAPITRE 1 : ANATOMIE DE LA GLANDE THYROÏDIENNE 11

I. SITUATION ET DONNEES MORPHOLOGIQUES 11

II. STRUCTURE DES FOLLICULES THYROÏDIENS..... 12

1. EPITHELIUM SIMPLE 12
2. SUBSTANCE COLLOÏDALE..... 13
3. LES CELLULES C..... 14

CHAPITRE 2 : LES HORMONES THYROÏDIENNES 15

I. LES DIFFERENTS COMPOSES IODES EXTRAITS DU CORPS THYROÏDIEN..... 15

1. LES PRECURSEURS..... 15
2. LES METABOLITES ACTIFS 15

II. BIOSYNTHESE DES HORMONES THYROÏDIENNES 16

1. FORMATION ET STOCKAGE DE LA THYROGLOBULINE..... 17
2. CAPTATION DES IODURES CIRCULANTS 17
3. OXYDATION DE L'IODURE..... 17
4. IODATION 17
5. UNION DE LA MIT ET DE LA DIT..... 17
6. ENDOCYTOSE 18
7. LIBERATION DES HORMONES..... 18

III. CATABOLISME..... 18

1. DESIODATION..... 18
2. CONJUGAISON..... 19
3. DESAMINATION OXYDATIVE 19
4. DECARBOXYLATION 19

IV. TRANSPORT DES HORMONES THYROÏDIENNES 19

V. REGULATION DE LA FONCTION THYROÏDIENNE 20

1. LES ACTEURS 20
1.1. TSH 20
1.2. TRH 20
2. SECRETION DES HORMONES THYROÏDIENNES ET REGULATION 21

VI. ACTIONS BIOLOGIQUES DES HORMONES THYROIDIENNES 22

1. EFFETS SUR LES METABOLISMES 22
1.1. METABOLISME DE BASE ET THERMOGENESE 22
1.2. METABOLISME DES LIPIDES 22
1.3. METABOLISME DES GLUCIDES 22
1.4. METABOLISME DES PROTEINES 23
2. EFFETS SUR LES SYSTEMES ET LES TISSUS 23
2.1. SYSTEME OSSEUX 23
2.2. SYSTEME MUSCULAIRE 23
2.3. SYSTEME CARDIAQUE 23
2.4. SYSTEME NERVEUX CENTRAL 24
2.5. SYSTEME DIGESTIF 24
2.6. SYSTEME GENITAL 24

PARTIE 2 25

CHAPITRE 1 : PHYSIOPATHOLOGIE 26

I. DEFINITION DE L'HYPOTHYROÏDIE 26

II. LES ETIOLOGIES DE L'HYPOTHYROÏDIE 26

1. L'INSUFFISANCE THYROÏDIENNE PRIMAIRE 26
1.1. LES CAUSES AUTO-IMMUNES 26
A. La thyroïdite d'Hashimoto 26
B. La thyroïdite atrophique (ou « Myxoedème idiopathique ») 28
C. La thyroïdite silencieuse 28
D. La thyroïdite De Quervain 29
1.2. LES THYROÏDITES D'ORIGINE IATROGENE 31
A. Médicamenteuses 31
B. La cause postopératoire 32
C. Radiothérapie cervicale externe 32
D. Radiothérapie métabolique par l'iode 131 32
E. La carence iodée 33
2. L'HYPOTHYROÏDIE SECONDAIRE ET TERTIAIRE 36
3. L'HYPOTHYROÏDIE CONGENITALE 36
3.1. SIGNES CLINIQUES 37
3.2. SIGNES BIOLOGIQUES 37
3.3. DIAGNOSTIC ET DEPISTAGE 37
3.4. SURVEILLANCE 38

III. EPIDEMIOLOGIE 38

IV. SYMPTOMATOLOGIE 39

1. SIGNES CLINIQUES HABITUELS 39
1.1. SYNDROME D'HYPOMETABOLISME 39
1.2. MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES 39
1.3. MANIFESTATIONS DIGESTIVES 40
1.4. SYNDROME CUTANEO-MUQUEUX 40
1.5. SYNDROME NEUROMUSCULAIRE 40
A. Atteinte musculaire 40
B. Atteinte neurologique 40
1.6. EFFETS METABOLIQUES 41
A. Métabolisme des lipoprotéines 41
B. Métabolisme des glucides 41
C. Métabolisme phosphocalcique 41
1.7. ANOMALIES HYDROELECTROLYTIQUES 41
2. SIGNES CLINIQUES DES FORMES COMPLIQUEES 41
2.1. ATTEINTE CARDIO-VASCULAIRE 41
2.2. COMPLICATIONS NEUROMUSCULAIRES 42
2.3. ATTEINTES HEMATOLOGIQUES 42
2.4. ANOMALIES RHUMATOLOGIQUES 42
2.5. MODIFICATION ENDOCRINIENNE 43

V. DIAGNOSTIC ET SURVEILLANCE D'UNE HYPOTHYROÏDIE 43

1. GENERALITES 43
2. EXAMENS BIOLOGIQUES POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE HYPOTHYROÏDIE 44
3. SURVEILLANCE BIOLOGIQUE D'UNE HYPOTHYROÏDIE 44
3.1. HYPOTHYROÏDIE NON TRAITEE 44
3.2. HYPOTHYROÏDIE TRAITEE 45

CHAPITRE 2 : LES TRAITEMENTS 46

I. OBJECTIF DE L'HORMONOTHERAPIE 46

II. LES MOLECULES UTILISEES 46

1. LA LEVOTHYROXINE OU T4 46
2. LA LIOTHYRONINE OU LT3 47
3. LE MELANGE L-T4 ET L-T3 47
4. L'ACIDE 3,5,3' TRIIODOTHYROACETIQUE OU TIRATRICOL 47

III. PHARMACOCINETIQUE 48

1. PRINCIPALES DONNEES PHARMACOCINETIQUES 48
2. LA LEVOTHYROXINE OU T4 48
3. LA LIOTHYRONINE OU LT3 48
4. LE MELANGE LT4 ET LT3 49
5. L'ACIDE 3,5,3' TRIIODOTHYROACETIQUE OU TIRATRICOL 49

IV. METABOLISME 49

V. MECANISME D'ACTION 50

VI. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 50

VII. MISE EN PLACE DU TRAITEMENT 50

VIII. CHOIX DU TRAITEMENT 51

IX. CONTRE-INDICATIONS 51

X. LES EFFETS INDESIRABLES 52

XI. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES 52

1. LA COLESTYRAMINE, LE CHARBON, LES PANSEMENTS GASTRO-INTESTINAUX, LES ANTI-ACIDES LOCAUX 52
2. LES BARBITURIQUES 52
3. LES ANTI-VITAMINES K 52
4. INSULINE ET ANTI-DIABETIQUES ORAUX 53
5. LES ANTI-DEPRESSEURS TRICYCLIQUES 53

XII. LES VOIES DE RECHERCHE 53

PARTIE 3 55

CHAPITRE 1 : LA METHODE 56

I. TYPE D'ETUDE 56

II. CRITERE D'INCLUSION 56

III. CRITERE D'EXCLUSION 56

IV. LE QUESTIONNAIRE 56

CHAPITRE 2 : RESULTATS 58

I. REPARTITION EN FONCTION DU SEXE 58

II. AGE DE LA DECOUVERTE DE LA PATHOLOGIE 59

1. ETUDE REALISEE A L'OFFICINE 59
2. ETUDE REALISEE SUR INTERNET 60

III. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE 61

IV. ETIOLOGIES DE L'HYPOTHYROÏDIE 63

1. ETUDE REALISEE A L'OFFICINE 63
2. ETUDE REALISEE SUR INTERNET 64

V. ANTECEDENTS FAMILIAUX 65

VI. LES TRAITEMENTS SUIVIS 65

CHAPITRE 3 : DISCUSSION DES RESULTATS 66

I. REPARTITION EN FONCTION DU SEXE 66

II. AGE DE LA DECOUVERTE DE LA PATHOLOGIE 66

III. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE 67

IV. ETIOLOGIES DE L'HYPOTHYROÏDIE 68

V. ANTECEDENTS FAMILIAUX 68

VI. LES TRAITEMENTS SUIVIS 68

VII. CONCLUSION 69

CONCLUSION 70

TABLE DES ILLUSTRATIONS 72

BIBLIOGRAPHIE 74

LISTE DES ABREVIATIONS

AMPc	Adénosine monophosphate
ANC	Apport nutritionnel conseillé
ARN	Acide ribonucléique
ATPase	Adénosine triphosphatase
DIT	Diiodothyrosine
GH	Growth Hormone
HLA	Human Leucocyte Antigens
HMGcoAréductase	HydroxymethylglutarylcoAréductase
Ig	Immunoglobuline
LDL	Low density lipoprtein
MIT	Monoiodothyrosine
OMS	Organisation mondiale de la santé
Pb	Problème
Sg	Sang
T_3	Triiodothyronine
T_4	Thyroxine
TA	Tension artérielle
TBG	Thyroxine binding globuline
TBPA	Thyroxine binding prealbumine
TDCI	Troubles dus à la carence en iode
TETRAC	Acide tétraiodothyroacétique
TPO	Thyroperoxydase
TRH	Thyréolibérine
TRIAC	Acide triiodothyroacétique
TSH	Thyréotrophine

INTRODUCTION

La glande thyroïde a été décrite pour la première fois en 1656 par Whatson. Au fur et à mesure des siècles, on comprit l'importance de cette glande vis-à-vis des différentes fonctions du corps humain.
L'hypothyroïdie est l'affection thyroïdienne la plus commune. Elle est le plus souvent définitive.
Les patients devront être traités et suivis tout au long de leur vie.

Pour mieux comprendre cette pathologie, il est nécessaire de rappeler l'importance physiologique de cette glande endocrine. Ensuite il convient de décrire les pathologies responsables d'hypothyroïdie et de faire le point sur les traitements existants.
Enfin deux études réalisées en officine et par l'intermédiaire d'un site Internet seront présentées afin d'étudier l'épidémiologie de cette insuffisance thyroïdienne.

PARTIE 1

CHAPITRE 1 : ANATOMIE DE LA GLANDE THYROÏDIENNE

I. SITUATION ET DONNEES MORPHOLOGIQUES

La glande thyroïde est la plus volumineuse des glandes endocrines du corps. Son poids moyen est d'environ 15 à 20 grammes chez l'adulte.

La glande thyroïde est étroitement fixée aux faces antérieures et latérales de la trachée. Elle est située en avant du conduit laryngo-trachéal.

Elle a globalement la forme d'un papillon. Elle est formée de deux lobes latéraux réunis par une masse membraneuse appelée isthme. Elle est entourée d'une mince capsule et d'une gaine viscérale qui va constituer la loge thyroïdienne. (11)

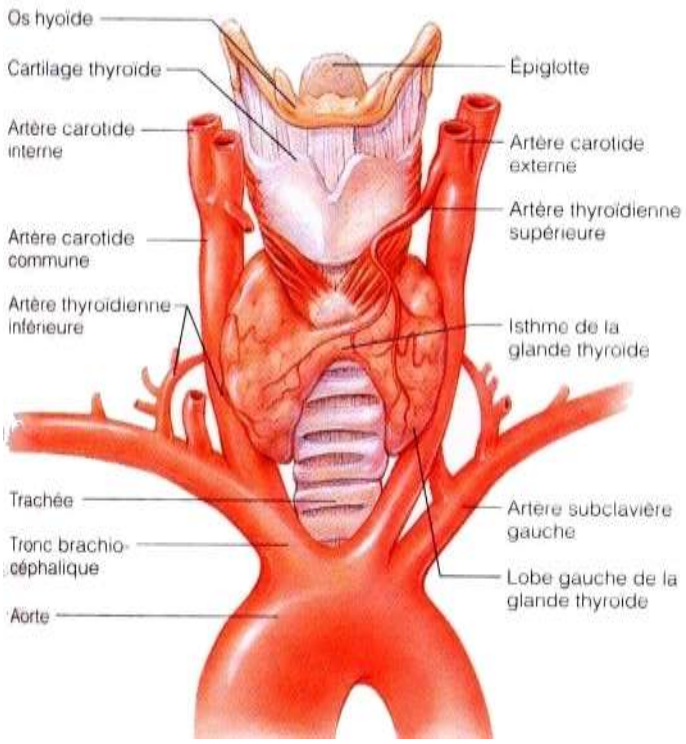

Figure 1: Anatomie macroscopique et microscopique de la glande thyroïde (16)

La vascularisation du corps thyroïdien est très abondante. Elle est assurée principalement par quatre vaisseaux : les deux artères thyroïdiennes supérieures et les deux artères thyroïdiennes inférieures.

Les premières naissent de la carotide externe et les secondes de l'artère sous-clavière. Elles pénètrent respectivement au niveau des pôles supérieurs et inférieurs de la glande. (15,18)

II. STRUCTURE DES FOLLICULES THYROÏDIENS

Chaque lobe est constitué d'environ trois millions de follicules dans une thyroïde adulte.
L'unité fondamentale de cette glande est le follicule. C'est une structure sphérique creuse et sa taille varie de 30 à 500 µm suivant l'activité fonctionnelle.

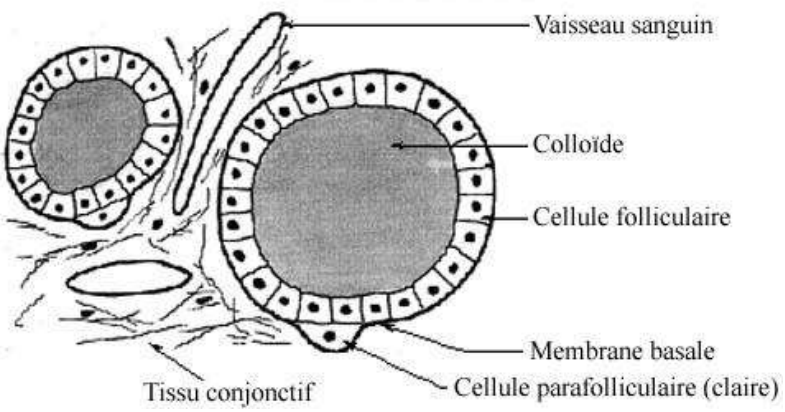

Figure 2 : Follicule thyroïdien (27)

Sa paroi est formée d'un épithélium simple et sa cavité est remplie d'une substance visqueuse : la colloïde.

1. Epithélium simple

L'aspect des vésicules thyroïdiennes varie en fonction de la localisation anatomique dans la glande et surtout en fonction de l'activité fonctionnelle de celle-ci.
En hypoactivité, on observe une majorité de vésicules avec un épithélium pavimenteux, la hauteur des cellules est augmentée et le volume de la colloïde est moindre. (16)

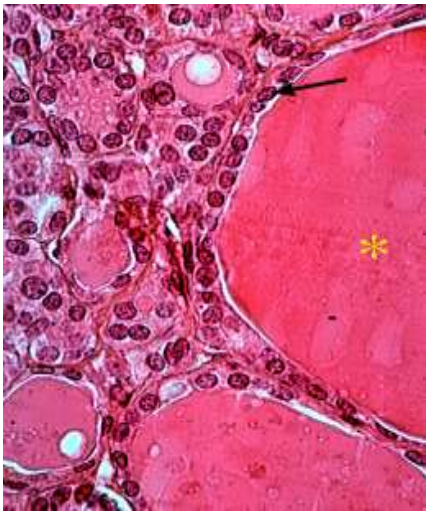

Figure 3: Thyroïde au repos (16)

En revanche, des cellules de forme cubique avec un volume de colloïde important traduisent plutôt une hyperactivité. (16)

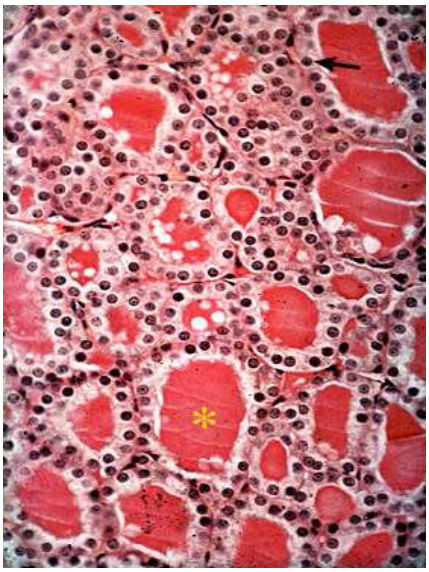

Figure 4: Thyroïde en activité (16)

2. Substance colloïdale

La lumière des vésicules est plus ou moins remplie d'une substance d'aspect gélatineux appelée colloïde.

