

CHAPITRE SUR LA PATHOLOGIE THYROIDIENNE

Auteur correspondant

Professeur A. BECKERS
Chef de service
Service d'Endocrinologie
CHU de Liège
Domaine Universitaire du Sart-Tilman
4000 LIEGE
BELGIQUE
Tél : 0032/4/366.70. 83 (secrétariat)
Fax : 0032/4/366.72.61
E-mail : Albert.Beckers@chu.ulg.ac.be

CHAPITRE 2 :

PATHOLOGIE THYROÏDIENNE

1. *Rappel anatomique et embryologique*

La glande thyroïde, pèse 15 à 20 grammes. Elle est située au contact des premiers anneaux de la trachée auxquels elle adhère. Elle est constituée de deux lobes reliés par un isthme plus ou moins bien individualisé, parfois surmonté d'un fin prolongement, la pyramide de Lalouette.

La vascularisation thyroïdienne est très riche. Le drainage lymphatique est assuré par les ganglions latéraux et antérieurs des chaînes jugulaires internes, en connexion avec les ganglions sus-claviculaires et spinaux, et par les ganglions pré-trachéaux et récurrentiels droits et gauches. Les nerfs récurrents circulent entre la trachée et les lobes latéraux.

La thyroïde est d'origine endoblastique. Une ébauche médiane de l'épithélium du larynx primitif apparaît à la fin du premier mois de la vie intra-utérine. Au sein de cette ébauche, s'invagine la poche de Bochdalek qui donnera naissance au canal thyroéglosse. Les cellules folliculaires des 2 lobes naîtront de son extrémité. La disparition du canal thyroéglosse aboutit à la constitution du tractus thyroéglosse qui se fragmentera et finalement disparaîtra en laissant un résidu embryonnaire, la pyramide de Lalouette.

Les cellules para-folliculaires (ou cellules C) sont d'origine ectodermique. Elles proviennent de la crête neurale et migrent dans la 5ème poche branchiale.

Une des manifestations pathologiques de la thyroïde, le goitre, a été reconnue dès l'antiquité et son traitement à l'aide d'éponges brûlées et d'algues était connu dès 1600 avant Jésus-Christ par les Chinois.

Thomas Wharton (1641-1673) fut le premier à utiliser le terme "thyroïde" pour la glande. Ce nom a été choisi en fonction de sa proximité avec le cartilage thyroïde qui avait été ainsi dénommé par Galien (130-200 A.D) à cause de sa forme caractéristique ressemblant à un bouclier (du grec θυρεος).

- La thyroïde est constituée de deux grands types cellulaires :
 - les cellules folliculaires d'origine endodermique et qui assurent la fonction thyroïdienne.
 - Les cellules C d'origine ectodermiques qui secrètent la calcitonine.
- La compréhension de certaines affections est plus aisée si l'on se rappelle les origines embryologiques et les rapports anatomiques de la thyroïde.
 - Pyramide de Lalouette - Thyroïde ectopique et kyste du canal thyroïdienne jusqu'à la base de la langue.
 - Le cancer médullaire de la thyroïde se développe fréquemment aux dépens du tiers moyen des lobes.
- Un nodule thyroïdien peut être en réalité d'origine parathyroïdienne.

La thyroïde est entourée d'une capsule fibreuse. L'élément de base est la vésicule thyroïdienne dont le centre est constitué par la colloïde, elle-même entourée des cellules folliculaires (*figure n° 1*). La cellule thyroïdienne est constituée d'un pôle basal en rapport avec les capillaires et d'un pôle apical en rapport avec la colloïde. Les cellules C sont indépendantes. En fonction de leur origine embryologique, elles se retrouvent essentiellement au niveau des tiers moyens de chaque lobe (*figure n° 2*). Les quatre glandes parathyroïdes sont accolées à la face postérieure des lobes thyroïdiens.

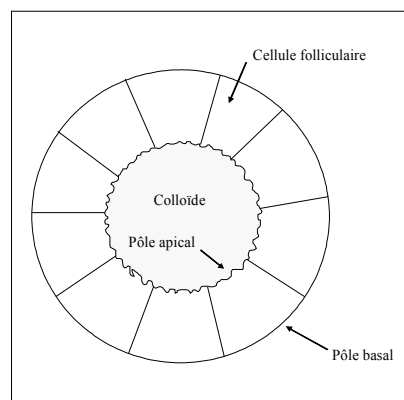


Figure 1: Follicule thyroïdien

L'iode est fourni par l'alimentation, en quantité variable selon les régions (100 à 150 microgrammes par jour en France et en Belgique contre 500µgr par jour aux Etats-Unis). L'iode est essentiellement stocké dans la thyroïde et excrété par voie rénale. Les étapes de la production hormonale sont résumées dans la figure n° 4. L'iode pénètre dans la cellule folliculaire sous forme d'iodure, par un mécanisme de transport actif également présent dans les glandes salivaires et gastriques. L'iodure est ensuite oxydé sous l'effet d'une activité peroxydase en présence d'eau oxygénée. Ensuite, l'iode est utilisé pour l'iodation des résidus tyrosyles au sein des molécules de thyroglobuline. La thyroglobuline est synthétisée dans la cellule thyroïdienne. Après exocytose, elle est ensuite stockée dans la colloïde où elle sert de matrice à la synthèse des hormones thyroïdiennes. L'iodation a lieu au niveau de l'interface cellule-colloïde. Dans la colloïde, a lieu le couplage des iodothyrosines MIT et DIT en T3 et T4 grâce à une nouvelle intervention de la peroxydase. La thyroglobuline iodée constitue la forme de stockage des hormones thyroïdiennes.

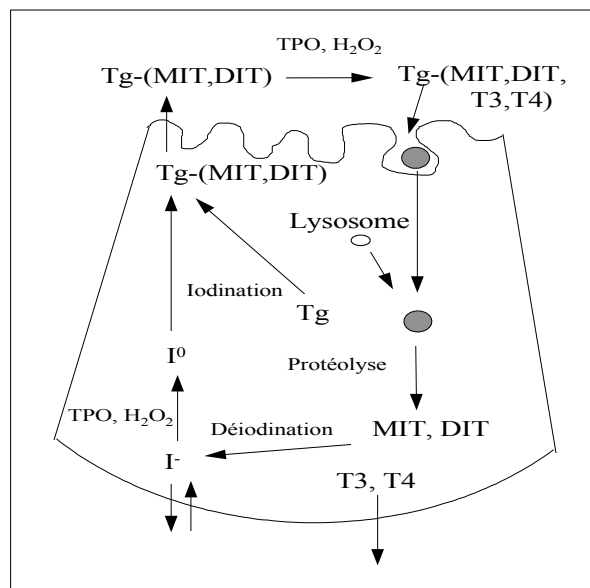


Figure 4: Etapes de la production hormonale.

Après réabsorption par pinocytose, la thyroglobuline subit une hydrolyse qui entraîne la libération de T4, largement prédominante et de faible quantité de T3 au pôle basal de la cellule folliculaire d'où elle est reprise dans les capillaires.

- Les hormones thyroïdiennes sont synthétisées à partir de la thyroglobuline. Elles portent 3 à 4 atomes d'iode.
- L'iode est fourni par l'alimentation. 150 μ Gr/jour sont nécessaires pour assurer la fonction thyroïdienne.
- Des anomalies génétiques affectant diverses étapes de la synthèse de T4 et T3 sont à l'origine de certains goitres congénitaux.

2.2 Transport et métabolisme des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes circulent sous forme libre et en association à 3 protéines de transport synthétisées dans le foie : **La TBG (Thyroxin Binding Globulin), l'albumine et la pré-albumine** (aussi appelée **transthyrétine**). Le transporteur principal est la TBG. La constante d'affinité de la liaison de TBG pour T4 est beaucoup plus importante que pour T3. C'est pour cette raison que les concentrations sériques de T4 totales sont près de 100 fois plus élevées que celles de T3 alors que la concentration de leurs fractions libres est du même ordre de grandeur.

Des variations de concentration des hormones liantes peuvent exister en fonction de situations physiologiques (grossesse) ou pathologiques et influencer la concentration des hormones totales.

Le métabolisme des hormones thyroïdiennes a lieu dans les tissus périphériques. La désiodation en est le mécanisme principal. Celle-ci peut varier en fonction de certaines maladies ou de la prise de certains médicaments.

La 5' monodésiodinase de type I prédomine au niveau hépatique et rénal et assure la conversion de T4 produite en T3 par désiodation portant sur l'anneau phénolique distal. La perte d'un atome d'iode sur l'anneau phénolique proximal produit la rT3 (reverse T3) qui ne possède pas d'activité thyromimétique. La proportion de désiodation peut varier en fonction de certaines pathologies et être influencée par la prise de certaines médications telles que l'amiodarone, le propranolol ou encore le propylthiouracile.

Il existe une 5' monodésiodase de type II spécifique des tissus nerveux, de l'hypophyse, du tissu adipeux brun et du placenta.