C'est une substance protéique très largement constituée de thyroglobuline, glycoprotéine iodée de poids moléculaire élevée. (20)

3. Les cellules C

Les cellules C sont plus volumineuses que les cellules folliculaires.
Elles se localisent au sein de l'épithélium vésiculaire ou entre les vésicules thyroïdiennes. Les cellules synthétisent et excrètent la calcitonine qui est une hormone hypocalcémiante. (20)

CHAPITRE 2 : LES HORMONES THYROÏDIENNES

I. LES DIFFERENTS COMPOSES IODES EXTRAITS DU CORPS THYROÏDIEN

La colloïde est formée essentiellement d'une protéine iodée, la thyroglobuline qui est à l'origine de différents dérivés iodés.

1. Les précurseurs

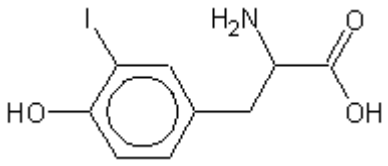

Figure 5: Monoiodo-3-tyrosine ou MIT (15)

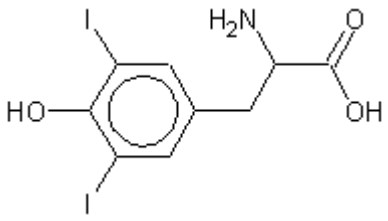

Figure 6: Diiodo-3,5-tyrosine ou DIT (15)

2. Les métabolites actifs

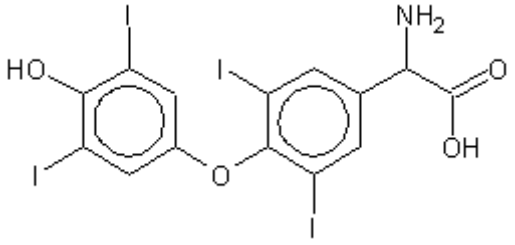

Figure 7: 3,5,3',5'-tétraiodo-L-thyronine ou thyroxine ou T4 (15)

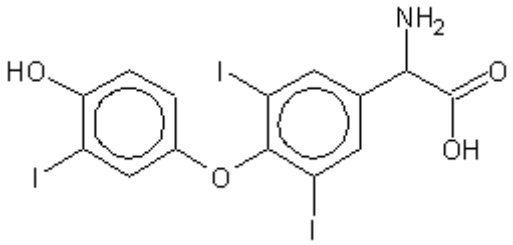

Figure 8: 3,5,3'-triiodo-L-thyronine ou T3 (15)

II. BIOSYNTHESE DES HORMONES THYROÏDIENNES

La synthèse débute lorsque la thyréotrophine (TSH) sécrétée par l'adénohypophyse se lie aux récepteurs des cellules folliculaires.

Les principales étapes sont décrites dans les paragraphes et la figure suivants. (24)

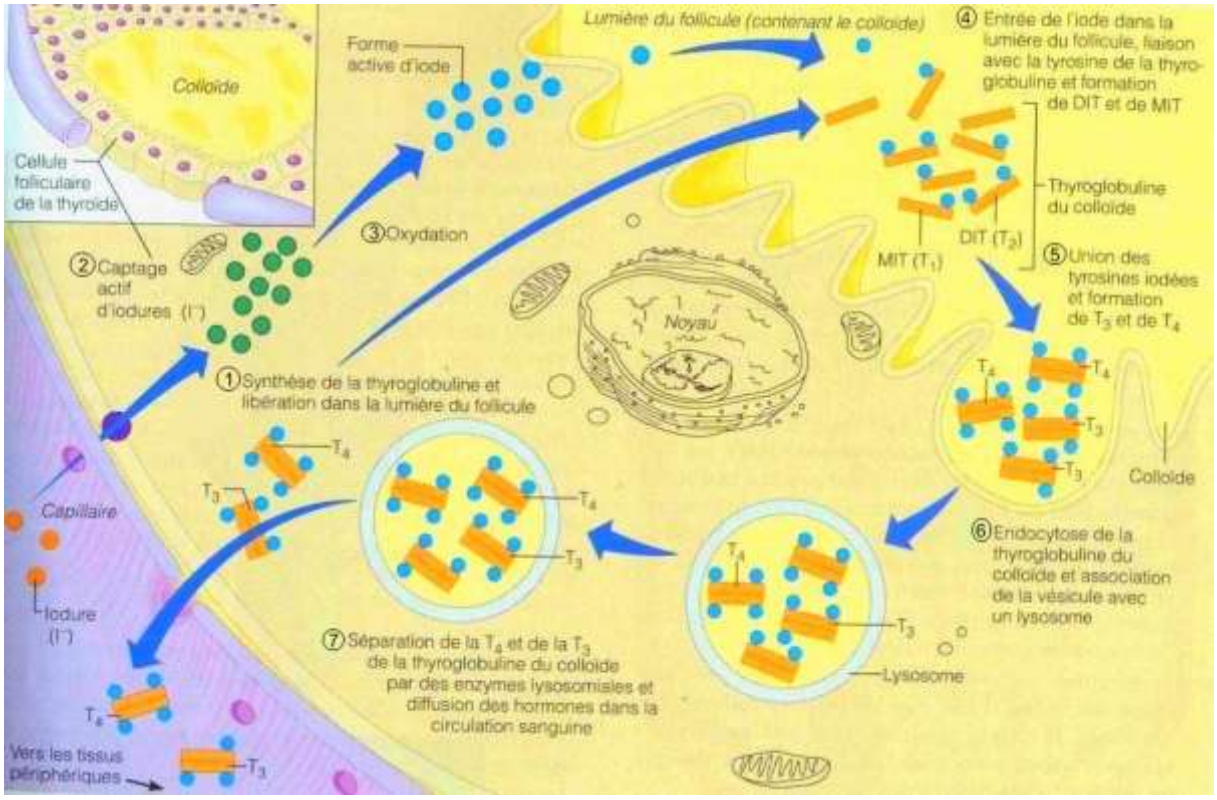

Figure 9: Synthèse des hormones thyroïdiennes (16)

1. Formation et stockage de la thyroglobuline

La thyroglobuline est un dimère formé de deux sous unités glycoprotéiques identiques de 300kDa.

Elle est synthétisée dans les ribosomes, est transportée puis s'amasse dans des vésicules de sécrétion. Ces dernières se déplacent vers le sommet des cellules folliculaires et déchargent ensuite leur contenu dans la lumière du follicule. La thyroglobuline s'intègre ensuite à la colloïde. (12)

2. Captation des iodures circulants

La captation des iodures, à partir du compartiment sanguin, par la glande thyroïde se fait essentiellement par transport actif.

Ce dernier est possible grâce à une pompe à iode et à sodium couplée à une ATPase. Le stock intra-thyroïdien d'iode est d'environ huit à dix grammes. (24)

3. Oxydation de l'iodure

A l'intérieur des cellules, les iodures I^- sont oxydés et convertis en I_2 grâce à une peroxydase (TPO) (24)

4. Iodation

Une fois formée, l'iode se lie à la tyrosine de la thyroglobuline pour donner la MIT et la DIT. (24)

5. Union de la MIT et de la DIT

La peroxydase permet également le couplage de la MIT et de la DIT.

Deux molécules de DIT forment la thyroxine et l'union d'une MIT et d'une DIT donne la T_3.

Les hormones thyroïdiennes ainsi synthétisées restent fixées à la thyroglobuline stockée dans la colloïde. (24)

6. Endocytose

Sous l'action de la TSH, le phénomène de pinocytose intervient. Le pôle apical de la cellule thyroïdienne capte des gouttelettes de substance colloïdale riche en thyroglobuline. Les vésicules résultantes s'associent alors à des lysosomes. (19,24)

7. Libération des hormones

A l'intérieur de ces lysosomes, des enzymes protéolytiques permettent de libérer les iodothyronines T_3 et T_4. Ces hormones diffusent ensuite dans la circulation sanguine.
Les iodothyrosines (MIT et DIT) qui n'ont pas subi de couplage (environ 60%) sont désiodées. L'iode est alors récupérée par la cellule thyroïdienne et constitue l'apport iodé endogène. (19,24)

III. CATABOLISME

Il existe plusieurs voies de dégradation des hormones.
La désiodation est la voie physiologique principale.

1. Désiodation

Il existe trois désiodases humaines qui catabolisent la désiodation des thyronines. Ces enzymes se distribuent sélectivement selon le tissu.
Au cours de cette étape et en fonction de la position de l'atome d'iode perdu, la T_4 donnera naissance :
- soit à la T_3 qui est l'hormone active
- soit à la T_3 reverse qui est dépourvue d'activité biologique. (20)

On constate ainsi que la T_3 ne provient que pour 20% de la thyroïde et qu'elle est produite à 80% au niveau des cellules cibles par désiodation de la T_4.

2. Conjugaison

La conjugaison se fait au niveau du foie.
On a d'une part une sulfoconjugaison hépatique qui porte surtout sur la T_3 ainsi qu'une glucuronoconjugaison hépatique et extrahépatique qui a lieu sur la T_4.
Ces dérivés conjugués sont excrétés par voie biliaire puis éliminés par voie fécale. (14)

3. Désamination oxydative

La désamination oxydative de la T_4 et de la T_3 conduit à l'acide 3,5,3',5' tétraiodothyroacétique (TETRAC) et l'acide 3,5,3' triiodothyroacétique (TRIAC). Ces deux métabolites subissent eux aussi désiodation, conjugaison et décarboxylation. (3)

4. Décarboxylation

Cette réaction forme la thyroxamine qui est biologiquement inactive

IV. TRANSPORT DES HORMONES THYROÏDIENNES

Les deux hormones T_3 etT_4 circulants contractent avec les protéines plasmatiques des liaisons. Ceci explique que les quantités de T_3 et T_4 qui circulent à l'état libre sont très faibles.
Trois protéines spécifiques de transport ont été recensées :

- ✓ la thyroxine binding prealbumine (TBPA) se lie uniquement à la thyroxine. Elle n'a aucune affinité avec la T_3.
- ✓ l'albumine possède une faible affinité pour les hormones thyroïdiennes
- ✓ la thyroxine binding globuline (TBG) (13,14)

La TBG est la principale protéine de transport. C'est une glycoprotéine de 570 kDa produite par le foie. Sa capacité de fixation est estimée à 20µg/100mL de sérum. L'affinité de la TBG est plus importante pour la T_4 que pour la T_3. La fraction libre des hormones thyroïdiennes ne représente que 0,03 % pour la T_4 et 0,4 % pour la T_3. (20)
C'est pourtant cette fraction qui permet l'activité physiologique des hormones thyroïdiennes. La concentration plasmatique en protéines de transport peut être modifiée dans certaines affections. Il faudra le prendre en compte dans certaines explorations thyroïdiennes.

V. REGULATION DE LA FONCTION THYROÏDIENNE

La régulation de la fonction thyroïdienne s'effectue de deux façons différentes.
Premièrement il existe des mécanismes régulateurs intrinsèques qui créent une relation inverse entre l'iode organique et l'activité des mécanismes d'hormonogenèse. En effet une concentration en iode anormalement élevée peut inhiber la libération des hormones thyroïdiennes. Mais la régulation thyroïdienne se fait principalement par un rétrocontrôle négatif faisant intervenir l'hypothalamus et l'hypophyse. (24)

1. Les acteurs

Deux hormones interviennent dans la régulation des hormones thyroïdiennes T_3 et T_4 :

- ✓ la thyréolibérine =TRH= « Thyrotropin Releasing Hormon »
- ✓ la thyréotrophine ou thyréostimuline =TSH= « Thyroid Stimulating Hormon »

1.1. TSH

La TSH est une hormone glycoprotéique de 28 kDa. Elle est composée de deux sous-unités α et β et est secrétée par les cellules spécialisées de l'hypophyse.
La TSH se lie aux récepteurs membranaires des thyréocytes. Cette liaison provoque par l'intermédiaire de protéines G l'activation de l'adénylate cyclase et la production d'AMPc.
Elle active toutes les étapes du métabolisme iodé : de la captation de l'iode jusqu'à la sécrétion hormonale.
La TSH permet également la synthèse de la peroxydase et de la thyroglobuline. (14)

1.2. TRH

La TRH est un tripeptide secrété par l'hypothalamus. Cette hormone est le principal facteur de contrôle de la sécrétion de la TSH.
Elle a une action stimulante sur les cellules hypophysaires qui libèrent la TSH qui va exercer ses effets sur la thyroïde.

2. Sécrétion des hormones thyroïdiennes et régulation

L'axe hypothalamo-hypophysaire joue un rôle déterminant dans la régulation des hormones thyroïdiennes.

Une diminution de la concentration en T_3 et en T_4 stimule la sécrétion de TRH par l'hypothalamus

La TRH va ensuite gagner l'hypophyse par les veines portes hypophysaires et ainsi permettre la sécrétion de TSH par les cellules thyréotropes

La TSH entraîne différents effets sur la thyroïde :

- ✓ elle augmente le nombre de cellules et de follicules ainsi que leur croissance
- ✓ elle diminue la captation de l'iode et l'iodation.

Les cellules folliculaires de la thyroïde en plus grand nombre libèrent alors des molécules de T_3 et de T_4 dans la circulation sanguine.

Par ailleurs, les hormones thyroïdiennes exercent un rétrocontrôle négatif, surtout au niveau hypophysaire, mais aussi au niveau hypothalamique où elles inhibent la production de TRH. (11)

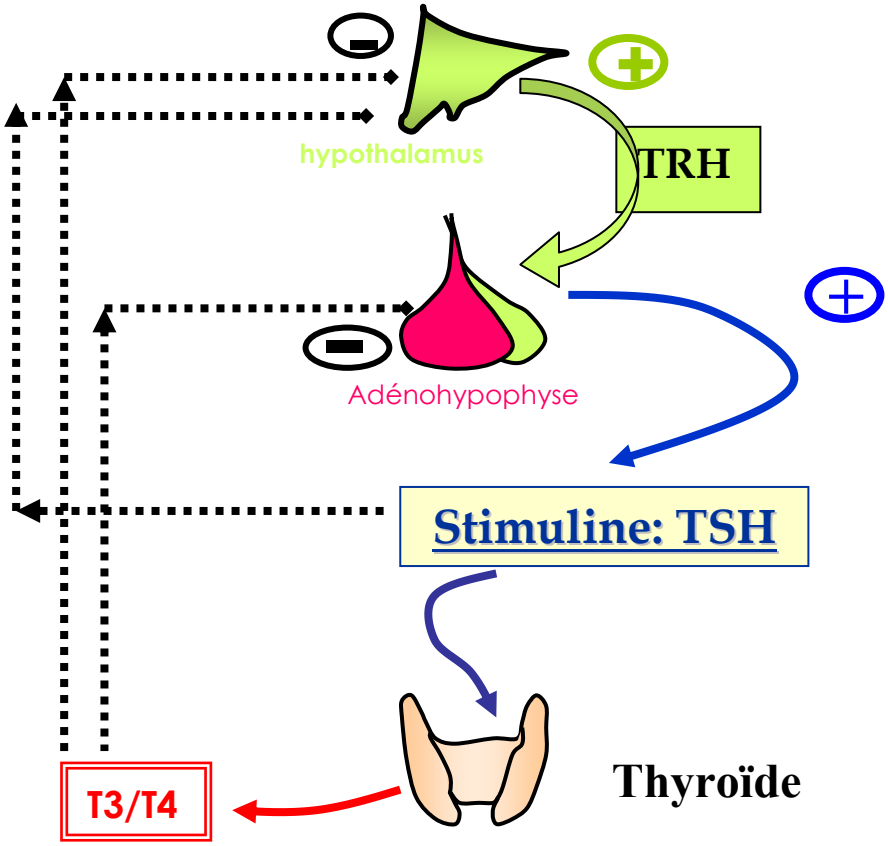

Figure 10: Régulation des hormones thyroïdiennes

VI. ACTIONS BIOLOGIQUES DES HORMONES THYROIDIENNES

Les effets des hormones thyroïdiennes sont multiples.
Leur influence se remarque sur l'ensemble des métabolismes assurant, chez le sujet normal, un équilibre entre catabolisme et anabolisme; mais aussi sur de nombreux tissus et systèmes.

1. Effets sur les métabolismes

1.1. Métabolisme de base et thermogenèse

Les hormones thyroïdiennes augmentent la consommation d'oxygène. En effet, celles-ci accélèrent la synthèse de nombreuses protéines enzymatiques et notamment d'enzymes mitochondriales.
Ceci explique également l'augmentation de la calorigenèse. (7, 12, 15)

1.2. Métabolisme des lipides

La lipogenèse et la lipolyse sont augmentées par les hormones thyroïdiennes.
En effet, ces dernières stimulent la synthèse hépatique du cholestérol en contrôlant l'activité de l'enzyme clé : l'HMG-CoA-réductase
Malgré cette stimulation, les effets des hormones thyroïdiennes sur la dégradation du cholestérol l'emportent. Ceci entraîne ainsi une baisse des taux de LDL et de cholestérol.
On peut donc conclure que sous l'effet des hormones thyroïdiennes, on observe une diminution des stocks lipidiques de l'organisme. (7, 12, 15)

1.3. Métabolisme des glucides

Les hormones thyroïdiennes modifient la plupart des aspects du métabolisme glucidique aussi bien par un effet direct que indirect à travers la potentialisation d'autres hormones, en particulier les catécholamines.
Les hormones thyroïdiennes augmentent la vitesse d'absorption intestinale du glucose. Elles agissent sur l'insuline en diminuant son taux de sécrétion et en augmentant sa dégradation. (7, 12, 15)

1.4. Métabolisme des protéines

Les hormones thyroïdiennes sont anabolisantes à concentration physiologique.
Elles ont une action directe mais également indirecte, en stimulant l'action anabolisante protéique d'autres hormones, en particulier glucocorticoïdes et GH. (7, 12, 15)

2. Effets sur les systèmes et les tissus

2.1. Système osseux

Les hormones thyroïdiennes favorisent la croissance et la maturation du squelette.
En effet, elles stimulent la croissance osseuse, en particulier au niveau des centres d'ossification épiphysaires.
Les hormones thyroïdiennes ont un effet direct sur la maturation des chondrocytes et un effet indirect par l'intermédiaire de la GH.
En effet, la sécrétion et l'action de la GH paraissent augmentées par les hormones thyroïdiennes. Il semblerait qu'elles augmentent son action au niveau des cartilages de conjugaison. (7, 12, 15)

2.2. Système musculaire

Les muscles sont particulièrement sensibles à l'action des hormones thyroïdiennes.
En effet, elles contrôlent la contraction musculaire et le métabolisme de la créatine. (7, 12, 15)

2.3. Système cardiaque

Les hormones thyroïdiennes entraînent des effets directs ou indirects se traduisant par :

- ✓ une accélération du rythme cardiaque
- ✓ une augmentation de la force de contraction
- ✓ une facilitation de la vitesse de conduction
- ✓ une hypertrophie ventriculaire
- ✓ une augmentation du débit cardiaque

(7, 12, 15)

2.4. Système nerveux central

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle prépondérant dans le développement et la maturation du système nerveux central.
En effet, elles favorisent la myélinisation des fibres nerveuses. D'autre part, elles stimulent la croissance des axones et des dendrites ainsi que celui des corps cellulaires. (7, 12, 15)

2.5. Système digestif

Les hormones thyroïdiennes favorisent la motilité et le tonus gastro-intestinal. (7, 12, 15)

2.6. Système génital

Les hormones thyroïdiennes vont permettre un fonctionnement normal des organes génitaux. De plus, chez la femme, elles stimulent la lactation. (7, 12, 15)

PARTIE 2

CHAPITRE 1 : PHYSIOPATHOLOGIE

I. DEFINITION DE L'HYPOTHYROÏDIE

L'hypothyroïdie est due à des étiologies diverses au cours desquelles la glande thyroïde est incapable de secréter des quantités adéquates d'hormones thyroïdiennes. (21)

En fonction de l'organe atteint, on distingue :

- ✓ l'hypothyroïdie primaire lorsqu'elle résulte d'une atteinte primitive de la glande thyroïde
- ✓ l'hypothyroïdie secondaire ou centrale ou hypophysaire lorsqu'elle est consécutive à une atteinte de l'hypophyse avec défaut de sécrétion de la TSH
- ✓ l'hypothyroïdie tertiaire lorsqu'elle est consécutive à une atteinte de l'hypothalamus avec défaut de sécrétion de la TRH. (1)

II. LES ETIOLOGIES DE L'HYPOTHYROÏDIE

1. L'insuffisance thyroïdienne primaire

1.1. Les causes auto-immunes

A. La thyroïdite d'Hashimoto

La thyroïdite d'Hashimoto est la cause la plus commune des thyroïdites en occident. C'est une forme hypertrophique associée à une infiltration lymphoplasmocytaire. Dans cette pathologie, on observe une destruction auto-immune graduelle de la thyroïde. Le rôle des facteurs génétiques dans l'apparition de la maladie a été clairement établi. En effet, il a été remarqué que dans tous les cas, la combinaison des gènes et des facteurs de l'environnement est responsable de la maladie.

Le plus souvent, on observe des mutations au niveau de HLA DR5 et pour certaines formes plus graves, une mutation sur HLA DR3. (6,12)

Dans cette thyroïdite, des lymphocytes CD4 lors du développement immunitaire induisent la production d'auto-anticorps dirigés contre les structures thyroïdiennes et la maturation des cellules CD8 responsables de la destruction cellulaire thyroïdienne.(6)

On notera également que la fixation du complément aux auto-anticorps est aussi responsable de la destruction de la glande. Les cellules thyroïdiennes expriment de nombreux antigènes servant de cible aux auto-anticorps.

Les principaux antigènes thyroïdiens sont particulièrement liés au fonctionnement de la glande :

- ✓ la thyroperoxydase : enzyme clé permettant l'incorporation de l'iode dans les hormones thyroïdiennes
- ✓ la thyroglobuline : précurseur des hormones thyroïdiennes
- ✓ le récepteur de la TSH.

On observe donc dans la thyroïdite d'Hashimoto des auto-anticorps antithyroïdiens :

- ✓ anticorps anti-thyroglobuline :

ils ont été les premiers à être identifiés. Ce sont habituellement des IgG et ne fixent pas le complément. Leur rôle pathogène n'est pas apparent. Ils peuvent constituer des complexes immuns circulants fixés dans le tissu thyroïdien.

- ✓ anticorps anti-thyroperoxydase :

ces anticorps sont généralement des IgG qui fixent le complément leur conférant un potentiel cytotoxique. L'inhibition enzymatique serait la conséquence des destructions cellulaires à effet cytotoxique direct

- ✓ anticorps anti-récepteur de la TSH :

ces anticorps ont une activité stimulante ou bloquante. Ceux qui ont une activité bloquante inhibent la production d'AMPc induite par la TSH. (6)

Chez les patients atteints de thyroïdite d'Hashimoto, on note une tendance à souffrir d'autres maladies auto-immunes : vitiligo, anémie de Biermer, insuffisance surrénalienne, maladie rhumatoïde… (6,12,19)

a. Signes cliniques

On observe un goitre d'évolution très lente, indolore qui augmente considérablement le volume de la glande tout en lui conservant sa forme générale.(6,19)

b. Diagnostic

La découverte de la maladie est le plus souvent fortuite.

Les signes d'hypothyroïdie ne sont présents que dans 20% des cas au stade précoce du diagnostic.(19)

Ils s'installent progressivement au cours des mois et des années.

On observe une augmentation progressive de la TSH ainsi qu'une diminution de la T_4. (19)

L'élément diagnostic primordial est la présence d'une concentration élevée des anticorps dirigés contre la thyroperoxydase ainsi que ceux dirigés contre la thyroglobuline mais de façon moins importante.(6,29)

On complètera le diagnostic par une échographie. Elle se caractérise par un aspect hypoéchogène. Elle permet de préciser les dimensions de la glande et la présence éventuelle d'un nodule. (14,19)

c.Evolution

On observe avec les années une exagération des signes et un vieillissement accéléré.

B. La thyroïdite atrophique (ou « Myxoedème idiopathique »)

Elle s'accompagne d'une atrophie de la glande thyroïde, touche surtout la femme après la ménopause. Les anticorps anti-TPO sont présents à un titre moins élevé que dans la thyroïdite de Hashimoto, mais il s'agit de deux affections très voisines.

On la différencie de la thyroïdite d'Hashimoto car il n'y a pas de goitre. (12)

C. La thyroïdite silencieuse

La thyroïdite silencieuse est une affection auto-immune rare. On l'appelle aussi la thyroïdite du post-partum. (19)

Elle correspond au développement d'un processus auto-immun avec infiltration lymphocytaire intrathyroïdienne.

Elle survient presque exclusivement dans les six mois suivant la grossesse. On parle alors de thyroïdite du post-partum.

On pense que dans cette pathologie il existe une prédisposition génétique par la prédominance de certains haplotypes du système HLA DR3 ou DR4. (19)

a.Signes cliniques

Dans cette pathologie, on observe un goitre peu important et indolore.
Les manifestations cliniques sont très discrètes.

b.Signes biologiques

Les analyses de sang mettent le plus souvent en évidence une hyperthyroïdie transitoire qui ne dure que quelques semaines.
Par la suite, on observe une hypothyroïdie dont l'évolution est spontanément résolutive. On notera également la présence d'une concentration élevée d'anticorps antithyroperoxydase. Chez 50% des patients, on observe une augmentation de la vitesse de sédimentation. (38)

c.Imagerie

L'iode radioactif ne se fixe pas sur la thyroïde. On appelle l'image obtenue par scintigraphie une carte blanche.

d.Evolution

Cette pathologie peut récidiver après chaque grossesse.

D. La thyroïdite De Quervain

La thyroïdite De Quervain est une inflammation de la thyroïde bénigne et transitoire. Elle est probablement d'origine virale. On l'associe au virus Influenzae, Coxsachie ou Adénovirus.
Cette pathologie fait le plus souvent suite à un épisode infectieux viral de la sphère ORL.
Elle fait intervenir la libération du contenu vésiculaire en hormones thyroïdiennes sous la dépendance du processus anti-inflammatoire.
L'épuisement des réserves explique la phase secondaire d'hypothyroïdie.
Une réaction immunitaire limitée fait augmenter le taux des anticorps antithyroïdiens.
(6, 14, 39)

a.Signes cliniques

- ✓ Les signes locorégionaux

On observe une augmentation du volume de la thyroïde. Le patient ressent une douleur thyroïdienne uni ou bilatérale avec une irradiation cervicale, la douleur va fréquemment jusqu'à l'oreille. (6,40)

- ✓ Les signes généraux

On observe des symptômes grippaux avec fièvre, frissons…
Des signes d'hyperthyroïdie peuvent apparaître de façon transitoire, pour une durée inférieure à deux mois (palpitation, nervosité, amaigrissement) (6,40)

b.Diagnostic

- ✓ Clinique

La douleur et les symptômes infectieux sont présents mais ne sont en rien spécifiques.

- ✓ Biologie

La vitesse de sédimentation et la protéine C réactive (reflet d'une inflammation) sont élevées, caractéristiques d'un syndrome inflammatoire.
On observe une légère augmentation des lymphocytes et notamment des neutrophiles.
Au début, il est possible d'observer des signes d'hyperthyroïdie avec des hormones thyroïdiennes augmentées et une TSH effondrée.
Les anticorps antithyroïdiens sont faiblement augmentés dans un tiers des cas. (6,40)

- ✓ Imagerie

L'iode radioactif ne se fixe pas sur la thyroïde. On appelle l'image obtenue par scintigraphie une carte blanche. (39)

c.*Evolution*

Dans 75% des cas, l'hypothyroïdie succède à l'hyperthyroïdie. La phase d'hypothyroïdie dure entre deux et huit semaines.
Cette pathologie régresse spontanément mais le traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens ou corticothérapie ainsi qu'un traitement substitutif accélère la guérison. (6, 39,40)

d.Surveillance

Il est important de refaire un bilan thyroïdien à distance de cet épisode pour déceler une éventuelle maladie thyroïdienne préexistante qui aurait été révélée par cette inflammation.

1.2. Les thyroïdites d'origine iatrogène

A. Médicamenteuses

a.Iode et produits iodés

L'apport massif d'iode peut induire une insuffisance thyroïdienne. En effet, il peut bloquer l'iodation de la thyroglobuline et donc diminuer la synthèse hormonale. Ce phénomène est appelé effet Wolf Chaikoff. (2, 9)

Chez les sujets normaux, cet effet est transitoire et on observe un échappement au bout de 48H.

Si l'échappement normal à cet effet ne se produit pas, on observe alors une hypothyroïdie. L'amiodarone est à l'origine de 60% des dysthyroïdies médicamenteuses. (12)

Les autres produits en cause peuvent être des agents de contrastes radiologiques, des médicaments administrables par voie orale ou par voie injectable et des antiseptiques locaux. Ces hypothyroïdies induites par l'iode révèlent le plus souvent une pathologie thyroïdienne préexistante qui sera confirmée par une anomalie morphologique ou la présence d'anticorps antithyroïdiens. (12,19)

b.Lithium

Ce produit a une action antithyroïdienne qui peut se manifester après des années de traitement. L'hypothyroïdie apparaît dans 20 à 30% des cas. (12)

Le lithium semble inhiber le transport intrathyroïdien de l'iode ainsi que la libération de T_3 et T_4 par le thyréocyte. Il pourrait également être à l'origine d'une réaction auto-immune car on observe une corrélation significative entre la durée du traitement par lithium, la prévalence des anticorps anti-thyroïdiens et l'apparition d'une hypothyroïdie. Comme l'iode, il peut révéler une pathologie thyroïdienne préexistante. (12)

La mise en place d'un traitement au lithium nécessite un examen clinique et biologique des fonctions thyroïdiennes. L'apparition d'une hypothyroïdie sous lithium n'impose pas l'arrêt du traitement mais nécessite de restaurer une euthyroïdie. (2)

c.Les antithyroïdiens de synthèse

Ils sont une cause évidente. Les dérivés du thiouracile et du carbimazole induisent une hypothyroïdie par blocage de l'activité enzymatique de la thyroperoxydase. Cette cause reste rare. En effet, elle ne se rencontre que si ces molécules sont administrées de façon excessive ou mal adaptée chez des patients hyperthyroïdiens. (12)

d.Les cytokines

Les traitements d'interféron α et interleukine-2 utilisés dans les hépatites B et C et autres affections malignes modifient l'équilibre immunitaire des sujets traités Dans 10 à 20% des cas, des anticorps anti-TPO et/ou antirécepteurs de la TSH apparaissent. Une hypothyroïdie, une hyperthyroïdie ou une thyroïdite silencieuse peuvent être observées. Ces affections sont en général réversibles à l'arrêt du traitement. (12)

B. La cause postopératoire

La thyroïdectomie totale est habituellement pratiquée pour un cancer thyroïdien.
L'hypothyroïdie qui suit est observée dans 100% des cas. Elle sera rapidement prise en charge à la suite de l'intervention.
La thyroïdectomie partielle intervient lors d'une maladie de Basedow ou lors de la réduction d'un goitre. L'insuffisance thyroïdienne peut survenir dans un délai variable allant de quelques mois à plusieurs années. Après une telle intervention, il est nécessaire d'effectuer un examen clinique annuel et un dosage de la TSH régulier. (12)

C. Radiothérapie cervicale externe

L'hypothyroïdie est fréquente après irradiation pour Maladie de Hodgkin, cancer ORL. Elle est due à une destruction de la glande. (12)

D. Radiothérapie métabolique par l'iode 131

C'est l'effet secondaire fréquent d'une irathérapie dans le traitement de la maladie de Basedow. Cette pathologie est une maladie auto-immune. Elle est la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie.