La pénétration intra-cellulaire des hormones thyroïdiennes est facilitée par un système de transport transmembranaire spécifique. La tri-iodothyronine (T3) venue du torrent circulatoire ou formée par conversion de T4 à l'intérieur de la cellule se fixe à un récepteur nucléaire.

La fonction thyroïdienne est donc essentiellement exercée par T3 après interaction avec son récepteur nucléaire. Les effets métaboliques sont multiples sur la différenciation cellulaire et le niveau d'activité métabolique de l'ensemble de l'organisme.

- T3 et T4 circulent sous forme libre et liée.
- TBG assure le transport (essentiellement de T4).
- T4 a peu d'activité biologique. Elle assure la réserve de T3 biologiquement active.
- Certaines pathologies ou médicaments peuvent modifier la désiodation de T4 en T3.

2.3 Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes

La sécrétion des hormones thyroïdiennes est essentiellement régulée par la TSH (Thyroid-Stimulating Hormone) en provenance de l'hypophyse. Les hormones thyroïdiennes exercent à leur tour un rétro-contrôle négatif au niveau des cellules thyrotropes hypophysaires. Un contrôle central est exercé par l'intermédiaire de la TRH tripeptide hypothalamique, également répandu dans le système nerveux central et dans le tractus gastro-intestinal.

(Figure n° 5).

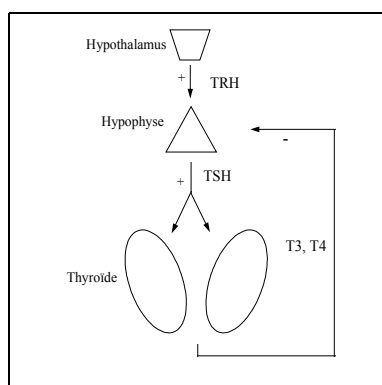


Figure 5: Régulation sécrétoire des hormones thyroïdiennes.

La TRH parvient aux cellules thyroïdiques grâce aux vaisseaux portes qui relient l'hypothalamus à l'hypophyse, se lie à des récepteurs spécifiques et stimule ainsi la sécrétion et la synthèse de la TSH. L'hypothalamus est lui-même soumis à de très nombreuses influences.

La TSH est une glycoprotéine de poids moléculaire 28 000, constituée de deux sous-unités, la sous-unité α (commune à TSH, LH, FSH et hCG) et la sous-unité β qui lui confère sa spécificité biologique et immunologique. La TSH se fixe aux récepteurs membranaires de la cellule folliculaire et constitue le facteur principal de la croissance et de la différenciation des follicules. Elle stimule différentes étapes de la libération des hormones thyroïdiennes. Elle agit en stimulant l'activation du système adénylate cyclase sur le transport de l'iodure, la synthèse de la thyroglobuline et l'endocytose. Par un autre mécanisme impliquant les ions calcium, elle joue un rôle sur la génération de H_2O_2 . hCG peut également se lier au récepteur de TSH, avec une affinité moins grande.

Les formes libres des hormones thyroïdiennes, essentiellement la T3 produite par conversion intrapituitaire de T4 en T3 occupent les récepteurs nucléaires de la cellule thyroïdique et exercent une répression sur la synthèse et la sécrétion de TSH (figure n° 6).

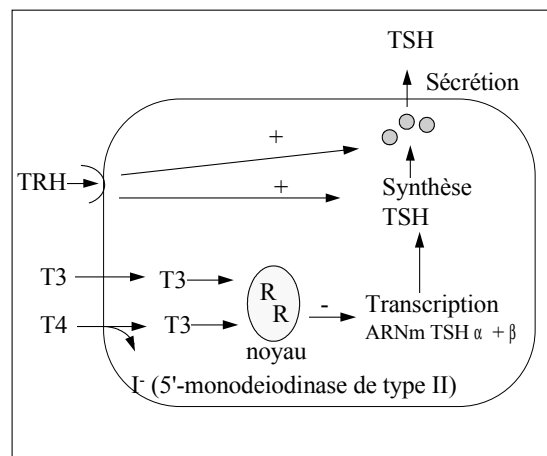


Figure 6: Rétrocontrôle au niveau de la cellule thyroïdique.

Le pool iodé intra-thyroïdien joue également un rôle régulateur important. La surcharge en iode freine la captation (effet Wolff-Chaikoff). Par contre, la carence en iode stimule la

genèse d'un goitre. D'autres actions existent (fibres nerveuses, nombreux peptides synthétisés localement).

- La sécrétion des hormones thyroïdiennes dépend principalement de la TSH, elle-même soumise à un rétro-contrôle négatif.
- hCG est capable de se lier aux récepteurs de la TSH, ce qui explique l'élévation de T3 et de T4 en début de grossesse.
- Des anomalies du système de transport peuvent rendre compte de valeurs basses ou hautes d'hormones thyroïdiennes.
- Un climat oestrogénique (grossesse, oestro-progestatifs), induit une élévation de la TBG.

3. Exploration morphologique et fonctionnelle

3.1 Examen clinique

L'exploration clinique est d'une importance capitale en thyroïdologie.

Les manifestations générales en rapport avec les pathologies thyroïdiennes peuvent être décelées dès le premier contact visuel avec le patient. Ainsi, la prise de poids importante, la couleur des téguments, le myxoedème, les difficultés d'expression attireront l'attention vers une hypothyroïdie. Une exophtalmie, un amaigrissement important orienteront vers une maladie de Basedow. L'observation du cou permettra rapidement de déceler un goitre volumineux ou même parfois un simple nodule.

Habituellement le corps thyroïde n'est pas visible. Il n'est pas toujours palpable, notamment chez les personnes obèses ou à cou court et large.

La palpation peut s'exécuter de 2 façons (antérieure ou postérieure). Le palper antérieur est réalisé au moyen des pouces. Au moment de la palpation, le sujet est invité à déglutir. Toute masse d'origine thyroïdienne s'élève à la déglutition. L'examen peut également mettre en évidence une distension des jugulaires, une circulation veineuse collatérale. La présence d'adénopathies sera activement recherchée. Dans les cas de maladie de Basedow, il est possible de palper un thrill (frémissement) ou encore d'ausculter un souffle. Ce dernier signe est en rapport avec la vascularisation intense du goitre dans cette affection.

L'examen clinique ne négligera pas les signes généraux (adénopathies, myxoedème pré tibial,...). Une attention particulière sera accordée à l'auscultation cardiaque afin d'y déceler une bradycardie, une tachycardie ou encore un trouble du rythme (fibrillation auriculaire particulièrement fréquente chez les personnes âgées).

3.2 Imagerie

Les examens paracliniques essentiels sont les suivants :

- La scintigraphie thyroïdienne permettra d'étudier la captation de l'iode et la distribution de l'isotope (nodule chaud, nodule froid, tissu ectopique).
Plusieurs isotopes peuvent être utilisés. Le tableau I regroupe les caractéristiques de ceux-ci.
- L'échographie permettra d'étudier les nodules hyper, hypo ou anéchogènes. Elle permettra le suivi avec mesure précise de la taille. Elle repérera en outre d'éventuelles adénopathies. Elle permettra enfin un guidage précis de la ponction cytologique lorsque celle-ci sera réalisée. La réalisation conjointe d'un examen au Doppler permettra de vérifier qu'un nodule est pas, peu ou très vascularisé.
- La radiographie de la trachée permettra de visualiser des calcifications ainsi que des signes de déviation ou de compression de la trachée.
- Le CT scanner du cou (sans contraste) permettra de préciser beaucoup mieux l'extension rétrosternale ou rétrotrachéale d'un goitre ainsi que le calibre de la trachée. L'utilisation d'un produit de contraste iodé est autorisée mais entraînera une saturation iodée de la thyroïde et peut provoquer une hyperthyroïdie en présence de facteurs favorisants.

DEMI VIE	RAYON- NEMENTS	AVANTAGES	INCONVENIENTS
¹³¹ I administré)	8 jours βγ	- Marqueur Physiologique idéal : Permet une étude morphologique et fonctionnelle - Usage thérapeutique	Irradiation thyroïdienne non négligeable (1300 mrad/μCi)
¹²³ I	13 heures	γ - Identique à l' ¹³¹ I mais irradie 50 à 100 fois moins (15mrad/μCi administré). - Utilisable chez l'enfant. - A préférer chez l'adulte jeune.	
^{99m} Tc	6 heures γ	- Irradiation thyroïdienne négligeable (0,2mrad/μCi administré). - Utilisable à tout âge	- N'est pas un marqueur de l'hormonogénèse. - Ne permet qu'une étude morphologique. - Erreur possible sur la nature d'un nodule.
²⁰¹ Th de dis- carcinome.	73 heures γ	- Marqueur de vascularisation. Peut être utile dans la caractérisation des nodules froids.	- Ne permet pas tinguer un adénome folliculaire d'un
¹¹¹ In octréoscan	γ	- Détecte les cellules porteuses de récepteurs à la somatostatine. L'intérêt au niveau thyroïdien concerne essentiellement les carcinomes médullaires. (Intérêt pour exophtalmie, à confirmer).	- Très coûteux

Tableau 1 : Les isotopes utilisés pour l'imagerie de la thyroïde.