La fréquence de cette complication est variable mais il semble qu'elle intervienne dans environ 50 % des cas à 10 ans. (12)

E. La carence iodée

C'est la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie dans les zones de grande carence iodée et d'endémie goitreuse.
Dans le monde, plus de 740 millions de personnes souffrent de carence iodée.
Elle est responsable d'insuffisance thyroïdienne grave existant dès la vie intra-utérine quand la mère est également carencée, avec goitre volumineux, crétinisme, troubles neurologiques irréversibles.
Le crétinisme est une complication sévère se retrouvant dans les zones de goitre endémique. Les sujets atteints présentent un retard mental irréversible.

Il existe deux formes de crétinisme :

- ✓ le crétinisme neurologique caractérisé principalement par des troubles neurologiques avec troubles de la motricité, surdimutité, strabisme
- ✓ le crétinisme endémique myxoedémateux marqué par un tableau d'hypothyroïdie sévère avec retard staturo-pondéral et déficit psychomoteur.

La forme neurologique prédomine, la forme myxœdémateuse est retrouvée principalement en République démocratique du Congo et dans certaines zones de Chine.
Le crétinisme est une forme extrême des troubles causées par une carence iodée.

Les besoins quotidiens en iode sont différents en fonction de l'âge de l'individu.

	AGE	ANC (µg/j)
Enfants	Moins de un an	50
	De un à cinq ans	90
	De 6 à 11 ans	120
Adolescentes et adultes	Plus de 12 ans	150
Femmes enceintes et allaitantes		200

Tableau 1: Apports nutritionnels conseillés en iode en fonction de l'âge (17)

Des études épidémiologiques ont clairement montrées des apports iodés insuffisants en France.

Figure 11 : Carte de l'iodurie en µg/dL région par région (4)

Une iodurie moyenne supérieure à dix microgrammes par décilitre n'expose pas les enfantes et les adolescents à des troubles thyroïdiens liés à une carence iodée. Cependant plus d'une iodurie sur trois est inférieure à dix microgrammes par décilitre et 10% des enfants ont une iodurie inférieure à cinq microgrammes par décilitre.

En Midi-Pyrénées, une étude de 1997 montre que plus de 75% des femmes enceintes ont une iodurie inférieure à dix microgrammes par décilitre au cours du premier trimestre et du neuvième mois de grossesse. Cette carence modérée en iode entraîne des altérations des paramètres fonctionnels thyroïdiens et une hypertrophie du corps thyroïde maternel au terme de la grossesse. (4)

L'iodurie moyenne retrouvée est de 8,5 µg/100 mL chez la femme (entre 45 et 60 ans) et de 8,2 µg/100 mL chez l'homme (entre 35 et 60 ans) alors que l'OMS considère comme normale une iodurie supérieure ou égale à 10 µg/100 mL

On démontre bien la persistance d'une carence modérée en iode chez les sujets adultes vivants en France.

Il faut noter qu'elle est plus sévère chez les femmes que chez les hommes et plus marquée à l'est.

Dans le monde, on recense de nombreuses zones géographiques où les besoins en iode sont insuffisants entraînant alors des troubles dus à la carence en iode (TDCI).
Les données sur le sujet datent de 1990, il n'y a pas eu de nouveau recensement depuis cette année. L'Asie est le continent le plus touché par ces troubles. Ensuite on retrouve le continent africain puis le proche orient et l'Amérique latine.

REGIONS OMS	RISQUES DE TDCI (en millions)
Sud-est Asiatique	486
Autres régions d'Asie	423
Afrique	181
Proche Orient	173
Amérique Latine	141
Europe	

Tableau 2: Risques de troubles dus à une carence en iode en fonction de la région du monde (12)

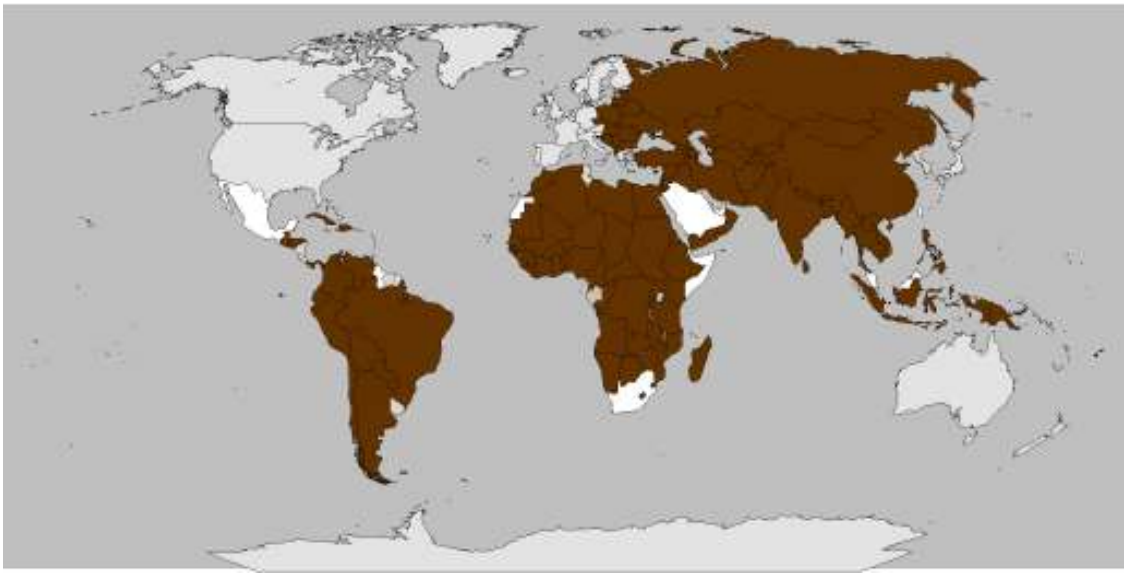

Figure 12: Carte des troubles dus à une carence en iode en 1990 (41)

Ces constatations imposent donc de continuer les efforts de prophylaxie contre la carence iodée tant au niveau national qu'international, et plus particulièrement chez les femmes enceintes pour améliorer la fonction thyroïdienne au cours de la grossesse et prévenir l'apparition d'un goitre chez les femmes.

A l'heure actuelle, la carence iodée reste un problème de santé publique dans la plupart des pays du tiers monde et représente un problème de gravité variable dans les pays européens.
La prophylaxie des TDCI consiste à supplémenter le régime alimentaire ordinaire par de l'iode sous forme de d'iodure (KI) ou d'iodate (KIO_3) de potassium, plus stable.
Le sel choisi est ensuite mélangé au sel de cuisine.
L'OMS recommande un apport de 150µg d'iode par jour par le sel iodé. Pour satisfaire cette donnée, il faut donc que la concentration en iode du sel au lieu de production soit de l'ordre de 24 à 40 mg d'iode par kilogramme de sel.
Grâce à cette prophylaxie, le crétinisme tend à disparaître.

2. L'hypothyroïdie secondaire et tertiaire

Dans ces deux cas, la glande thyroïde est normale. En revanche, son fonctionnement est diminué du fait d'une insuffisance thyréotrope. Celle-ci est due à une atteinte hypophysaire (hypothyroïdie secondaire) ou une atteinte hypothalamique (hypothyroïdie tertiaire).
Différentes causes peuvent être à l'origine de ce défaut de sécrétion.

HYPOTHYROÏDIE SECONDAIRE	HYPOTHYROÏDIE TERTIAIRE
Familiale (concernerait le gène contrôlant la synthèse de la sous unité β de la TSH)	Organique, infectieuse, inflammatoire, tumorale
Acquise : chirurgie, irradiation, tumeur, nécrose du post-partum, maladie de surcharge (amylose, hémochromatose)	Fonctionnelle

Tableau 3: Causes d'hypothyroïdie secondaire et tertiaire (12)

3. L'hypothyroïdie congénitale

L'hypothyroïdie congénitale est une pathologie endocrine fréquente chez l'enfant. En France, sa prévalence est d'une naissance sur 3500.

Plusieurs causes sont à l'origine de cette maladie :

- ✓ une anomalie de développement partiel de la thyroïde ou ectopie pour 55% des cas
- ✓ une anomalie de développement complet de la thyroïde ou athyréose pour 30% des cas
- ✓ un déficit de biosynthèse des hormones thyroïdiennes dans 15 % des cas.

3.1. Signes cliniques

Dans les deux premières semaines de vie, on observe les symptômes suivants :

- ✓ une hypothermie
- ✓ des difficultés à la prise des repas
- ✓ un endormissement de l'enfant
- ✓ une constipation
- ✓ des difficultés respiratoires fréquentes en cas de goitre

Par la suite, la croissance staturale est ralentie et le périmètre crânien se développe lentement.

On retrouvera également :

- ✓ un ictère néonatal persistant par rapport à celui que l'on observe de façon physiologique
- ✓ un cri rauque et bref, retardé à l'émission
- ✓ une hernie ombilicale
- ✓ des sutures crâniennes larges et la persistance d'une fontanelle postérieure supérieure à 5 mm
- ✓ un visage infiltré surtout au niveau du nez et des yeux
- ✓ une peau froide, marbrée et sèche.

La palpation permet parfois de montrer l'existence d'un goitre mais le plus souvent on observe une loge thyroïdienne vide. (6, 14,19)

3.2. Signes biologiques

Les concentrations en TSH sont particulièrement élevées. Les taux de T_4 et de T_3 libres sont eux abaissés.

On observe une anémie très fréquente qui sera recherchée systématiquement. (14)

3.3. Diagnostic et dépistage

L'hypothyroïdie congénitale est dépistée de façon systématique en France depuis 1979.

Le test de dépistage consiste en un dosage de la TSH sur papier buvard. Ce test est parfaitement sensible et spécifique.

Si la TSH est compris entre 20 et 40 mU/L, il est nécessaire de réaliser un prélèvement de contrôle.

Si ce second prélèvement révèle une TSH supérieure à 50 mU/L, l'enfant devra alors être traité.

Ce dépistage a permis de diminuer nettement la prévalence de cette pathologie.

Un diagnostic prénatal est réalisé lors de certaines formes familiales d'hypothyroïdie grâce à une échographie pouvant montrer un goitre dès vingt à vingt trois semaines de grossesse. Dans ce cas, on procède à un dosage des hormones thyroïdiennes dans le sang fœtal. (2,6)

3.4. Surveillance

Il est important de veiller à la croissance normale de l'enfant.

Il faudra surveiller le taux de TSH tous les quinze jours jusqu'à sa normalisation puis tous les deux mois jusqu'à l'âge de six mois puis tous les trimestres jusqu'à deux ans et par la suite tous les six mois.

III. EPIDEMIOLOGIE

Il faut noter qu'il existe peu de données épidémiologiques disponibles sur les pathologies thyroïdiennes. En effet, on retrouve très peu d'études concernant la thyroïde et ces affections.

L'hypothyroïdie est l'une des affections thyroïdiennes la plus fréquente, elle touche 0,4 à 2% de la population. (25)

Dans la population générale, elle touche 3% des hommes et 7,5% des femmes. Ce type de pathologie est donc plus fréquent chez les femmes que les hommes.

Sa prévalence augmente avec l'âge, atteignant 10% chez le sujet âgé.

Les hypothyroïdies primaires représentent 95 % des pathologies contre 5 % pour les hypothyroïdies d'origine centrale.

Parmi les affections primaires, les thyroïdites auto-immunes sont les plus répandues (54%), viennent ensuite les causes médicamenteuses pour 15%.

La fréquence des pathologies augmente avec l'âge. En effet, elle est multipliée par cinq entre vingt et soixante dix ans.

PATHOLOGIE	PREVALENCE	SEX-RATIO	AGE DE SURVENUE
Thyroïdite de De Quervain	5%	2 à 6/1	30 à 50 ans
Thyroïdite post-partum	5%	100% de femmes	Après une grossesse
Thyroïdite d'Hashimoto	5 à 15% pour les femmes 1 à 5% pour les hommes	7 à 15/1	30 à 50 ans pour les femmes 45 à 65 ans chez les hommes
Thyroïdite iatrogène		4/1	A tout âge

Tableau 4: Epidémiologie des thyroïdites (6)

IV. SYMPTOMATOLOGIE

1. Signes cliniques habituels

1.1. Syndrome d'hypométabolisme

De nombreuses manifestations montrent un ralentissement global d'activité des principales fonctions vitales de l'organisme.

On observe une asthénie à prépondérance matinale.

Le ralentissement intellectuel se traduit par une baisse de la mémoire, de l'esprit d'initiative ainsi que de l'attention. Dans les formes très évoluées, on constatera même une somnolence du patient.

La frilosité sera un symptôme précoce et important.

La prise de poids est habituelle mais le plus souvent modérée. Elle est la conséquence d'une surcharge hydrique de l'organisme. Dans le même temps, on observe une perte d'appétit.

La consommation d'oxygène est diminuée à l'état basal. (6,11)

1.2. Manifestations cardio-vasculaires

La bradycardie sinusale fait partie également du syndrome d'hypométabolisme. Elle montre le ralentissement des contractions cardiaques. (6,11)

1.3. Manifestations digestives

La constipation est un symptôme quasi constant dans l'hypothyroïdie. Elle est souvent très précoce. La constipation traduit le ralentissement de la contractilité des fibres musculaires lisses de l'intestin. Une hypotonie intestinale est révélée par les explorations radiologiques et endoscopiques. (6,11)

1.4. Syndrome cutanéo-muqueux

Il se caractérise par une sécheresse de la peau. Elle sera de pâleur jaunâtre et froide.
On observe également une cyanose des lèvres, une diminution de la transpiration.
Les cheveux, les poils pubiens et axillaires sont clairsemés, les sourcils sont appauvris, surtout dans leur portion externe. On notera également une fragilité des ongles qui sont souvent cassés et striés.
L'infiltration des muqueuses est assez précoce.
En effet, une atteinte du larynx et du voile du palais engendre une modification du timbre de la voix qui est plus rauque. Des ronflements nocturnes peuvent apparaître.
On remarque parfois une infiltration de la face dorsale de la main mais aussi des paupières, surtout le matin au réveil. (6,11)

1.5. Syndrome neuromusculaire

Il est souvent précoce.

A. <u>Atteinte musculaire</u>

Les manifestations fonctionnelles associent une fatigabilité anormale, des crampes douloureuses, une sensation d'enraidissement, le plus souvent sur les muscles des ceintures scapulaires et pelviennes. Souvent précoce, ces symptômes peuvent orienter à tort le diagnostic vers une affection rhumatologique. (6,11)

B. <u>Atteinte neurologique</u>

Les neuropathies périphériques se révèlent par des paresthésies des mains et des pieds, accentuées la nuit.
Un syndrome du canal carpien lié à la compression du nerf médian peut s'observer.
On peut également observer une atteinte du nerf cochléaire se traduisant par une hypoacousie. (6,11)

1.6. Effets métaboliques

A. Métabolisme des lipoprotéines

L'hypercholestérolémie, fréquente lors de l'hypothyroïdie, relève de plusieurs mécanismes : l'absorption intestinale du cholestérol est accrue, l'augmentation des LDL paraît liée à une diminution des récepteurs des LDL. (6,11)

B. Métabolisme des glucides

Dans l'hypothyroïdie, l'absorption du glucose est ralentie ainsi que la glycogénolyse, la production hépatique et sa consommation par le muscle. (6,11)

C. Métabolisme phosphocalcique

Au cours de l'hypothyroïdie, les taux d'excrétion du calcium et du phosphore sont diminués dans les urines et les fèces. Malgré une absorption digestive accrue, la calcémie reste habituellement dans les concentrations physiologiques alors que la calciurie peut elle être diminuée. (6,11)

1.7. Anomalies hydroélectrolytiques

On observe une rétention hydrique entraîne une hyponatrémie de dilution dont l'incidence et la gravité dépendent de la sévérité de l'hypothyroïdie. (6,11)

2. Signes cliniques des formes compliquées

Ces signes sont un mode fréquent de révélation des hypothyroïdies primaires.

2.1. Atteinte cardio-vasculaire

La modification de l'activité et du métabolisme cardiaque entraîne une bradycardie et une diminution de la force contractile et des troubles du rythme ventriculaire.
L'augmentation du volume cardiaque est habituelle et est en grande partie liée à une infiltration péricardique dans un tiers à la moitié des hypothyroïdies sévères. L'épanchement peut atteindre exceptionnellement un grand volume. Les épanchements péricardiques abondants sont devenus très rares du fait de la précocité du diagnostic et du traitement. (6,11)

2.2. Complications neuromusculaires

On peut observer un état dépressif. Chez le sujet âgé, on constate parfois un syndrome confusionnel.

Les réflexes et notamment le réflexe achilléen deviennent lents et décomposés.

On remarque une apnée du sommeil chez de nombreux hypothyroïdiens qui serait due à une myopathie des muscles intercostaux et du diaphragme.

Le coma myxoedémateux constitue une complication grave mais rare à présent du fait de la précocité du diagnostic. La clinique associe un coma calme avec bradycardie et hypothermie. (6,11)

2.3. Atteintes hématologiques

Une anémie est fréquemment retrouvée chez les patients hypothyroïdiens, elle peut être de tout type. Mais il s'agit le plus souvent d'une anémie macrocytaire. Celle-ci peut alors révéler une anémie de Biermer associée si la macrocytose ne régresse pas avec le traitement de l'hypothyroïdie.

Des troubles de la coagulation ont été rapportés avec défaut d'adhésivité plaquettaire et des anomalies comparables à celles de la maladie de Von Willebrand. (6,11)

2.4. Anomalies rhumatologiques

Les acroparesthésies des mains sont souvent liées à la compression du nerf médian dans le canal carpien infiltré par la substance mucoïde.

On observe également des arthroses surtout au niveau des genoux, des mains et des chevilles. La douleur et la tuméfaction articulaire caractérisent l'évolution clinique.

Des tendinites sont retrouvées principalement au niveau des insertions musculaires de la ceinture scapulaire, de l'épicondyle, du tendon d'Achille. Elles traduisent une altération des fibres tendineuses qui présentent des infiltrations mucoïdes et lymphocytaires.

La réduction de la clairance rénale et du métabolisme de l'acide urique explique l'hyperuricémie entraînant des crises de goutte assez fréquente chez les patients hypothyroïdiens. (6,11)

2.5. Modification endocrinienne

Une hyperprolactinémie peut être observée chez 4 à 6% des femmes. Elle est due à une réponse accrue des cellules lactotropes à la TRH dans l'hypothyroïdie. Elle peut entraîner une galactorrhée et des troubles du cycle menstruel.

Il existe des anomalies du cycle menstruel : aménorrhée, ménorragies, frigidité et stérilité.

Chez l'homme, l'impuissance et une altération de la spermatogenèse ont été mises en évidence. Les taux de testostérone et de dihydrotestostérone sont abaissés. (6,11)

V. DIAGNOSTIC ET SURVEILLANCE D'UNE HYPOTHYROÏDIE

1. Généralités

Le tableau suivant résume les examens utiles et inutiles au diagnostic et à la surveillance d'une hypothyroïdie.

	DIAGNOSTIC	SURVEILLANCE
Examens de 1ère intention	TSH	TSH
Examens de 2ème intention	T_4 libre Anticorps anti TPO Test à la TRH	T_4 libre ou T_3 libre (traitement à la L-thyroxine) T_3 libre (traitement à la triiodothyronine)
Examens inutiles	T_3 libre Autres dosages immunologiques Thyroglobuline Iodurie Lipides (sauf évaluation des facteurs de risques cardio-vasculaires)	Autres dosages immunologiques Thyroglobuline Iodurie Lipides (sauf évaluation des facteurs de risque cardio-vasculaires)

Tableau 5: Diagnostic et surveillance d'une hypothyroïdie (1)

2. Examens biologiques pour le diagnostic d'une hypothyroïdie

Le dosage de la TSH est l'examen de référence.
Lorsque le taux de TSH est normal, le diagnostic d'hypothyroïdie primaire peut être éliminé. Cependant un taux de TSH dans des valeurs inférieures à l'intervalle de référence du laboratoire chez un patient symptomatique fera suspecter une hypothyroïdie secondaire ou tertiaire. Il faut alors compléter le dosage de la TSH par un dosage de la T_4 libre (dont le taux sera bas) et un test à la TRH. (réponse faible ou nulle en cas d'hypothyroïdie secondaire, retardée en cas d'hypothyroïdie tertiaire).

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

- ✓ de contrôler le premier dosage de la TSH lorsque celui-ci est proche de l'intervalle de référence du laboratoire, pour confirmer le diagnostic
- ✓ de doser la T_4 libre pour préciser le diagnostic
- ✓ de doser éventuellement les anticorps antiTPO (1)

3. Surveillance biologique d'une hypothyroïdie

3.1. Hypothyroïdie non traitée

Le dosage de la TSH est le seul examen de surveillance utile. Toutefois, lors du premier contrôle de la TSH, un dosage de la T_4 libre et/ou des anticorps antiTPO pourra être réalisé s'il n'a pas été effectué antérieurement.
Le premier contrôle du dosage de la TSH est effectué trois mois après le dosage initial. Si le patient reste asymptomatique, les contrôles ultérieurs seront effectués tous les six mois si la recherche initiale d'anticorps est positive ou tous les deux à trois ans si elle est négative.
Toutefois, en cas d'élévation régulière du taux de TSH, cette fréquence peut être ramenée à tous les trois mois. (1)

3.2. Hypothyroïdie traitée

En cas d'hypothyroïdie primaire :

- ✓ lors de l'instauration d'un traitement hormonal, un premier contrôle du dosage de la TSH pourra être proposé six à huit semaines après avoir atteint la dose thérapeutique supposée efficace

- ✓ lors de l'ajustement des doses thérapeutiques un contrôle par le dosage de la TSH peut être proposé en attendant au minimum huit à douze semaines, voire plus après tout changement de posologie

- ✓ chez un patient traité par hormonothérapie substitutive et correctement équilibré, un contrôle biologique par dosage de la TSH est justifié tous les six à douze semaines

- ✓ dans certains cas (doute sur la compliance du patient, traitement de l'amiodarone, instabilité inexpliquée de l'hypothyroïdie), un dosage complémentaire de T_4 libre ou de T3 libre peut être nécessaire.

En cas d'hypothyroïdie secondaire ou tertiaire :

- ✓ le dosage de la TSH est inutile

- ✓ la surveillance biologique repose sur le dosage de l'hormone substituée (T_4 libre en cas de traitement avec la L-Thyroxine, T_3 libre en cas de traitement par la triodothyronine) (1)

CHAPITRE 2 : LES TRAITEMENTS

Le traitement des différentes hypothyroïdies se fait par les hormones thyroïdiennes.

Celles-ci furent isolées dès 1915 pour la thyroxine et après 1945 pour les autres hormones thyroïdiennes. De nombreuses préparations ont été mises au point dans le passé afin de réaliser une hormonothérapie de substitution.

La thérapeutique actuelle fait appel aux hormones thyroïdiennes de synthèse.

I. OBJECTIF DE L'HORMONOTHERAPIE

Les hormones thyroïdiennes sont prescrites en tant que :

- ✓ traitement substitutif afin de restaurer l'euthyroïdie chez un patient atteint d'une hypothyroïdie périphérique, rarement centrale
- ✓ traitement freinateur afin de contrôler la sécrétion de TSH au cours des affections thyroïdiennes. (12)

II. LES MOLECULES UTILISEES

1. La lévothyroxine ou T4

Elle est la forme sodique présente dans les produits suivant :

- ✓ L-THYROXINE® sous de forme de gouttes
- ✓ LEVOTHYROX® sous forme de comprimés existant sous de nombreux dosages 25 µg, 50 µg, 100 µg, 125 µg, 150 µg, 175 µg et 200 µg. (3,7)

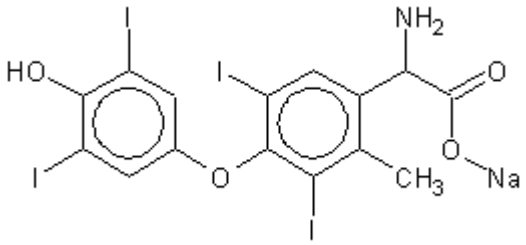

Figure 13: Structure de la lévothyroxine (3)

2. La liothyronine ou LT3

Elle est commercialisée sous le nom de CYNOMEL®.

Les comprimés sont dosés à 25 µg de L-T_3. (3,7)

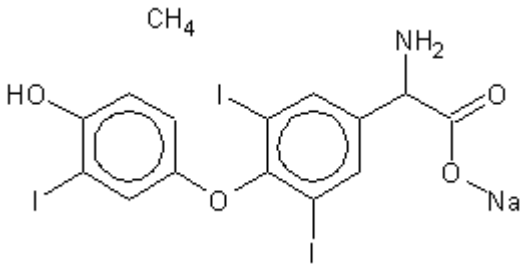

Figure 14: Structure de la liothyronine (3)

3. Le mélange L-T4 et L-T3

Il est commercialisé sous le nom de EUTHYRAL® .

Chaque comprimé contient 100µg de L-T_4 et 20µg de L-T_3.

Le rapport 5/1 est proche du rapport physiologique. (7)

4. L'acide 3,5,3' triiodothyroacétique ou tiratricol

Il est commercialisé sous le nom de TEATROIS® .

Chaque comprimé est dosé à 0,350 mg.

Cette molécule est un métabolite physiologique de la T_3 qui agit préférentiellement au niveau hypophysaire pour freiner la TSH tout en ayant des effets périphériques moins importants que ceux de la T_3.

En général, il est proposé en supplément d'un traitement par L-Thyroxine à la posologie de 2 à 5 comprimés par jour divisé en trois à quatre prises. (12)

III. PHARMACOCINETIQUE

1. Principales données pharmacocinétiques

	T4	T3
Volume de distribution	10L	40L
Demi-vie biologique	7 jours	1 jour
Pourcentage lié aux protéines	99,96%	99,6%
Résorption après prise par voie orale	80%	95%

Tableau 6: Données pharmacocinétiques de la T3 et de la T4

2. La lévothyroxine ou T4

La forme lévogyre est la forme naturelle mais aussi la forme la plus active. La L-T_4 est rapidement absorbée par voie digestive. Elle passe intacte dans la circulation sanguine où la majeure partie est liée aux protéines plasmatiques (TBG, TBPA, sérumalbumine). La fraction libre représentant la forme réellement active. La T_4 reste en grande partie dans le compartiment plasmatique et son volume de distribution est d'environ dix litres.

La biodisponibilité est d'environ 80%.

La demi-vie biologique de la L-T_4 est de sept jours.

La prise sera donc quotidienne et l'état d'équilibre sera atteint après quatre à six semaines.

Pour une meilleure absorption, la prise devra se faire le matin à jeun..

A noter que la L-T_4 ne passe pas la barrière placentaire.

Dans l'organisme, par désiodation une partie de la T_4 (environ 30%) se transforme en T_3. (5)

3. La liothyronine ou LT3

Elle est biologiquement plus active que la L-T_4. La L-T_3 est également bien absorbée par le tractus digestif. Elle diffuse rapidement dans les tissus parce qu'elle n'est pas fortement liée aux protéines plasmatiques et s'élimine vite.

La T_3 est presque complètement résorbée (95%).

Le temps de latence pour observer les effets de la T_3 est plus court que la T_4. Le début de l'activité biologique se manifeste au cours des premières heures qui suivent l'absorption orale.

En effet, la T_3 a une action rapide en une à deux heures mais brève. La demi-vie de la L-T_3 est courte, elle est de un jour.

Il est donc nécessaire de fractionner les doses toutes les quatre à six heures d'où trois prises quotidiennes.

L'effet pharmacologique maximum se situe entre le deuxième et le troisième jour qui suivent le début du traitement. (5)

A noter que la L-T_3 ne passe pas la barrière placentaire.

4. Le mélange LT4 et LT3

Il est rapidement absorbé par voie digestive.

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont celles décrites pour chaque hormone.

5. L'acide 3,5,3' triiodothyroacétique ou tiratricol

Le tiratricol est absorbé rapidement au niveau gastro-intestinal et diffuse facilement dans les tissus. (12)

Sa demi-vie plasmatique est de 6 heures. Il est donc nécessaire de l'administrer en 3 ou 4 prises. (43)

IV. METABOLISME

Il est semblable à celui des hormones naturelles.

Les hormones thyroïdiennes subissent une désiodation.

Elles subissent également, au niveau hépatique, une glycuronoconjugaison et une sulfoconjugaison.

Les différents métabolites sont excrétés par la bile. Une faible quantité d'hormones libre est éliminée dans les selles. C'est en fait la fraction de la dose administrée par voie orale et non absorbée par la barrière intestinale.

V. MECANISME D'ACTION

Les formes libres des hormones thyroïdiennes pénètrent dans la cellule par diffusion ou transport actif.

A l'intérieur de la cellule, la T_4 sera convertie en T_3 par une désiodase.

La T_3 va ensuite gagner l'intérieur du noyau et se fixer aux récepteurs des hormones thyroïdiennes. L'activation de ces récepteurs nucléaires se traduit par une augmentation de l'activité des ARN polymérases et de la formation d'ARN ainsi que de la synthèse protéique qui en dépend.

Ces récepteurs se retrouvent dans les tissus sensibles à cette hormone : hypophyse, foie, cœur, muscles, poumons, intestin.

L'affinité de la T_3 pour le récepteur est dix fois supérieure à la T_4. (3,6)

VI. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Les hormones de synthèse ont les mêmes actions biologiques (décrites Partie 1, Chapitre 2, VI) que les hormones naturelles.

VII. MISE EN PLACE DU TRAITEMENT

La posologie sera fonction de la gravité du dysfonctionnement thyroïdien, de l'âge du sujet et de sa tolérance individuelle.

Le traitement par les hormones thyroïdiennes doit être instauré de façon progressive. La posologie sera mise en place par paliers de 25 µg de Lévothyroxine tous les 15 à 30 jours. En début de traitement, pour adapter au mieux la posologie, il est recommandé d'effectuer la surveillance biologique, par dosages immunoradiologiques, des paramètres suivant : T_4, T_3 et TSH.

Les posologies moyennes à atteindre sont les suivantes :

- ✓ de 1,7 +/- 0,4 µg/kg/j pour une hormonothérapie substitutive
- ✓ de 2,1 +/- 0,4 µg/kg/j pour une hormonothérapie freinatrice. (12)

Chez sujets jeunes et sans antécédents cardiaques, la dose substitutive est parfois prescrite dès l'initiation du traitement. Cela est également le cas chez les femmes enceintes.