Eviter les examens irradiants chez la femme enceinte

3.3 Dosages biologiques

Les paramètres biologiques essentiels sont les suivants :

- T3 et T4 totales
- T3 et T4 libres
- rT3
- TSH
- TBG
- Thyroglobuline
- Calcitonine (+CEA)
- Iode urinaire
- Anticorps anti-peroxidase
- Anticorps anti-thyroglobuline
- Anticorps anti-récepteurs de la TSH

Certains marqueurs permettent d'apprécier l'activité tissulaire des hormones thyroïdiennes :

- Cholestérol
- SHBG
- Gamma GT

La mesure des concentrations d'hormones totales tient compte des modifications de TBG qui s'élève sous l'influence des oestrogènes, et peut s'abaisser dans certaines situations pathologiques telles que la cirrhose ou le syndrome néphrotique. Le dosage des hormones libres est censé mettre à l'abri de ce type d'interférence. Ceci n'est cependant vrai que pour les méthodes de référence (dialyse à l'équilibre) mais pas pour les méthodes utilisant des analogues. En dehors de toute maladie thyroïdienne, les concentrations plasmatiques de l'une ou l'autre des hormones thyroïdiennes peuvent être altérées pour diverses raisons. Parmi celles-ci, citons l'interférence avec les anticorps anti-T4 (ou anti-T3) circulants ou les anomalies génétiques des protéines de transport (dysalbuminémie familiale, excès de liaison à la TBPA). Enfin, certains produits inhibent la transformation de T4 en T3 (produit de contraste iodé, propylthiouracile, propranolol, amiodarone, dexaméthasone).

La valeur de TSH reflète l'état de la fonction hypophysaire. Son dosage constitue une étape indispensable à la caractérisation des troubles thyroïdiens.

Le taux de thyroglobuline est plus élevé chez les patients goitreux. Son dosage est essentiellement utile lors du suivi du cancer thyroïdien.

En principe, après thyroïdectomie totale et cure par ^{131}I , le taux de thyroglobuline est indétectable. Une réélévation de la thyroglobuline signe une récurrence. Dans les circonstances normales, le taux de thyroglobuline reflète le volume de la thyroïde (plus élevé dans les goitres volumineux). En présence d'auto-anticorps antithyroglobuline, les résultats du dosage peuvent être altérés. Il faut enfin signaler que la thyroglobuline peut s'élever après palpation irrespectueuse de la thyroïde et enfin dans les cas de thyroïdite où il existe une destruction des follicules thyroïdiens (thyroïdite de Quervain, thyroïdite du post-partum).

Augmentation du taux de la thyroglobuline :

- Palpation intempestive de la thyroïde
- Thyroïdite (virale ou auto-immune)
- Goitre
- (Récurrence de cancer)

Le dosage de calcitonine est utilisé essentiellement pour la détection des cancers médullaires de la thyroïde. Il doit être effectué dans toute exploration de nodule froid thyroïdien. Dans les cas de résultats positifs, le CEA sera également dosé.

La mesure de l'iodurie permet d'apprécier l'apport alimentaire en iode. Elle sera particulièrement utile dans l'exploration des goitres.

Trois types d'anticorps peuvent être mesurés en pratique courante.

1. **Les anticorps antithyroglobuline.** La thyroglobuline circule dans le sang. Il peut donc se former des anticorps antithyroglobuline sans qu'il n'y ait de pathologie thyroïdienne. Lorsqu'il y a des anticorps antithyroglobuline, ceux-ci peuvent évidemment interférer avec le dosage de thyroglobuline. Cette situation est utile à connaître.
2. **Les anticorps antiperoxydase (anti-TPO).** La présence d'anticorps antiperoxydase est le signe d'une atteinte immunitaire de la thyroïde (thyroïdite). Même dans le cas d'une fonction thyroïdienne normale, leur présence a une signification pronostique importante.
3. **Les anticorps antirécepteurs de la TSH.** Ces anticorps sont souvent présents dans les cas de maladie de Basedow. Ils interfèrent avec le récepteur de la TSH en le stimulant, ce qui explique l'hyperthyroïdie de ces patients.

En fonction de l'activité stimulatrice des hormones thyroïdiennes, des modifications sont enregistrées, touchant le cholestérol (\downarrow dans l'hyperthyroïdie, \uparrow dans l'hypothyroïdie), la SHBG qui suit les modifications inverses et les γ Gt (perturbation dans les 2 cas).

3.4 Epreuves dynamiques

Test de stimulation

L'épreuve dynamique principale est le test à la TRH.

Le test à la TRH vise à stimuler la sécrétion de TSH. Chez un individu normal, l'administration de 200 μ gr de TRH entraîne l'élévation de TSH avec un delta compris entre 3 et 15 μ U/ml. Si l'élévation est inférieure à 3, il y a lieu d'explorer une hyperthyroïdie. Si l'élévation est supérieure à 15 ou 20 μ U/ml, il y a lieu d'envisager le diagnostic d'hypothyroïdie fruste. D'autres dynamiques peuvent être enregistrées, notamment dans les cas de résistance hypophysaires aux hormones thyroïdiennes, d'anémone hypophysaire thyrotrope ou encore d'insuffisance thyroïdienne secondaire à une lésion hypophysaire. Elles sont schématisées sur la figure 7.

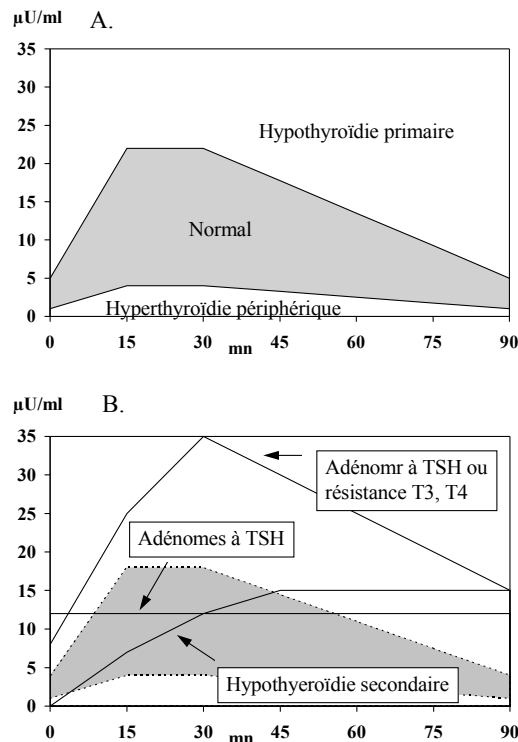


Figure 7: Types de réponses obtenues lors du test à la TRH.
A: Pathologies thyroïdiennes.
B: Pathologies hypophysaires.

L'injection de TSH exogène stimule la fonction thyroïdienne. La principale indication était l'appréciation de la capacité fonctionnelle du tissu thyroïdien muet à côté d'un nodule chaud. Ce test, aussi appelé test de **Quériido** utilisant la TSH bovine n'est plus pratiqué. Actuellement, l'échographie est utilisée pour apprécier la quantité de tissu thyroïdien. La mise à disposition de TSH humaine permet un plus grand confort dans le suivi des cancers thyroïdiens en épargnant le sevrage annuel du traitement substitutif.

Test de freinage thyrotrope

L'administration d'hormones thyroïdiennes freine la sécrétion de TSH et dès lors, il en résulte une dépression de la fonction thyroïdienne. Dans les cas de nodules autonomes, l'activité persiste malgré l'absence de TSH. Le test de freinage porte le nom de test de **Werner**. Il y a plusieurs façons de le prescrire, soit 100µgr de T4 par jour durant 10 jours ou encore 75µgr de T3 durant 10 jours avec mesure de la captation de l'iode et réalisation d'une scintigraphie avant et après ce traitement.

3.5 Cytologie thyroïdienne

La cytoponction thyroïdienne, permet dans certains cas le diagnostic de cancer avant l'intervention.

Lorsqu'un nodule thyroïdien est suspect, des ponctions peuvent être réalisées, qui ramènent des cellules thyroïdiennes analysables cytologiquement. Certains diagnostics de cancer peuvent être ainsi réalisés avant une intervention chirurgicale, il s'agit essentiellement des cancers anaplasiques, des lymphomes, des cancers médullaires, des cancers papillaires et des cancers folliculaires indifférenciés. Il n'est par contre pas possible de distinguer un carcinome folliculaire bien différencié d'un adénome folliculaire bénin. Ce diagnostic est basé sur des critères d'invasion de capsules et de vaisseaux qui ne peuvent être étudiés qu'histologiquement.