Chez le sujet âgé, la dose moyenne substitutive est approximativement diminuée de 20% par rapport au sujet jeune, réduction atteignant 50% à l'âge de 80 ans.

Au cours de la grossesse, les besoins en lévothyroxine augmentent chez les patientes présentant une hypothyroïdie primitive. Il sera donc nécessaire d'adapter l'hormonothérapie de façon précoce, dès le premier trimestre.

Au cours de l'insuffisance coronarienne, une dose initiale de 25 µg de lévothyroxine est prescrite et l'augmentation progressive par paliers de trois semaines à un mois se fait jusqu'à l'obtention d'une euthyroïdie afin de ne pas laisser évoluer une hyperlipidémie sous-jacente. L'initiation d'un traitement substitutif chez un patient présentant une insuffisance coronarienne instable ou grave peut imposer l'association à un traitement béta-bloquant. Dans la majorité des cas l'hypothyroïdie est une maladie définitive, le traitement sera donc poursuivit indéfiniment. (12)

VIII. CHOIX DU TRAITEMENT

La lévothyroxine est le traitement de référence de l'hypothyroïdie.

En effet, même si la liothyronine est plus puissante que la lévothyroxine, elle n'est pas le traitement de première intention. Elle n'est pas recommandée en raison de sa courte demi-vie nécessitant plusieurs prises journalières. De plus son activité hormonale plus importante entraîne un risque plus important de cardiotoxicité. L'utilisation de la T_3 n'est donc pas recommandée chez les patients atteints de pathologie cardiaque.

De plus la lévothyroxine reste le traitement de choix du fait de sa stabilité, de l'uniformité de son dosage, de son faible coût, de l'absence de protéines étrangères allergènes, de la pratique aisée des examens de laboratoire et de la longue demi-vie permettant une administration quotidienne.

IX. CONTRE-INDICATIONS

Les hyperthyroïdies, bien évidemment, et les cardiopathies décompensées constituent les deux contre-indications absolues.

Les principales contre-indications relatives sont représentées par l'insuffisance coronarienne et les troubles du rythme. En effet, ces pathologies risquent d'être aggravées par une hormonothérapie thyroïdienne.

X. LES EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables retrouvés sont le plus souvent dus à un surdosage thérapeutique.
En conséquence, les effets indésirables sont en fait des symptômes d'hyperthyroïdie :

- ✓ tremblements
- ✓ troubles du rythme cardiaque
- ✓ tachycardie
- ✓ insomnie
- ✓ excitabilité
- ✓ élévation de la température
- ✓ sueurs
- ✓ amaigrissement rapide
- ✓ diarrhée

On peut également observer une aggravation de toute cardiopathie. (8,9)

XI. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

1. La colestyramine, le charbon, les pansements gastro-intestinaux, les anti-acides locaux

Ils peuvent tous réduire l'efficacité des hormones thyroïdiennes en diminuant leur absorption. Le risque d'interférence et de sous-dosage sera d'autant plus important que la prise des deux médicaments sera rapprochée et, à plus forte raison, simultanée.
Il est donc important d'espacer les prises orales d'une à deux heures. (3,5, 8, 10)

2. Les barbituriques

Par leur mécanisme d'induction enzymatique, ils diminuent l'efficacité des hormones thyroïdiennes. (3,5, 8, 10)

3. Les anti-vitamines K

Les hormones thyroïdiennes potentialisent l'action des anti-vitamines K entraînant un risque hémorragique accru. (3,5, 8, 10)

4. Insuline et anti-diabétiques oraux

Les hormones thyroïdiennes réduisent l'action hypoglycémiante de l'insuline et des anti-diabétiques oraux. En effet, les hormones thyroïdiennes sont hyperglycémiantes, il peut donc être nécessaire d'augmenter la posologie des hypoglycémiants. A noter qu'il faudra surveiller les patients diabétiques de façon accrue avec un contrôle plus fréquent de la glycémie.
(3, 5, 8,10)

5. Les anti-dépresseurs tricycliques

L'administration concomitante des hormones thyroïdiennes et des anti-dépresseurs tricycliques peut accentuer les effets thérapeutiques et toxiques des deux médicaments. On peut observer un rythme cardiaque accru, une arythmie cardiaque et une stimulation du système nerveux centrale. Le délai d'action des anti-dépresseurs tricycliques pourrait donc être accéléré. (3, 5, 8,10)

XII. LES VOIES DE RECHERCHE

Les voies de recherche semblent plus s'orienter d'après la littérature vers la transplantation d'organes ou de cellules. En effet, cette approche serait plus physiologique pour traiter les désordres endocriniens. La thérapie hormonale habituelle ne peut pas reproduire les interactions métaboliques complexes des hormones.
L'allotransplantation semble difficile à mettre en place en raison des problèmes de rejet.
Les recherches tendent plutôt vers des transplantations endocriniennes de cellules et ceci pour tous les désordres.
Les premiers essais ont commencé avec les cellules des îlots de Langerhans du pancréas. Les îlots prélevés proviennent de porc. On réalise ensuite l'encapsulation de ces îlots dans de minuscules sphères de polymères. Le procédé d'encapsulation permet de protéger les tissus transplantés d'une éventuelle réaction du système immunitaire du receveur et donc d'un éventuel rejet. Ceci permettrait donc d'éviter la prise de médicaments immunosuppresseurs. Malgré l'encapsulation, les cellules continuent de rempli leur fonction.
Cette technique est destinée à être appliquée aux autres tissus endocriniens : parathyroïde, surrénale mais aussi thyroïde.

Pour la thyroïde, on cherche à former une glande thyroïde bioartificielle à l'aide de cette technique d'encapsulation et de transplantation.
Les perspectives de traitements futurs semblent donc s'orienter préférentiellement vers des techniques issues de la biotechnologie. (14, 24)

PARTIE 3

CHAPITRE 1 : LA METHODE

I. TYPE D'ETUDE

Il s'agit de deux études menées l'une après l'autre :

- ✓ la première a été réalisée dans une officine à Metz sur une période de quatre mois
- ✓ la seconde sur Internet via un forum de discussion www.forum-thyroide.net (34)

II. CRITERE D'INCLUSION

Les patients sélectionnés sont sous traitement d'hormones thyroïdiennes.
Pour l'étude recueillie sur Internet, on a inclus uniquement les patients vivant en France.

III. CRITERE D'EXCLUSION

Les personnes ayant omis de répondre à une question lors de l'interrogatoire ne seront pas inclus dans l'étude des résultats.

IV. LE QUESTIONNAIRE

Le questionnaire a été complété lors de l'interrogatoire des patients de l'officine pour la première étude.
Pour la seconde, les visiteurs du forum l'ont complété seul.
Le questionnaire est volontairement court afin de pouvoir recueillir le plus grand nombre de réponse. En effet, pour l'étude réalisée à l'officine, il était nécessaire que le patient puisse répondre au questionnaire rapidement car l'interrogatoire était réalisé lors de la délivrance des médicaments.
Pour l'étude réalisée sur Internet, la longueur du questionnaire importait moins puisque les patients visitaient le site volontairement et répondaient au questionnaire librement sans l'intervention d'une tierce personne.

Le questionnaire complété comprend des questions portant sur :

- ✓ des données générales (age, sexe)
- ✓ le lieu de vie
- ✓ le traitement
- ✓ les circonstances de découverte de la pathologie
- ✓ la pathologie
- ✓ les antécédents familiaux

Sexe
F □ M □

Age

Quel est votre traitement actuel ?
Levothyrox® □ L-Thyroxine® □ Cynomel® □ Euthyral® □

Quand avez-vous débuté ce traitement ?

Ressentez vous des effets indésirables ?

Où viviez vous à cette période ?

Quelle est la pathologie en cause ?

Quelles ont été les circonstances de découverte de la maladie ?

Avez-vous des antécédents familiaux ?

Si oui, lesquels ?

Avez-vous subi une thyroïdectomie ? Si oui, pourquoi ?
totale □ partielle □ non □

CHAPITRE 2 : RESULTATS

Les résultats des deux études vont être exposés dans ce chapitre.

La première étude a été réalisée sur 33 patients qui se sont présentés à l'officine afin d'obtenir leur traitement par hormones thyroïdiennes.

La seconde étude réalisée par l'intermédiaire d'un site Internet a rassemblé 65 personnes.

I. REPARTITION EN FONCTION DU SEXE

Cette donnée épidémiologique simple permet de montrer s'il existe une prédominance du dysfonctionnement thyroïdien chez l'homme ou chez la femme.

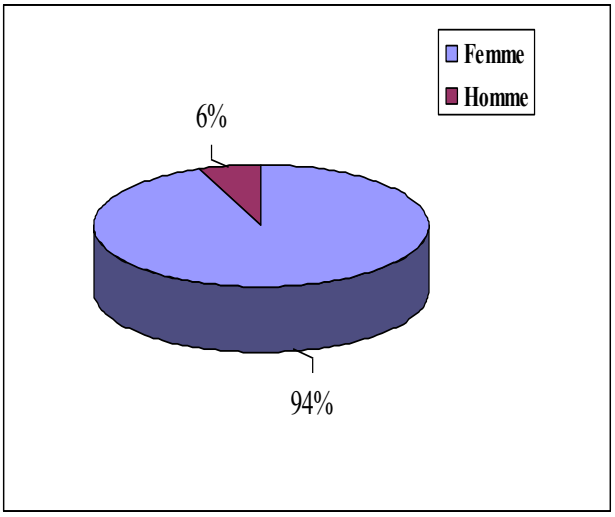

Figure 15 : Répartition des patients atteints d'hypothyroïdie en fonction du sexe du patient pour l'étude réalisée à l'officine

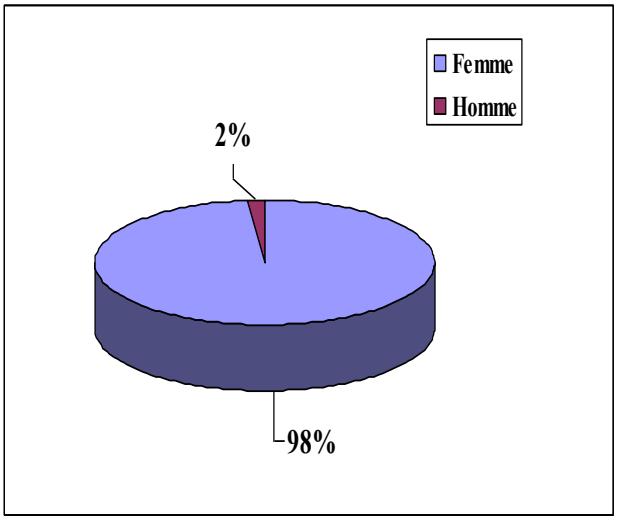

Figure 16: Répartition des patients atteints d'hypothyroïdie en fonction du sexe du patient pour l'étude réalisée sur Internet

On montre donc que les problèmes d'hypothyroïdie sont beaucoup plus fréquents chez les femmes.

Le fait d'avoir utiliser le support Internet pour recueillir les données n'a pas modifié la répartition homme/femme. En effet, les deux études montrent bien une prédominance de l'hypothyroïdie chez les femmes.

II. AGE DE LA DECOUVERTE DE LA PATHOLOGIE

1.Etude réalisée à l'officine

A l'officine, des patients de tout âge viennent chercher chaque mois leur traitement.
Les résultats recueillis ont été classés par tranche d'âge.

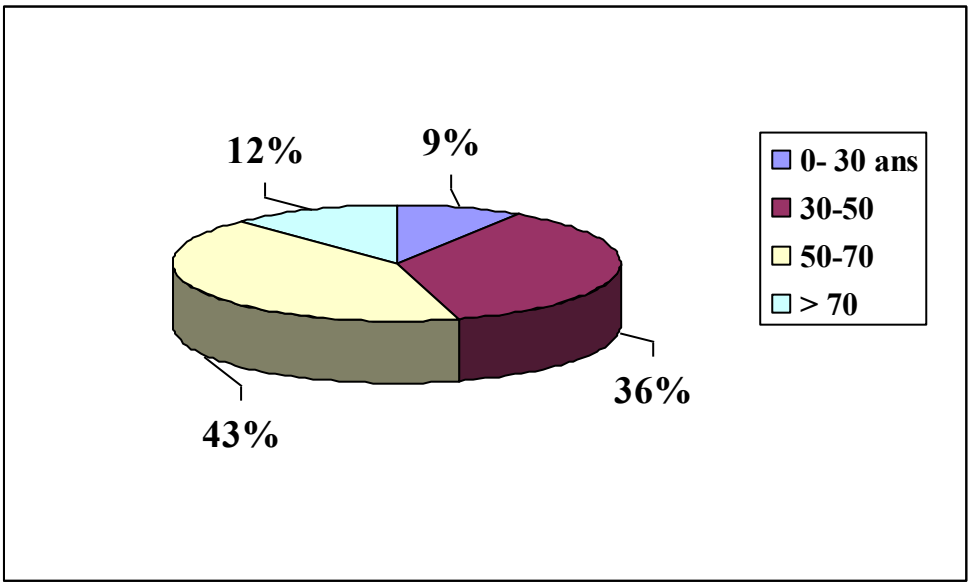

Figure 17: Répartition des patients atteints d'hypothyroïdie en fonction de l'âge pour l'étude réalisée à l'officine

Ce graphique montre que l'hypothyroïdie touche plus de personnes entre 50 et 70 ans ainsi qu'entre 30 et 50 ans.
Les cas d'hypothyroïdie ont été rencontrés pour 12% chez des patients âgés de plus de 70 ans.
La personne la plus âgée a déclarée un problème thyroïdien à l'âge de 77 ans.
Les personnes plus jeunes semblent beaucoup moins touchées par la pathologie. En effet, dans cette étude, l'hypothyroïdie a été découverte au plus tôt chez une patiente âgée de 13 ans.

2.Etude réalisée sur Internet

Les résultats recueillis ont été classés par tranche d'âge comme pour l'étude menée à l'officine.

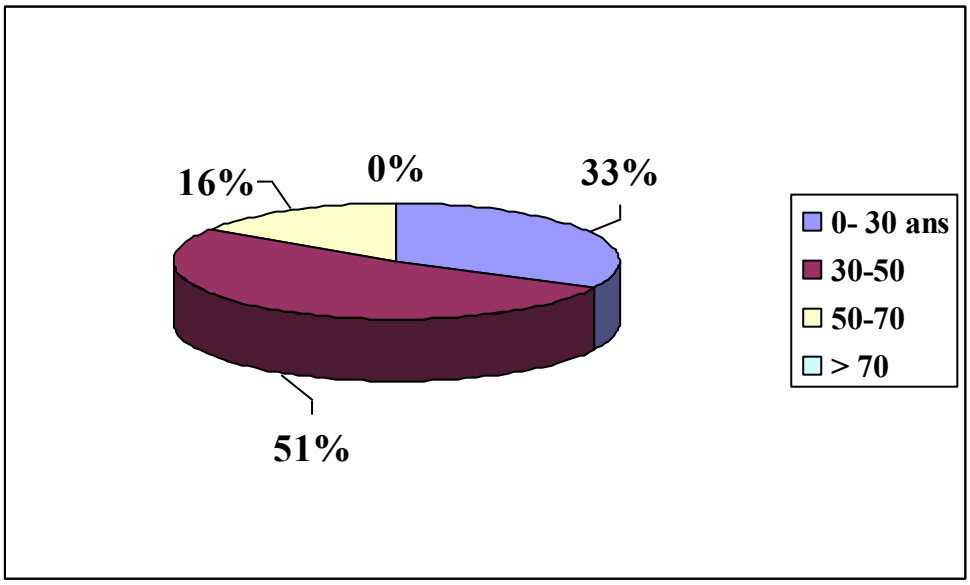

Figure 15: Répartition des patients atteints d'hypothyroïdie en fonction de l'âge pour l'étude réalisée sur Internet

On constate que les deux classes d'âge les plus concernées sont maintenant les 30-50 ans et les moins de 30 ans. Le patient le plus jeune au moment de la découverte de l'hypothyroïdie avait 17 ans.