4. Les goitres

Le terme "goitre" vient du mot latin "guttur" qui désigne la gorge. Du temps d'Hippocrate, on pensait que le goitre était dû à l'ingestion d'eau contaminée. Les médecins avaient reconnu son caractère plus commun dans les régions montagneuses telles que les Alpes (Crétin des Alpes). L'étymologie du mot "crétin" est intéressante. Ce mot vient du terme français "crétin" du patois suisse "crestin". Le mot serait dérivé d'un mot latin d'origine grecque "christianum" signifiant "chrétien". Ce terme peut être utilisé pour désigner quelqu'un qui pratique une religion mais aussi un humain par rapport à un animal. Le sens étant que les crétins doivent être considérés comme des humains même s'ils souffrent de déformations physiques et d'arriération mentale. Une autre interprétation serait que les crétins sont naturellement bons (chrétiens) parce que trop simples pour pécher.

Le goitre est une augmentation de volume du corps thyroïde. Il peut se présenter sous forme nodulaire (uni ou multinodulaire) ou diffuse. Il peut témoigner de nombreuses étiologies (adénome, cancer, thyroïdite, troubles de l'hormonogénèse, hyperthyroïdie,...). Ajoutons que dans certaines circonstances physiologiques telle que la grossesse, la thyroïde a tendance à se développer et un goitre pré-existant à s'aggraver surtout s'il existe une carence en iode.

Le goitre congénital :

Le goitre congénital est familial ou sporadique. Dans les cas sporadiques, il peut être dû à une carence iodée ou à l'exposition à des substances goitrogènes (propylthiouracile,...). Dans les formes familiales, il peut être dû à un défaut touchant presque toutes les étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes (figure n° 8).

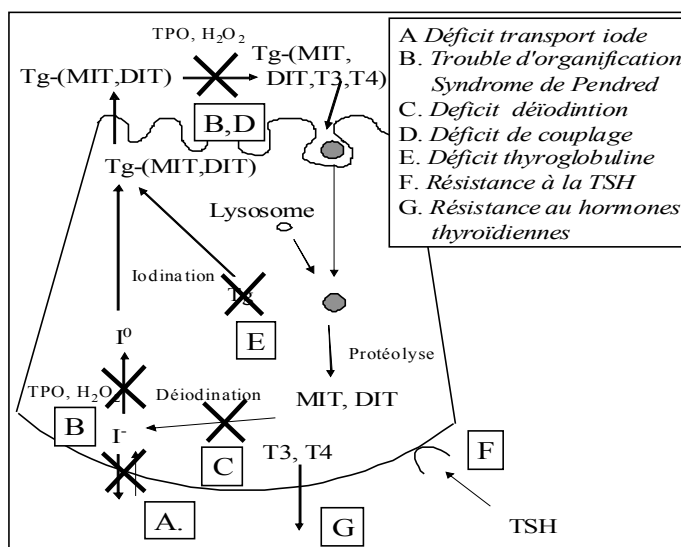


Figure 8 : origine des goitres congénitaux familiaux

Le goitre simple :

Clinique :

Le goitre simple touche essentiellement la femme et survient volontiers au cours de l'adolescence ou de la grossesse. Au départ, l'hypertrophie thyroïdienne est diffuse sans aucun symptôme physique associé. A ce stade, il doit faire l'objet d'une exploration fonctionnelle afin de détecter une thyroïdite ou un dysfonctionnement thyroïdien. Le goitre peut rester stable ou évoluer progressivement et notamment devenir multinodulaire. On peut observer l'apparition de calcifications, de signes de compression notamment de la trachée, de compression veineuse ou de l'oesophage gênant la déglutition. On peut y observer une inflammation ou encore un hématocele. Le goitre peut devenir toxique. Il peut plonger vers l'intérieur du thorax.

Pathogénie :

La pathogénie du goitre reste mal connue. La carence iodée ou l'administration d'antithyroïdiens de synthèse le favorise. Dans ce cas, il apparaît comme la réponse à une stimulation anormale thyroïdienne et comme un mécanisme de compensation pour maintenir l'euthyroïdie. Lorsque le taux d'iodation de la thyroglobuline est bas, le nombre de molécules de T4 chute avec augmentation relative de T3. Une baisse de la sécrétion hormonale entraîne une hypersécrétion de TSH. A son tour, la TSH entraîne une prolifération des cellules thyroïdiennes suivie d'une augmentation de la synthèse hormonale qui rétablit l'équilibre hormonal. La TSH est le principal facteur de croissance de la thyroïde, elle intervient au minimum dans l'initiation du processus de goitrigénèse. Un trouble de l'hormonogénèse et des anomalies enzymatiques touchant la peroxydase ou la déshalogénase ont parfois été évoqués pour expliquer l'élévation de TSH.

Parmi les autres facteurs impliqués dans la genèse du goitre sporadique citons, l'Epidermal Growth Factor (EGF), la GH, l'IGF-1, l'insuline ainsi que le FGF.

En dehors du déficit iodé, il n'existe pas d'argument permettant d'incriminer d'autres facteurs d'environnement dans la genèse du goitre simple.

Les goitrigènes alimentaires (choux, chou-fleur, navet) sont parfois retenus dans certaines zones d'endémie en raison de leur teneur en thioglucosides et en cyanoglucosides, transformés par l'organisme en thiocyanates. Cependant, rien ne prouve leur rôle en matière de goitre simple.

Remaniement structurel et fonctionnel :

Au départ, il existe une hyperplasie diffuse et homogène du tissu thyroïdien. Ensuite, invariablement, le goitre devient hétérogène avec apparition de nodules. Le tissu conjonctif provient de remaniements hémorragiques liés à une inadéquation entre la croissance folliculaire et sa vascularisation. Cette hypovascularisation entrave la survie de certaines cellules épithéliales périphériques mais autorise un apport nourricier suffisant à un tissu pauci-cellulaire comme le tissu fibreux. Ces remaniements vont conduire d'une part à une augmentation parfois brutale et localisée du volume du goitre et d'autre part à la formation d'un tissu fibreux cicatriciel pauvre en cellules. La fonte nécrotique peut conduire à la formation de pseudokystes nécrotico-hémorragiques ou hématoécèles thyroïdiens. D'autres remaniements sont possibles : confluences de grosses vésicules aboutissant à la création de kystes colloïdes, accidents hémorragiques avec calcifications secondaires. Les nodules sont très hétérogènes et se caractérisent par des différences très importantes dans le "turnover" de l'iode entre les follicules adjacents. Une autre caractéristique est la variabilité du potentiel de réplication interfolliculaire. Cette caractéristique est liée au fait que les diverses cellules folliculaires dérivent de cellules mères différentes, donc de clones de cellules épithéliales génétiquement différentes (développement oligo-clonal). La propriété pour un nodule d'apparaître chaud ou froid à la scintigraphie est déterminée par la cellule souche qui lui donne naissance. Les nodules chauds seraient constitués de cellules au métabolisme iodé excessif, héréditaire ou acquis, non dépendant de la TSH. Les nodules froids seraient constitués de follicules ayant un métabolisme iodé peu important. Les vrais adénomes sont rares dans les goitres.

- Il ne faut pas traiter une anomalie biologique mais un patient qui présente des symptômes, des signes et/ou éventuellement qui encourt des risques pour sa santé.

- S'il existe une discordance entre divers paramètres biologiques ou entre la clinique et les paramètres biologiques, il faut s'interroger sur les raisons du phénomène avant de décider un traitement inutile ou inapproprié. « Primum non nocere ».

Traitement :

Le traitement du goitre est traditionnellement le freinage par hormones thyroïdiennes. La T4 est préférée à la T3 parce que mieux tolérée, à une posologie variant entre 50 et 150µgr/jour. Il n'y a pas lieu d'effacer complètement la TSH plasmatique. De telles attitudes entraînent en effet des répercussions sur les systèmes cardio-vasculaire et osseux. Les goitres homogènes ont une meilleure tendance à répondre que les goitres multinodulaires.

- Le goître touche essentiellement la femme et survient volontiers au cours de l'adolescence ou de la grossesse.
- Son développement est favorisé par la carence en iode.
- Divers traitements peuvent être envisagés pour le contrer (correction de l'apport iodé, traitement freinateur par T4 et chirurgie).

Lorsque le goitre poursuit son développement, il peut y avoir lieu de proposer une lobectomie ou une thyroïdectomie chirurgicale ou encore si le patient est âgé, un traitement par radio-iode.

Le goitre endémique :

La définition du goitre endémique est épidémiologique. Est considérée comme zone d'endémie goitreuse, la région où au moins 10% de la population porte un goitre. Au goitre, peut s'associer le crétinisme qui regroupe une débilité mentale plus ou moins marquée, une surdi-mutité des troubles moteurs et une hypothyroïdie. L'endémie goitreuse est essentiellement le lot des zones montagneuses mais pas exclusivement (Alpes-Himalaya-Andes). La cause la mieux connue est la carence en iode. La prophylaxie est fondée sur la correction de la carence en iode par l'adjonction d'iodure au sel de table.

Exploration du nodule froid :

Régulièrement, le goitre est de type soit uninodulaire soit multinodulaire mais avec un nodule dominant. Etant donné la fréquence relativement importante des cancers dans les cas de nodule froid, ces types de pathologies font l'objet d'une surveillance particulière. Les examens biologiques, scintigraphiques et échographiques permettront le diagnostic différentiel. Le nodule chaud se marquera par une fonction thyroïdienne élevée et une captation intense de radio-iode. A l'inverse, le nodule froid s'inscrira le plus fréquemment dans un contexte d'euthyroïdie, occasionnellement, dans un contexte de thyroïdite. Tout nodule froid volumineux doit impérativement faire l'objet d'une exploration approfondie pour détection de cancers. Dans tous les cas prouvés ou douteux, une exérèse doit être conseillée. On accordera une importance particulière au nodule froid volumineux, à croissance rapide, de consistance ferme, éventuellement accompagné d'adénopathies

5. Hypothyroïdies

L'hypothyroïdie a été décrite en 1874 par Sir William Gull (1816-1890) qui avait reconnu l'accumulation de mucines dans la peau. C'est pour cette raison que Ord (1878) dénomma cette affection "le myxoedème".

Dès 1891, Murray démontrait que les extraits thyroïdiens pouvaient corriger le myxoedème.

L'hypothyroïdie désigne des signes cliniques ou biologiques en rapport avec un défaut d'hormones thyroïdiennes. Le terme myxoedème doit être réservé à l'infiltration mucoïde des téguments. Dans l'hypothyroïdie périphérique, c'est la thyroïde qui est incapable de produire les hormones en quantité suffisante, tandis que dans l'hypothyroïdie centrale, c'est la production de TSH qui est déficiente.

5.1 Clinique

Les manifestations cliniques sont très différentes selon le degré de gravité et selon la période plus ou moins longue où l'hypothyroïdie a pu se manifester. Actuellement, grâce au dosage relativement systématique de la TSH sérique, elle est plus fréquemment diagnostiquée à un stade précoce.

Chez l'adulte, les symptômes sont les suivants :

- Infiltration cutanéomuqueuse et troubles des phanères :

La peau est froide et sèche souvent rugueuse et desquamante, infiltrée d'un oedème dur sans signe du godet. Le patient est bouffi avec un visage rond. La parole est lente, gênée par l'épaisseur de la langue et par un manque de salive. Le poids augmente. La voix peut être rauque. Le patient peut se plaindre de ronflements et d'hypoacousie. Les phanères sont également atteints avec des cheveux secs, raréfiés. La queue des sourcils disparaît ainsi que les pilosités axillaire et pubienne. Les ongles sont cassants.

- Troubles digestifs :

La constipation est une plainte courante. On peut également noter une lithiase biliaire.

- Signes musculaires :

Il existe un enraidissement généralisé et une lenteur dans la démarche.

- *Manifestations neurologiques et psychiatriques :*

Le ralentissement intellectuel est important et constant : il existe une lenteur de l'idéation et de l'élocution, une apathie, des troubles de mémoire, d'attention et une somnolence diurne.

- *Complications respiratoires :*

On peut noter des apnées du sommeil. Dans l'hypothyroïdie franche, on note une hypoventilation avec acidose respiratoire.

- *Manifestations cardio-vasculaires :*

L'auscultation révélera dans certains cas une bradycardie, fréquemment un assourdissement des bruits du coeur. Il existe des troubles lipidiques importants avec hypercholestérolémie entraînant une athéromatose coronarienne et dans 25% des cas une hypertension artérielle. Les crises d'angine de poitrine sont rares tant que l'hypothyroïdie n'est pas traitée mais peuvent se révéler dès l'instauration du traitement substitutif. Occasionnellement, on peut observer un épanchement péricardique.

- *Retentissement endocrinien clinique :*

Chez la femme, on peut observer des troubles de menstruation avec oligospanioménorrhée, voire aménorrhée et infertilité.

Chez l'homme, on peut noter des signes d'impuissance.

Au niveau hypophysaire, une hypertrophie est fréquemment constatée. Elle est le résultat d'une hyperplasie des cellules thyrotropes. Cette constatation est notamment réalisée lors d'autopsie de patients myxoédémateux non traités ou encore grâce aux examens radiologiques. L'hyperplasie des cellules thyrotropes est réversible lors de l'instauration du traitement substitutif. Une hyperprolactinémie modérée peut être rencontrée.

Tous ces signes doivent rappeler au clinicien le diagnostic d'une hypothyroïdie. Cependant, actuellement, dans nos contrées, l'hypothyroïdie est souvent diagnostiquée au stade subclinique (fruste) chez des patients qui présentent soit des antécédents de thyroïdectomie ou d'administration d'iode radio-actif à des fins thérapeutiques, soit un traitement comportant de l'amiodarone ou du lithium. Il peut encore s'agir de patients consultant pour une hypercholestérolémie, une prise de poids inexpliquée ou une fatigue exagérée ou encore dans le cadre d'une mise au point de goitre.

L'hypothyroïdie d'origine centrale présente des signes comparables à ceux de l'hypothyroïdie périphérique. Les signes d'hypothyroïdie propres sont cependant généralement plus discrets en raison d'une dépression moins importante de l'activité thyroïdienne. Ils font en général partie d'un cortège de signes d'hypopituitarisme. Ils se confondront ainsi avec les signes de déficience en hormone de croissance, l'insuffisance gonadotrope et l'insuffisance surrénalienne. Ils pourront également être associés à des signes d'hypersécrétion hypophysaire (GH, PRL, ACTH,...) et à toute la symptomatologie qui découle d'une lésion expansive (céphalées, compression du chiasma optique et des sinus caverneux).

Signes d'appel de l'hypothyroïdie fruste

- Fatigue
- Prise de poids
- Altération des téguments et des phanères
- Frilosité
- Elevation du cholestérol

Nièpce, en 1851, avait déjà noté au cours d'autopsies qu'il existait une hypertrophie de l'hypophyse chez les patients ayant souffert de crétinisme.

5.2 Etiologies

a) Hypothyroïdies périphériques

Les hypothyroïdies périphériques sont de très loin les plus fréquentes (95%); elles relèvent d'étiologies variées :

- Congénitales (dysgénésies thyroïdiennes avec athyréose ou ectopie).

- Troubles de l'hormonogénèse :

En réalité, ces troubles peuvent être congénitaux ou acquis (défaut de captation ou d'organification de l'iodure, déficit en iodotyrosine déshalogénase). Les troubles acquis sont la plupart du temps dus à des médicaments anti-thyroïdiens tels que les antithyroïdiens de synthèse, le lithium, l'apport iodé excessif.

- L'endémie goitreuse (carence en iode).

- Destruction iatrogène de la thyroïde :

La plupart du temps, celle-ci est due à une chirurgie thyroïdienne ou à une cure d'iode radioactif. Dans ce dernier cas, l'hypothyroïdie peut survenir plusieurs années après le traitement. La radiothérapie utilisée dans le traitement des leucémies ou encore des cancers du sein peut également induire une destruction de la glande.

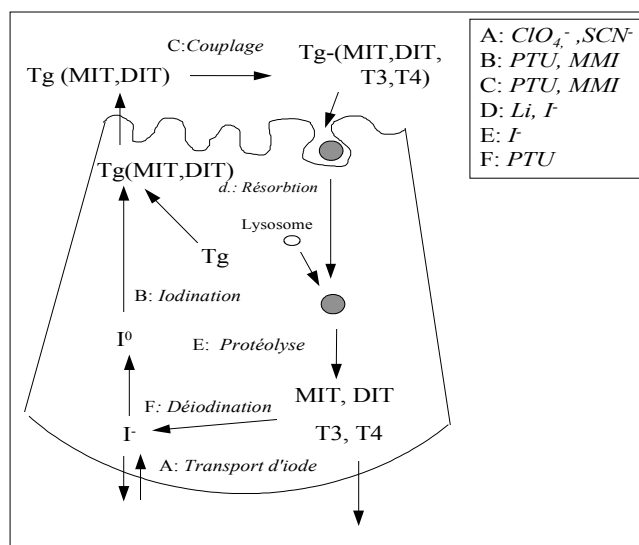


Figure 9 : Mode d'action des anti-thyroïdiens

- Thyroïdites :

Les thyroïdites auto-immunes sont une cause extrêmement fréquente d'hypothyroïdie, en particulier au-delà de 50 ans où elles concernent 5 à 10% des effectifs féminins. Elles peuvent revêtir différentes formes (thyroïdite atrophique primitive, thyroïdite de Hashimoto ou thyroïdite du post-partum).

La thyroïdite dite de de Quervain d'origine probablement virale, entraîne une hypothyroïdie habituellement provisoire.

La thyroïdite de Riedel est exceptionnelle.

b) Hypothyroïdie centrale

L'étiologie est celle de tout hypopituitarisme. Elle est vue en détail dans les affections d'origine hypophysaire.