Contrairement à l'étude menée à l'officine où la tranche d'âge 50-70 ans est la plus représentée avec 43% ; elle devient ici la moins importante avec seulement 16% des personnes interrogées.

Dans cette étude, il n'a pas non plus été répertorié de patient âgé de plus de 70 ans.

Mais dans le cadre de cette étude, il existe un biais important qui est l'outil de recueil des données.

En effet, le fait d'utiliser l'outil informatique limite les réponses des classes d'âge supérieures. A l'inverse, les patientes plus jeunes recherchent plus facilement des renseignements par l'intermédiaire d'Internet sur leur pathologie. Elles sont donc plus susceptibles d'être inscrite sur un forum de discussion concernant l'hypothyroïdie.

III. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Ce paramètre est difficile à étudier car les patients ne se souviennent pas forcément exactement quel symptôme à entraîner la détection de l'hypothyroïdie. Il a donc été répertorié les circonstances les plus retrouvées lors des interrogatoires. Un même patient a parfois mentionné plusieurs circonstances.

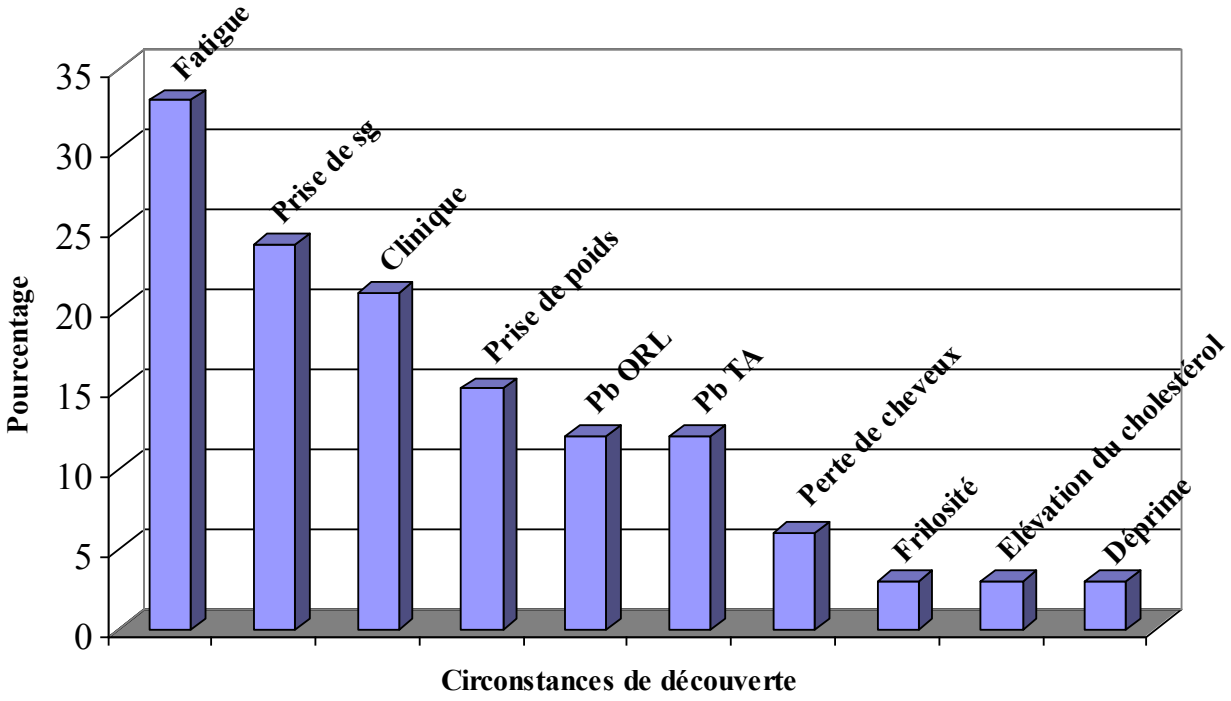

Figure 19: Proportion des facteurs déclenchant la découverte d'une hypothyroïdie pour l'étude réalisée à l'officine

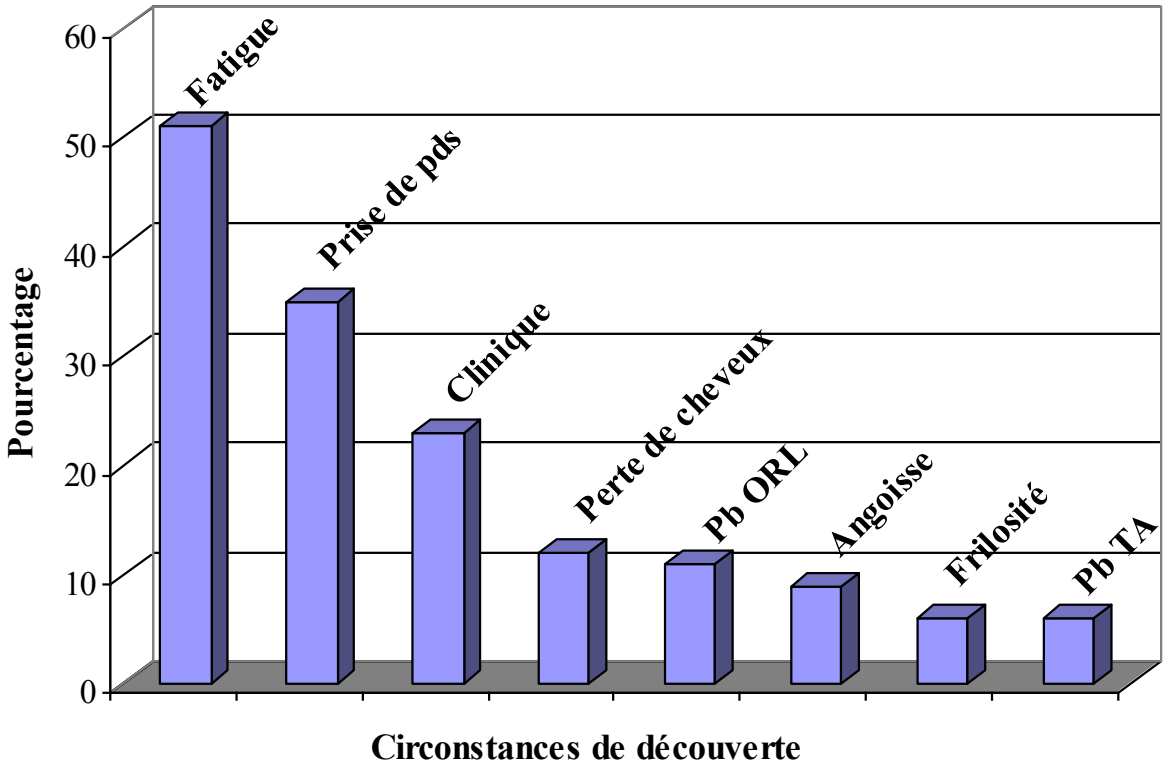

Figure 20: Proportion des facteurs déclenchant la découverte d'une hypothyroïdie pour l'étude réalisée sur Internet

D'après ces deux graphiques, on constate que les deux études sont tout à fait comparables. En effet, on constate que les patients présentent principalement une fatigue : 33% pour l'étude réalisée à l'officine et 51% pour l'étude réalisée sur Internet. Leur fatigue est importante et anormale ce qui les amène à consulter; le médecin détecte par la suite une hypothyroïdie grâce à un contrôle sanguin des paramètres thyroïdiens.

L'observation clinique a été rapportée dans 21% des cas pour l'étude réalisée à l'officine et dans 23% des cas pour l'étude réalisée sur Internet. Il s'agit le plus souvent de la détection d'un goitre visible directement ou lors de la palpation de la thyroïde.

Les problèmes de prise de poids ont été mentionnés par 15 à 30% des patients.

Les patients ont également fait part de problèmes ORL qui se traduisent le plus fréquemment par des difficultés à la déglutition.

Des variations de la tension artérielle sont également à l'origine de la découverte d'une pathologie thyroïdienne pour 6 à 12% des patients.

Des problèmes de perte de cheveux excessive, de frilosité ainsi qu'un sentiments de déprime sont rapportés par quelques patients.

A noter, que lors pour l'étude réalisée sur Internet, aucun patient n'a mentionné la prise de sang alors qu'ils sont 24% dans l'étude menées à l'officine. Chez la plupart de ces patients, il s'agit en fait d'un suivi sanguin régulier du fait d'antécédents de problèmes thyroïdiens au sein de leur famille.
Ils n'ont pas non plus fait part d'une élévation de leur taux de cholestérol qui a été rapporté par 3% des patients lors de l'interrogatoire à l'officine.

IV. ETIOLOGIES DE L'HYPOTHYROÏDIE

Cette donnée médicale est difficile a étudiée. En effet les patients n'ont pas toujours connaissances de la pathologie ayant causée leur hypothyroïdie.

1. Etude réalisée à l'officine

Il a été difficile d'obtenir une réponse précise de la part de ces patients. En effet, ils n'étaient pas préparés à ce questionnaire et devaient donc donner une réponse rapide.

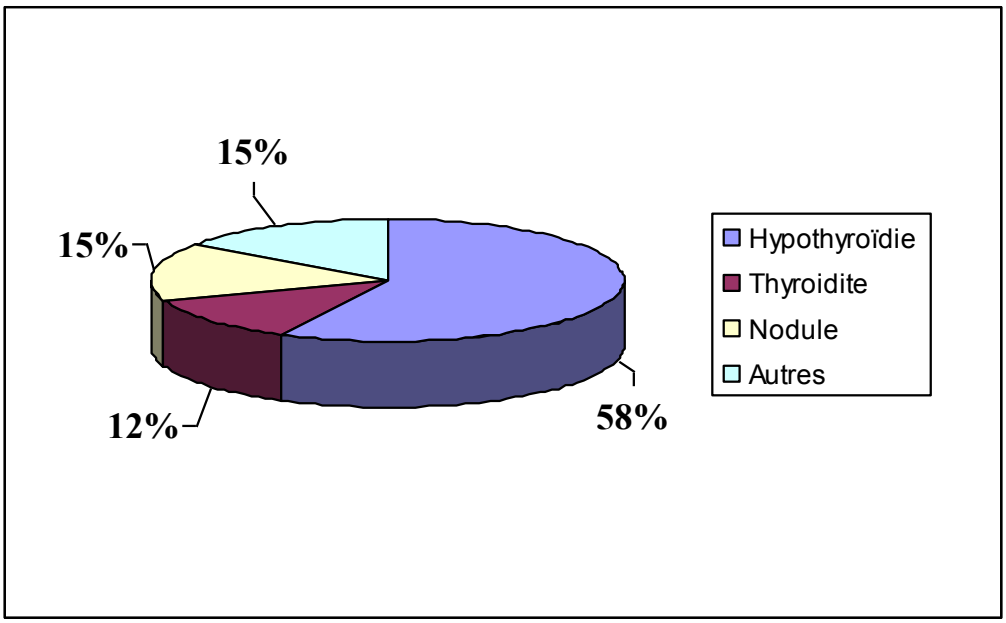

Figure 21: Répartition des pathologies responsables de l'hypothyroïdie pour l'étude réalisée à l'officine

La majorité des patients n'ont pas su qu'elle était la pathologie en cause. 12% des patients indiquent qu'ils ont une thyroïdite mais là aussi ils ne précisent pas le nom exact de la thyroïdite.

Pour 15% des personnes interrogées, un nodule est en cause. En fait les patients ayant répondu par nodule ont tous subi une thyroïdectomie partielle ou totale entraînant de fait une hypothyroïdie.
Dans la catégorie autre, on retrouve en cause l'hypothyroïdie congénitale et une radiothérapie.

2. Etude réalisée sur Internet

Les réponses données sur le forum Internet ont été plus précises. L'échantillon des personnes interrogé était un public plus averti. En effet, le site Internet est dédié à la thyroïde et ces pathologies.

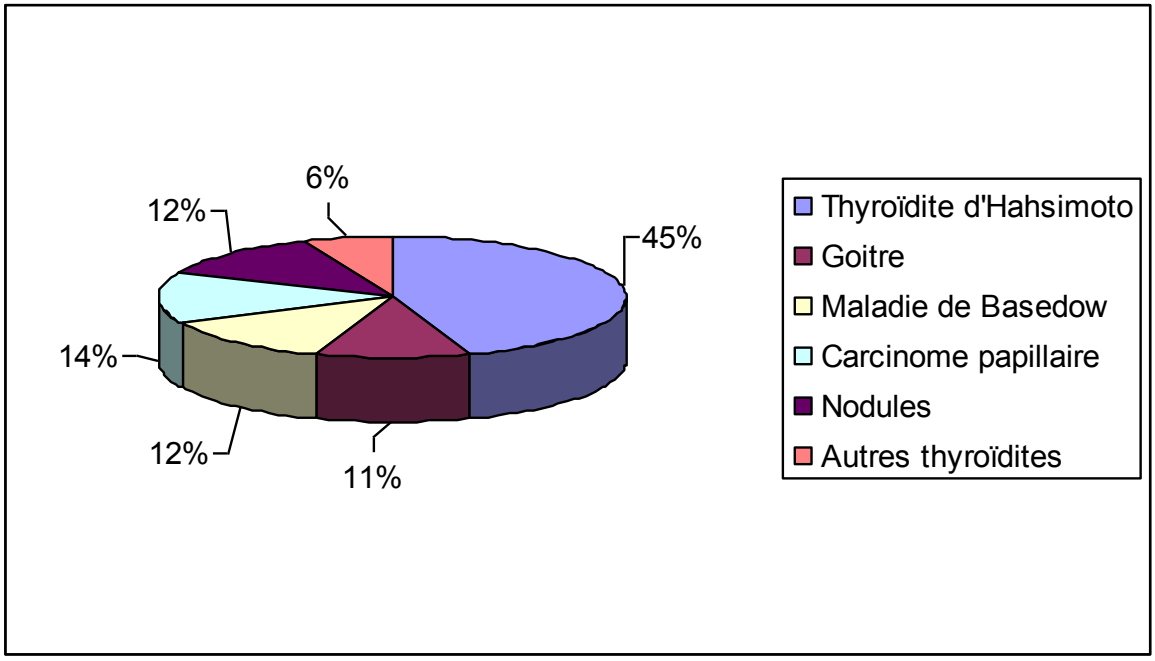

Figure 22: Répartition des pathologies responsables de l'hypothyroïdie pour l'étude réalisée sur Internet

Dans 45% les patients ont répondu la thyroïdite d'Hashimoto.
Les causes iatrogènes sont aussi nombreuses.
La maladie de Basedow a été relatée dans 12% des cas. En effet lors de cette pathologie, on observe au départ des signes d'hyperthyroïdie. Mais par la suite, dans certain cas, l'évolution de la maladie nécessite une thyroïdectomie entraînant par la suite une hypothyroïdie. Il en est de même pour le carcinome papillaire et les nodules
Pour les autres causes, les patients ont mentionné la thyroïdite du post-partum ainsi que la thyroïdite de De Quervain.

V. ANTECEDENTS FAMILIAUX

Pour les deux études, les patients ont révélés dans 50 à 60% des cas des problèmes thyroïdiens au sein de leur famille.
Ce point révèle donc un éventuel caractère familial des pathologies en cause.

VI. LES TRAITEMENTS SUIVIS

Les deux études confondues montrent que le traitement mis en place dans plus de 95% des cas est le Lévothyrox®.

CHAPITRE 3 : DISCUSSION DES RESULTATS

Dans ce chapitre, il s'agit ici de comparer les résultats obtenus dans les deux études avec les résultats que l'on peut retrouver dans la littérature.