5.3 Examen biologique

- *Dosage de la TSH :*

Le diagnostic de l'hypothyroïdie périphérique est fondé sur le dosage de la TSH plasmatique. En dehors de certaines situations cliniques particulières qui ne prêtent pas à confusion (adénome hypophysaire à TSH et résistance aux hormones thyroïdiennes), l'élévation de TSH signifie une hypothyroïdie périphérique. Lorsque la TSH se trouve dans des concentrations proches des limites supérieures de la normale, le diagnostic peut être affiné par la réalisation d'un test à la TRH qui montrera une réponse exagérée en TSH.

L'hypothyroïdie d'origine centrale est moins facile à mettre en évidence sur la base d'un dosage de TSH. Le test à la TRH montrera une réponse lente et prolongée.

C'est la corrélation entre les valeurs de TSH et d'hormones thyroïdiennes libres qui permettra d'affirmer le diagnostic d'une hypothyroïdie et son origine centrale ou périphérique.

Le dosage des hormones thyroïdiennes est indispensable pour le diagnostic de l'hypothyroïdie. Les valeurs sont en principe abaissées dans l'hypothyroïdie franche. Par contre, dans l'hypothyroïdie fruste, les concentrations peuvent être interprétées comme normales. C'est alors l'élévation de la TSH qui permettra le diagnostic. Le rapport T4/T3 sera diminué du fait d'une sécrétion préférentielle de T3.

- *Les autres modifications biologiques :*

Concernent le taux de cholestérol qui s'élève, la cytologie sanguine, l'acide urique, les tests hépatiques, le taux de créatinine.

5.4 Traitement de l'hypothyroïdie

Le traitement de l'hypothyroïdie est en général substitutif et fréquemment définitif.

La thyroxine est utilisée préférentiellement à la tri-iodothyronine parce que beaucoup mieux tolérée. La posologie doit être adaptée en fonction des paramètres cliniques et biologiques. Elle varie en fonction des individus, de l'étiologie de l'hypothyroïdie et de l'âge du patient. En général, la posologie est moins importante si une partie substantielle du corps thyroïde est toujours en place comme dans les cas d'hypothyroïdie secondaire. Avec l'âge, on note une diminution des besoins d'hormones thyroïdiennes, quelques précautions doivent être prises:

- Si l'hypothyroïdie est ancienne, il y a lieu d'instaurer le traitement de façon progressive en particulier chez la personne âgée, en commençant par des doses de 25µg/jour et en augmentant très lentement par paliers.
- La posologie sera adaptée à la tolérance clinique et au résultat de dosage de TSH chez le patient souffrant d'une hypothyroïdie primaire. Il y a toutefois lieu de n'interpréter une valeur de TSH qu'en fonction d'une adaptation qui a eu lieu au minimum 3 semaines auparavant (adaptation du thyroïdostat hypophysaire).
- Chez les patients souffrant d'hypothyroïdie secondaire, l'adaptation se fera en fonction des paramètres cliniques et des valeurs d'hormones thyroïdiennes dans le plasma.
- L'hypothyroïdie fruste mérite un traitement substitutif.
- Le coma myxoedémateux impose une prise en charge hospitalière.

- C'est la corrélation entre les valeurs de TSH et d'hormones thyroïdiennes libres qui permettra d'affirmer le diagnostic d'une hypothyroïdie et son origine centrale ou périphérique.
- La découverte d'une hypercholestérolémie doit conduire au bilan thyroïdien.

6. Hyperthyroïdies

La première description d'hyperthyroïdie avec goitre est due à Larry et remonte à 1786 bien qu'elle n'ait été publiée qu'après sa mort en 1825. En 1835, Graves de Dublin en rapporte de nouveau cas.

En 1840, von Basedow (1799-1854) décrit l'association goitre - exophtalmie - palpitation.

Actuellement, cette forme d'hyperthyroïdie est couramment dénommée par les eponymes de "Graves" ou de "Basedow". Le premier étant généralement préféré par les anglo-saxons.

L'hyperthyroïdie est due à une hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes. La thyrotoxicose entraîne un ensemble de manifestations cliniques en rapport avec l'excès d'hormones thyroïdiennes circulantes endogènes ou exogènes.

Diverses formes d'hyperthyroïdies sont rencontrées, réunies par une symptomatologie commune. Certaines caractéristiques particulières les distinguent cependant.

• Signes cliniques communs à toutes les thyrotoxicoses

Amaigrissement : Il peut être parfois rapide et important. Il domine au niveau des muscles proximaux. Il dépend essentiellement de la cause de l'hyperthyroïdie. Il sera par exemple important dans la maladie de Basedow alors qu'il peut être mineur chez le porteur d'adénome toxique.

Manifestations cardio-vasculaires : Cliniquement, on note une tachycardie permanente, éventuellement accompagnée de dyspnée au moindre effort et de palpitations. La pression

artérielle systolique peut se trouver élevée. L'auscultation des vaisseaux peut révéler des souffles systoliques, artériels diffus. La palpation révélera une hyperpulsatilité des gros vaisseaux. Sur le plan cardiaque, l'état peut se résumer en un mot : hyperkinétisme. En effet, associés à la tachycardie, on note une augmentation du débit cardiaque, un accroissement de la consommation d'oxygène et une accélération de la vitesse circulatoire avec pour conséquence une baisse de la différence artério-veineuse en oxygène et du taux d'extraction tissulaire de l'oxygène. Une cardiomyopathie peut compliquer l'hyperthyroïdie surtout chez les personnes plus âgées ou présentant une fragilité cardiaque pré-existante. Les troubles du rythme sont fréquents en particulier la fibrillation auriculaire d'abord paroxystique puis permanente. Dans les cas d'insuffisance cardiaque, on note une résistance aux digitaliques et une bonne réponse paradoxale au traitement par β -bloquants.

Manifestations psychiatriques :

Le comportement peut être modifié avec irritabilité et instabilité voire agitation et trouble du sommeil.

Autres symptômes :

Il peut exister un prurit et une perte de cheveux. La thermophobie et l'hyperhidrose sont habituelles. L'asthénie est très fréquente avec faiblesse musculaire. Le tremblement des extrémités est particulièrement fréquent dans la maladie de Basedow. Il existe une hyperreflexie. Chez l'homme, on peut observer une diminution d'activité sexuelle avec infertilité. Chez la femme, on peut observer des hypoménorrhée, oligoménorrhée ou aménorrhée. Les troubles digestifs sont fréquents avec accélération du transit intestinal.

• **Signes biologiques communs aux thyrotoxicoses**

On observe une élévation des hormones thyroïdiennes libres et un abaissement de la TSH à des valeurs indétectables et non stimulables par TRH. Une valeur indétectable de TSH peut constituer le premier signe biologique d'une hyperthyroïdie. Le taux de cholestérol est généralement abaissé. Une élévation de la SHBG est observée. Des perturbations des taux de phosphatases alcalines et des gamma GT ainsi que des troubles du métabolisme phosphocalcique avec hypercalcémie peuvent être enregistrées.

Les formes particulières d'hyperthyroïdie sont essentiellement l'adénome toxique, la maladie de Basedow, le goitre multinodulaire toxique, quelques autres entités moins fréquentes doivent également être envisagées.

6.1 Adénome toxique

Dans les cas d'adénome toxique, l'hyperthyroïdie est due à une hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes par un nodule devenu autonome. Au départ, l'adénome sécrète des quantités trop faibles pour déprimer la sécrétion de TSH. C'est à cette époque qu'il peut être démasqué au moyen du test de Werner. Au fur et à mesure que le clone prend de l'expansion et que son volume augmente, le flot de ses sécrétions parvient à déprimer la sécrétion de TSH entraînant l'extinction fonctionnelle du parenchyme thyroïdien adjacent.

La prévalence de l'adénome toxique est variable suivant les régions, plus élevée en Europe qu'aux Etats-Unis avec une prédominance féminine. L'adénome toxique est plus fréquent chez la personne âgée.

Clinique :

Les signes cliniques sont ceux de la thyrotoxicose, sans les signes oculaires et sans les myxoedème pré tibial qui sont observés dans la maladie de Basedow. Généralement, un nodule thyroïdien sera accessible à la palpation, permettant d'évoquer le diagnostic. Cependant, le nodule peut également être situé en position rétrosternale ou profondément et n'être détecté que par les moyens complémentaires d'investigation. Chez la personne âgée, c'est souvent le diagnostic d'un trouble du rythme cardiaque, plus particulièrement la fibrillation auriculaire ou encore une altération inexplicée de l'état général qui conduira le clinicien à investiguer la fonction thyroïdienne et permettra la découverte de l'adénome. Dans les cas "purs", il n'y a pas d'anticorps anti-thyroïdiens mesurables dans le sang. Après mesure des concentrations hormonales, l'examen scintigraphique permettra de démontrer l'imprégnation d'un nodule par l'isotope radio-actif et l'extinction du parenchyme alentour.

Thyréotoxycose

Symptômes

Asthénie
Nervosité
Perte de poids
Thermophobie,
Faiblesse musculaire
Accélération du transit digestif

Signes

Tremblement
Hyperplasie, hypertrophie
thyroïdienne

Eréthisme cardiaque
Hypersudation, transpiration
Fonte musculaire

Tableau 2 : signes et symptômes de la thyrotoxicose

Pathogénie :

La pathogénie de l'adénome fait intervenir le récepteur à la TSH et les mécanismes de transduction y attachés. La même anomalie transmise génétiquement conduit à l'hyperplasie thyroïdienne familiale.

Dans certains adénomes, les cellules thyroïdiennes possèdent une mutation somatique au niveau de la sous-unité α de la protéine G stimulatrice qui intervient dans la cascade cellulaire commandée par la stimulation du récepteur à la TSH. La même anomalie peut être responsable du développement d'un adénome hypophysaire somatotrope (acromégalie). Il s'agit ici d'une protéine G couplée au récepteur à la GHRH. Elle a été reconnue aussi dans d'autres tumeurs endocrines (adénomes gonadotropes, tumeurs surrenaliennes) et dans certaines affections touchant plusieurs organes tels que le syndrome de McCune-Albright. Dans ce dernier cas, la mutation du proto-oncogène survient à un stade embryonnaire plus précoce et peut affecter la peau (tache café au lait), la thyroïde (adénome), l'hypophyse (acromégalie) et les ovaires (puberté précoce,...).

Plus fréquemment, c'est une mutation du gène codant pour le récepteur à la TSH qui est mise en évidence (mutation activatrice). Lorsque la mutation est présente dans les cellules germinales, elle est transmise à la descendance et entraîne une affection dénommée hyperplasie thyroïdienne familiale.

- Tout trouble du rythme cardiaque et en particulier une fibrillation auriculaire doit mener à un bilan thyroïdien.
- Chez la personne âgée, la symptomatologie de l'hyperthyroïdie peut être masquée. Une altération de l'état général doit conduire au bilan thyroïdien.

Traitement :

Le traitement de l'adénome toxique fait appel soit à l'exérèse chirurgicale qui peut actuellement être réalisée sous anesthésie locale et hypnose, soit au radio-iode (^{131}I). Dans les cas d'adénome, l'iode est sélectivement capté par la lésion. Après quelques mois, on observe l'extinction de l'adénome et la réactivation du tissu sain environnant.

6.2 Maladie de (von) Basedow

La maladie de Basedow aussi dénommée maladie de Graves par les auteurs anglo-saxons est une atteinte auto-immune touchant notamment la thyroïde. L'affection concerne préférentiellement la femme et survient volontiers dans un contexte familial. Elle s'associe avec des haplotypes HLA caractéristiques B8 et Dr3. L'association à d'autres maladies auto-immunes est classique.

Clinique :

La maladie de Basedow offre la même symptomatologie que les autres hyperthyroïdies. S'y ajoutent des signes particuliers :

- **L'exophtalmie** est très variable. Elle est notamment due à une hypertrophie des muscles oculo-moteurs. Elle peut s'accompagner de larmoiement, de photophobie, de gêne oculaire et de diplopie. A un stade avancé, on peut observer une inoclusion palpébrale (lagophtalmie). L'oeil peut ensuite être menacé d'ulcération cornéenne, d'oedème papillaire et finalement d'altération de l'acuité visuelle.

On peut observer un regard tragique dû à une rétraction palpébrale supérieure.

- **Le goitre** est presque toujours présent, diffus, homogène de volume parfois important. On peut y palper un thrill et y ausculter un souffle en raison de la vascularisation extrêmement importante.

- **Le myxoedème pré tibial** est rare. Il s'agit de plaques infiltrées au niveau de la face antérieure des 2 jambes, donnant un aspect de peau d'orange.

Biologie et examens complémentaires :

Les taux d'hormones thyroïdiennes sont en général élevés voire très élevés.

La TSH plasmatique est indétectable et aucune élévation n'est observée après injection de TRH. La mesure de la fixation de l'iode radioactif montre une captation élevée et un goitre. On note des signes d'auto-immunité. La présence d'anticorps anti TSH (Thyrotropin Binding Inhibiting Immunoglobulin) attestera du caractère "Basedowien" de l'hyperthyroïdie.

Pathogénie :

La maladie de Basedow est une maladie auto-immune. La diminution de la population de lymphocytes T suppresseurs (CD8+) libère l'activation des lymphocytes T auxiliaires ("helpers") entraînant l'activation des clones de lymphocytes B sécrétant des auto-anticorps spécifiques. Ces anticorps sont dirigés contre des structures proches du récepteur de la TSH ou contre le récepteur lui-même. Il y a 3 types d'anticorps : les anticorps thyrostimulants responsables de l'hyperthyroïdie, les anticorps stimulant la croissance du tissu thyroïdien responsables du goitre et les anticorps inhibant la liaison de TSH dont la signification reste incertaine.

L'exophtalmie est conditionnée par une hypertrophie du contenu orbitaire (muscle, tissu conjonctif et graisse). L'exophtalmie peut s'observer en dehors de tout contexte d'hyperthyroïdie. Elle s'accompagne habituellement d'anomalies immunologiques et notamment de la présence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH.

Traitement :

Le traitement de la maladie de Basedow se résume essentiellement à corriger la thyrotoxicose ou en atténuer les effets.

- **Les antithyroïdiens de synthèse** agissent essentiellement en bloquant l'organification de l'iodure. Le propylthiouracile déprime en outre la conversion de T4 en T3. Le carbimazole possède en plus une action immunodépressive. Les effets secondaires sont rares mais parfois très importants. On peut notamment observer une agranulocytose chez 0,5% des patients traités. L'agranulocytose touchera préférentiellement les sujets âgés, en début de traitement. Elle est heureusement réversible après l'arrêt de celui-ci. L'apparition d'un état fébrile ou d'une angine chez un patient prenant des antithyroïdiens de synthèse doit constituer un signe d'alarme. La réalisation d'un hémogramme permettra d'observer la raréfaction des globules blancs.

La posologie initiale est élevée par exemple 6x50mgr de propylthiouracile pour être réduite progressivement. La durée du traitement est généralement supérieure à 1 an. Si l'affection n'est pas stabilisée après autant de temps, une autre thérapeutique doit souvent être envisagée:

- **Iode 131** : ^{131}I est un isotope émettant des rayonnements γ et β . C'est essentiellement le rayonnement β qui entraîne la destruction de la thyroïde. Les doses employées varient entre 3 et 20 millicuries (1millicurie = 37 mégabecquerels). Le résultat n'est sensible qu'après plusieurs semaines, généralement 2 à 3 mois. La contre-indication absolue de ce traitement est **la grossesse**. Par contre, il n'y a pas de risque d'entraîner la formation de cancer, ni dans la thyroïde ni dans d'autres organes, le recul actuel étant de 40 ans. Ce traitement est susceptible d'induire une hypothyroïdie qui peut survenir parfois très tardivement jusque 10 à 15 ans après la cure. Il est donc nécessaire de surveiller de façon régulière le dosage de TSH chez les patients qui s'y sont soumis.

- **La thyroïdectomie subtotale** : Cette intervention est généralement efficace. Elle entraîne dans tous les cas une hypothyroïdie iatrogène si la quantité de tissu thyroïdien emmené par le chirurgien a été suffisante.

L'intervention doit être réalisée après réduction de la thyrotoxicose pour obtenir une involution de la glande et réduire l'hypervascularisation. Certaines complications peuvent être enregistrées :

hémorragies, paralysie récurrentielle, hypoparathyroïdie, infections.

- **Les adjuvants** : Les β -bloquants ont un effet symptomatique important. Le propranolol (Indéral®) est utilisé à raison de 40 à 120mgr/jour. Il constitue le traitement de choix de la crise aiguë toxique. Il réduit le rythme cardiaque, entraîne un effet calmant et diminue la conversion de T4 en T3 au niveau périphérique.

Les glucocorticoïdes inhibent la conversion de T4 en T3 et dépriment la sécrétion de thyroxine.

Traitements particuliers:

- **La cardiomyopathie** peut justifier un traitement chirurgical.
- **L'ophtalmopathie** requiert un traitement spécifique : corticothérapie à hautes doses, parfois radiothérapie ou chirurgie de décompression.
- **Le myxoedème pré tibial** justifie l'application locale de dermo-corticoïdes.
- La crise aiguë toxique nécessite l'hospitalisation en soins intensifs.