I. REPARTITION EN FONCTION DU SEXE

Les études réalisées en officine et sur Internet ont révélé une prédominance féminine. Dans la littérature, on retrouve les mêmes conclusions.

En effet dans l'étude S.U.V.I.M.A.X menée entre 1994 et 2002, il a été montré que huit femmes pour un homme développent une hypothyroïdie. (25)

L'étude Whickham menée au Royaume-Uni en 1995 donne les mêmes conclusions. En effet, elle révèle que l'incidence de l'hypothyroïdie est plus importante chez les femmes que chez les hommes ; 3,5 pour mille contre 0,6 pour mille. (26)

L'hypothyroïdie est donc plus fréquente chez les femmes que chez les hommes.

II. AGE DE LA DECOUVERTE DE LA PATHOLOGIE

Les études ont montrées une fréquence de l'hypothyroïdie plus importante entre 50 et 70 ans mais aussi entre 30 et 50 ans.

Dans la littérature, on retrouve que l'âge moyen de survenue de la pathologie se situe vers 58 et 60 ans.

Ces chiffres confirment ceux qui ont été révélés par l'étude menée à l'officine. En effet, l'outil informatique est un biais important pour l'étude réalisée sur Internet.

Les données épidémiologiques montrent une fréquence accrue en fonction de l'âge.

L'incidence de l'hypothyroïdie augmente avec l'âge et l'âge moyen de survenue est de 58 à 60 ans. (9,18)

III. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Dans la littérature, il n'a pas été retrouvé de données concernant les circonstances de découverte. En effet, il a seulement été retrouvé des chiffres concernant la fréquence des symptômes d'hypothyroïdie.

Lenteur de relaxation du réflexe achilléen	77
Peau sèche	76
Frilosité	64
Peau épaisse	60
Infiltration	60
Bradycardie	58
Diminution de la sudation	54
Prise de poids	54
Paresthésies	52
Peau froide	50
Constipation	48
Lenteur de mouvements	36
Voix rauque	34
Hypoacousie	22

Tableau 7: Fréquence des manifestations cliniques d'hypothyroïdie (2)

On ne pourra donc pas vraiment conclure à ce sujet.
On retrouve quand même certains symptômes identiques. En effet, comme dans les études décrites au chapitre précédent, les symptômes de frilosité, prise de poids, problèmes ORL sont retrouvés.

IV. ETIOLOGIES DE L'HYPOTHYROÏDIE

Dans l'étude réalisée sur Internet, la thyroïdite d'Hashimoto est retrouvée dans 45% des cas. Ce résultat est tout à fait comparable avec les résultats retrouvés dans la littérature. En effet, les thyroïdites auto-immunes représentent 54% des hypothyroïdies avec en tête la thyroïdite d'Hashimoto.
Dans les études relatées au chapitre précédent, aucun cas d'hypothyroïdie centrale n'a été rapporté.
Les données de la littérature montrent elle aussi que les hypothyroïdies primaires sont les plus fréquentes et représentent 95% des hypothyroïdies.

V. ANTECEDENTS FAMILIAUX

Les deux études ont révélé un éventuel caractère héréditaire de l'hypothyroïdie.
Dans la littérature, cet élément est confirmé. (1, 11, 25)
En effet les patients ayant des antécédents familiaux ont un risque plus élevé de développer une hypothyroïdie par rapport à la population générale. (1)

VI. LES TRAITEMENTS SUIVIS

Pour les deux études, le Lévothyrox® est le traitement le plus prescrit aux patients ayant besoin d'une substitution hormonale.
Ce résultat est tout à fait logique puisque dans la littérature le Lévothyrox® est considéré comme le traitement de choix de l'insuffisance thyroïdienne.

VII. CONCLUSION

Les patients ayant répondus aux deux études viennent de régions différentes.

En effet ceux interrogés à l'officine sont tous originaires de Lorraine à l'exception de deux d'entre eux.

En revanche ceux ayant répondu à l'étude réalisée sur Internet sont répartis sur toute la France.

On a pu observer grâce aux différents points abordés : âge, sexe du patient, circonstances de découverte … que les résultats sont tout à fait semblables.

De plus les données que l'on a pu comparer à celles déjà existantes dans la littérature sont également proches.

D'après ces différents renseignements on peut donc penser que la situation géographique ne semble pas un facteur important dans la prévalence de la pathologie.

CONCLUSION

L'hypothyroïdie est définie comme une insuffisance de sécrétion hormonale de la glande thyroïde.
Ce déficit hormonal entraîne de nombreux dysfonctionnements au sein de l'organisme.

Les causes d'hypothyroïdie sont multiples :

- ✓ auto-immunes
- ✓ iatrogènes
- ✓ congénitales
- ✓ centrale

Les traitements actuels sont efficaces et sont représentés par les hormones thyroïdiennes de synthèse. Le traitement par lévothyroxine étant le traitement de choix.

Les données épidémiologiques restent peu nombreuses.
Les deux études réalisées à la fois en officine et sur Internet ont permis de tirer quelques conclusions.
Les femmes sont plus touchées par l'hypothyroïdie que les hommes.
L'âge moyen de survenue de la pathologie se situe entre 58 et 60 ans. La prévalence de l'hypothyroïdie augmente avec l'âge.
Les thyroïdites auto-immunes sont la cause la plus fréquente d'insuffisance thyroïdienne.

L'hypothyroïdie est une pathologie fréquente nécessitant un traitement définitif.

Le pharmacien joue un rôle non négligeable dans l'observance du traitement.
En effet, il convient de rappeler au patient de prendre leur traitement quotidiennement et à jeun.
De plus, l'officine est un lieu de dialogue et de confidence. En effet, les patients sont parfois amenés à parler de symptômes qui les gênent au quotidien : une fatigue, une prise de poids, une perte de cheveux ou tout autre signe pouvant traduire une éventuelle hypothyroïdie.
Il convient alors au pharmacien d'être à l'écoute de son patient et de l'orienter vers une consultation médicale.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Anatomie macroscopique et microscopique de la glande thyroïde 11
Figure 2 : Follicule thyroïdien 12
Figure 3: Thyroïde au repos 13
Figure 4: Thyroïde en activité 13
Figure 5: Monoiodo-3-tyrosine ou MIT 15
Figure 6: Diiodo-3,5-tyrosine ou DIT 15
Figure 7: 3,5,3',5'-tétraiodo-L-thyronine ou thyroxine ou T4 15
Figure 8: 3,5,3'-triiodo-L-thyronine ou T3 16
Figure 9: Synthèse des hormones thyroïdiennes 16
Figure 10: Régulation des hormones thyroïdiennes 21
Figure 11: Carte de l'iodurie en µg/dL région par région 34
Figure 12: Carte des troubles dus à une carence en iode en 1990 35
*Figure 13: Structure de la lévothyroxin*e *47*
Figure 14: Structure de la liothyronine *48*
Figure15: Répartition des patients atteints d'hypothyroïdie en fonction du sexe du patient pour l'étude réalisée à l'officine *59*
Figure 16: Répartition des patients atteints d'hypothyroïdie en fonction du sexe du patient pour l'étude réalisée sur Internet *59*
Figure 17: Répartition des patients atteints d'hypothyroïdie en fonction de l'âge pour l'étude réalisée à l'officine 60
Figure 18: Répartition des patients atteints d'hypothyroïdie en fonction de l'âge pour l'étude réalisée sur Internet 61
Figure 19: Proportion des facteurs déclenchant la découverte d'une hypothyroïdie pour l'étude réalisée à l'officine 62
Figure 20: Proportion des facteurs déclenchant la découverte d'une hypothyroïdie pour l'étude réalisée sur Internet 63
Figure 21: Répartition des pathologies responsables de l'hypothyroïdie pour l'étude réalisée à l'officine 64
Figure 22: Répartition des pathologies responsables de l'hypothyroïdie pour l'étude réalisée sur Internet ..... *.65*

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Apports nutritionnels conseillés en iode en fonction de l'âge 33
Tableau 2: Risques de troubles dus à une carence en iode en fonction de la région du monde 35
Tableau 3: Causes d'hypothyroïdie secondaire et tertiaire 36
Tableau 4: Epidémiologie des thyroïdites 39
Tableau 5: Diagnostic et survaillance d'une hypothyroïdie 43
Tableau 6: Données pharmacocinétiques de la T3 et de la T4 48
Tableau 7: Fréquence des manifestations cliniques d'hypothyroïdie 67

BIBLIOGRAPHIE

1. ANAES
Diagnostic et surveillance biologiques de l'hypothyroïdie de l'adulte
Service des recommandations et Références Professionnelles, 1999

2. BERTAGNA X., ORGIAZZI J., BOURNAUD C.
Pathologie de la thyroïde
La revue du praticien, 2005 ; 55 :135-165

3. BRION J.D, BUXERAUD J.COUQUELET J., CUSSAC M. , DEBAERT M.
Médicaments en relation avec des systèmes hormonaux
Traité de chimie thérapeutique, 1995 ; 4 : 697-720

4. CARON P.
Epidémiologie des maladies thyroïdiennes en France
Médecine Clinique endocrinologie et diabète, 2004 :3-6

5. CATAU G.
Principaux médicaments de la thyroïde
Actualités pharmaceutiques, 1990 ; 281 :31-42

6. CHANSON P., YOUNG J.
Traité d'endocrinologie
Edition Flammarion, 2007 : 95-122 et 161-164 et 190-195 et 223-22

7. COLLEGE DES ENSEIGNANTS D'ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
Hypothyroïdies, 2002

8. DICTIONNAIRE VIDAL 2004

9. DIEZ J.J., MOLINA.I
Prevalence of Thyroid Dysfunction in Adults over Age 60 Years from an Urban Community
Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2003;111:480-485

10. DOROSZ 2004
Edition Maloine,24ème edition

11. HENNEN G.
Endocrinologie
Edition De Boeck, 2001 :231-261

12. LECLERE J., ORGIAZZI J., ROUSSETB.
La Thyroïde : des concepts à la pratique clinique
Elsevier, 2001 :346-604

13. LEE M.-K., YOU HAN BAE ,
Cell transplantation for endocrine disorders
Cells as Drug Delivery Platforms, 2000; 42: 103-120

14. LEGER A., BOUZAC H.
Pathologie thyroïdienne : diagnostic et traitement
Edition Flammarion, 2001

15. LINQUETTE M.
Précis d'endocrinologie
Edition Masson 1973 :210-221

16. MARIEB N.
Anatomie et physiologie humaines
Edition De Boeck, 1999 :600-608

17. MARTIN A., AZAÏS-BRAESCO V.
Apports nutritionnels conseillés pour la population française
Agence française de sécurité sanitaire des aliments,Centre national de coordination des études et recherches sur la nutrition et l'alimentation, 2001 :161-164 et 288 et 444-446

18. MOORE, KEITH L., DALLEY, ARTHUR F
Anatomie médicale: Aspects fondamentaux et applications cliniques
Edition De Boeck et Larcier, 2001 :1030-1034

19. NUNEZ S., LECLERE J., LEGER J., WEMEAU J-L, CARON P., MASSOL J., AFFRES H.
Hypothyroïdies
La revue du praticien,1998 ;48 :1993-2033

20. PERLEMUTER L., THOMAS J-L
Endocrinologie: Connaissances et pratique
Edition Masson, 2003 :122-130

21. REINWEIN, DANKWART, BENKER, GEORG
Endocrinologie et métabolisme
Edition Vigot, 1996 :186-191

22. SAWIN C., CASTELLI W., HERSHMAN J., MC NAMARA P., BACHARACH P.
The Aging Thyroid
Arch Intern Med,1985;145:1386-1388

23. TONI R., CASA CD., SPALETTA G., MARCHETTI G., MAZZONI P., BODRIA M., RAVERA S., DALLATANA D., CASTORINA S., RICCIOLI V., CASTORINA EG., ANTOCI S, CAMPANILE E., SCALISE G., ROSSIO R., UGOLOTTIO G., MARTORELLA A., ROT E., SGALLARI F., PINCHERA A.
The bioartificial thyroid: a biotechnological perspective in endocrine organ engineering for transplantation replacement
Acta Biomed, 2007:129-55

24. TORTORA, GERARD J., GRABOWSKI, REYNOLDS S.
Principes d'anatomie et de physiologie
Edition De Boeck, 2001 :612-615

25. VALEIX P., DOS SANTOS C., CASTELBON K., BERTRAIS S., COUSTY C., HERCBERG S.
Statut thyroïdien et fréquences des dysthyroïdies chez les adultes inclus dans l'étude SU.VI.MAX en 1994-1995
Ann.Endocrinol.,2004; 65, 6 :477-486

26. VANDERPUMP M.P.J, TUNBRIDGE W.M.G, FRENCH J.M, APPLETON D., BATES D., CLARK F., GRIMLEY EVANS J., HASAN D.M., RODGERST H., TUNBRIDGE F., YOUNG E.T.
The incidence of thyroid disorders in the community :twenty-year follow-up of the Whickham Survey
Clinical Endocrinology, 1995; 43:55-68

BIBLIOGRAPHIE ELECTRONIQUE

27. http://mapageweb.umontreal.ca/cabanat/bio2412/Chapitre18.html#thyroide

28. http://home.scarlet.be/jp.boseret/les_maladies_endocriniennes.htm

29. http://perso.orange.fr/mn-net/doc/docend/thyroid.html

30. http://www.cjp.fr/acomen/thyr1/

31. http://www.endocrino.net/index.php

32. http://www.thyroid.ca/English/Guides_fr.html

33. http://www.eurothyroid.com/links.html

34. http://www.thyrolink.com/servlet/PB/menu/1247710/index.html

35. http://www.forum-thyroide.net/

36. http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=hypothyroidie_pm

37. http://www.amlfc.org/Pages/Congres_78-symposium2006/conferences/13_BrossardJeanHugues_Hypothyroidie.pdf

38. http://www.humans.be/physio%20glande%20thyroide.html

39. http://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-end-thyroidites3.shtml

40. http://www.md.ucl.ac.be/entites/mint/intr/hainaut/dossierprojet/dossierdocsem/quervain.html

41. http://perso.orange.fr/infothyro/accueil.html

42. http://www.unicef.org/french/sowc98/f058.htm

43. http://www.medicadoc.com/Endocrinologie/Medicaments-de-l-axe-hypophyso-thyroidien/Hormones-thyroidiennes/Tiratricol/Teatrois_f1384.pharc

UNIVERSITE DE NANTES **Année de la soutenance**

FACULTE DE PHARMACIE **2007**

Nom-Prénom : Marchand Cécile

Titre de la thèse :

HYPOTHYROÏDIE : CAUSES, TRAITEMENTS ET ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES

Résumé de la thèse :

L'hypothyroïdie est l'une des affections thyroïdiennes la plus fréquente, elle touche 0,4 à 2% de la population. La glande thyroïde est alors incapable de secréter des quantités suffisantes d'hormones thyroïdiennes.

Les étiologies de l'hypothyroïdie sont multiples. Elles peuvent être d'origine auto-immunes mais aussi iatrogène ou congénitale. Cette insuffisance thyroïdienne entraîne de nombreux dysfonctionnements chez l'homme. Il est donc nécessaire de traiter cette affection afin de rétablir l'euthyroïdie.

Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur le sujet.

Pour mieux comprendre l'épidémiologie de l'hypothyroïdie, deux études ont été menées parallèlement en officine et sur Internet.

Mots-clés :

- Hypothyroïdie
- Causes
- Etudes
- Epidémiologie
- Traitements
- Thyroïde

JURY

PRESIDENT : M Jean-Yves PETIT, professeur de Pharmacologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : Mme Catherine JACQUOT, Maître de Conférences de Physiologie
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mlle Vanessa MARTIN, Pharmacien
21 Quai Ernest Renaud 44100 NANTES

<u>Adresse de l'auteur</u> : Cécile Marchand
18 avenue Anatole France
54000 NANCY