HYPERTHYROÏDIES	
Etiologie	Stimulateur thyroïdien
Adénome hypophysaire à TSH	TSH
Résistance hypophysaire à T3/T4	TSH
Môle hydatiforme et choriocarcinome	hCG
Affections auto-immunes Maladies de Graves-Basedow et sa forme néonatale	IgGs thyrostimulantes
Thyroïdite du post-partum	Lésions des cellules folliculaires. Libération de T3 et T4
Adénome toxique entretien	Inconnu ou autonomie sécrétoire à auto- des cascades de messages post-récepteurs
Hyperplasie familiale	Idem affectant toutes les cellules (transmission germinale)
Struma ovarii	Ectopie de tissu thyroïdien hypersécrétant .
Cancer thyroïdien	"Autonomie" du tissu cancéreux (cf. Adénome)
Hyperthyroïdie à l'iode	Synthèse excessive et autonome de thyronines Lésions folliculaires cytotoxiques
Thyroïdite subaiguë	Infection virale Destruction des acini et libération de T3 et T4.

Tableau 3 : Etiologies de l'hyperthyroïdie

Maladie de Basedow

- Hyperthyroïdie
- Goitre (souffle-Thrill)
- Exophtalmie
- (myxoedème pré tibial)

6.3 Goitres secondairement toxiques

- **Le goitre basedowifié** : maladie de Basedow survenant sur un goitre ancien.

- **Le goitre multihétéronodulaire toxique** diffère de l'adénome toxique par le caractère multinodulaire. La scintigraphie met en évidence des zones chaudes alternant avec des zones froides.

Traitement :

Le goitre multihétéronodulaire toxique conduit souvent à une thyroïdectomie totale.

En fonction de l'âge, un traitement par radio-iode peut être envisagé.

Le goitre secondairement basedowifié sera généralement opéré, après préparation par antithyroïdiens. L'alternative chez les personnes plus âgées réside dans l'administration de radio-iode.

6.5 Hyperthyroïdies diverses

L'hyperthyroïdie induite par iode : Il s'agit d'une thyrotoxicose pure survenant chez un sujet qui a reçu des produits riches en iode (produits de contraste radiologique, sels iodés,...).

Dans ce cas, la scintigraphie est blanche. Généralement, un traitement symptomatique par β -bloquants permet d'attendre la décontamination iodée. Dans certains cas, l'administration de corticoïdes peut hâter la guérison. Le cas particulier de l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone sera évoqué plus loin.

La thyroïdite silencieuse : Il s'agit d'une hyperthyroïdie auto-immune, généralement bénigne et d'évolution spontanément favorable. La scintigraphie est blanche. On y décèle souvent des anticorps anti-thyroïdiens.

La thyrotoxicose factice : Elle est due à l'absorption clandestine d'hormones thyroïdiennes. La courbe de captation de l'iode sera basse ainsi que la thyroglobuline plasmatique alors que celle-ci est élevée dans les hyperthyroïdies endogènes.

L'hyperthyroïdie d'origine hypophysaire : Celle-ci est rare et peut être due soit à un adénome hypophysaire sécrétant la TSH soit à une résistance hypophysaire aux hormones thyroïdiennes. La caractéristique est la concentration élevée ou normale de TSH, c'est-à-dire non supprimée, en présence d'hormones thyroïdiennes périphériques élevées.

L'hyperthyroïdie peut également être la conséquence d'une sécrétion d'hormones thyroïdiennes par un tératome ovarien relevant d'une ovariectomie ou encore de la production d'un facteur thyrotrope voisin d'hCG par une môle hydatiforme ou une tumeur trophoblastique. Elle peut enfin résulter d'une métastase fonctionnelle de carcinome thyroïdien différencié, se comportant comme un adénome toxique.

7. Thyroïdites

La thyroïdite est une inflammation du corps thyroïde. La classification des thyroïdites peut s'établir selon plusieurs types de critères qui font référence tantôt à leur évolution dans le temps (aiguë, subaiguë, chronique), tantôt à l'agent anatomopathologique qui y est observé (thyroïdite de Hashimoto, thyroïdite hypotrophique) ou encore à leur mode d'apparition (thyroïdite du post-partum).

Ces classifications complexes sont regroupées dans le tableau 4. Nous en retiendrons trois grands types principaux :

7.1 Thyroïdite auto-immune

Les thyroïdites auto-immunes peuvent revêtir divers aspects anatomo-pathologiques et cliniques. Elles peuvent en effet toucher la glande de façon diffuse ou focale et résulter tantôt dans une atrophie, tantôt dans la formation d'un goitre multinodulaire (thyroïdite de Hashimoto). La thyroïdite atrophique, celle de Hashimoto, la thyroïdite lymphocytaire et celle du post-partum sont des thyroïdites auto-immunes.

La thyroïdite atrophique : Chez la personne âgée, la thyroïde tend à diminuer de taille. Histologiquement, on constate une diminution du contenu colloïde et de la taille des follicules. On note une discrète augmentation de la fibrose interstitielle. Ces modifications peuvent être le résultat de processus auto-immuns caractérisés par une thyroïdite focale lymphocytaire. Dans les cas d'atrophie sévère, la fonction thyroïdienne est compromise et un myxoedème plus ou moins important est engendré. La plupart des patients avec myxoedème présente en fait une thyroïdite atrophique. Les anticorps sont souvent détectés dans le sang. Le myxoedème primaire peut être associé avec une atrophie surrénalienne avec maladie d'Addison. L'entité est connue sous le nom de syndrome de Schmidt. L'association avec un diabète insulino-dépendant forme le syndrome polyglandulaire auto-immun de type II.

Thyroïdite atrophique

- Fréquente
- Auto-immune
- Hypothyroïdie définitive

Thyroïdite de Hashimoto

- Contexte familial.
- Thyroïde dure.
- Infiltration lymphocytaire, centres germinatifs.
- Hypothyroïdie.
- Lymphomes.

La thyroïdite de Hashimoto est également d'origine auto-immune et caractérisée par des anticorps anti-thyroïdiens circulants et dirigés notamment contre les antigènes microsomaux. D'habitude, elle évolue de façon insidieuse. On observe le développement d'un goitre diffus, pouvant provoquer occasionnellement une dysphagie. Dans certains cas, on peut observer une hyperthyroïdie transitoire (Hashitoxicose). La glande est élargie et asymétrique. Il s'y développe des nodules lymphoïdes (centres germinatifs). On note sur le plan microscopique un infiltrat inflammatoire lymphocytaire. Dans certains cas, l'infiltration est tellement importante qu'elle peut en imposer pour un lymphome. Le développement d'un lymphome primitif thyroïdien est cependant exceptionnel. La thyroïdite de Hashimoto touche plus fréquemment la femme d'âge moyen dans un contexte familial.

Le traitement de la thyroïdite de Hashimoto devra exceptionnellement faire appel à des anti-thyroïdiens de synthèse pour calmer un accès d'hyperthyroïdie. Rapidement, c'est un état d'hypothyroïdie qu'il faudra compenser par une prescription adéquate de thyroxine. Si le goitre se développe, il doit faire l'objet d'une surveillance particulière dans le but d'y découvrir à temps un cancer thyroïdien ou un lymphome. La cytoponction aidera au diagnostic.

La Thyroïdite silencieuse est indolore. Cette thyroïdite est en réalité lymphocytaire et de prévalence discutée et variable selon les régions. Elle entraîne généralement une hyperthyroïdie modérée avec fixation diminuée de l'iode radioactif. Il n'y a pas de goitre ni de douleur. L'évolution est d'habitude spontanément favorable. Le traitement est symptomatique utilisant les β -bloquants et les sédatifs.

La thyroïdite du post-partum est proche de la thyroïdite silencieuse et survient chez 5% des femmes accouchées. Elle entraîne des signes de thyrotoxicose minimes. L'évolution aboutit d'habitude à une hypothyroïdie transitoire et finalement à la guérison. Le risque de rechute lors de grossesses ultérieures est élevée. Un pourcentage non négligeable d'hypothyroïdies définitives est enregistré. On note la présence d'anticorps anti-thyroïde dans 2/3 des cas.

Le traitement est symptomatique pour l'hyperthyroïdie et substitutif pour l'hypothyroïdie.

THYROIDITES CARACTERISTIQUES	ETIOLOGIES	
• Thyroïde suppurative, Rares	aiguës parasitaire	Infection bactérienne ou abcès..
• subaiguës de de Quervain lymphocytaire post-partum	Infection virale Auto-immune lymphocytaire Idem	Thyroïde granulomateuse (cellules géantes) Plus fréquemment considérée comme chronique
• chroniques granulomateuse inflammatoires - atrophie primitive - thy. de Hashimoto - thy. lymphocytaire diffuse thyroïde de Riedel	Syphilis, tuberculose, BBS Auto-immune lymphocytaire Idem Idem Idem	rares Centres germinatifs Fibrose dépassant la capsule
		?

Tableau 4 : classification des thyroïdites

7.2 Thyroïdite subaiguë

Clinique :

La thyroïdite subaiguë dite de de Quervain touche principalement la femme de 30 à 40 ans. Elle se manifeste par des douleurs cervicales antérieures, extrêmement intenses, aggravées par la rotation de la tête et par la déglutition. Il peut exister un contexte fébrile et des notions d'infection pharyngée ou laryngée. Rapidement, la situation évolue vers de signes de thyrotoxicose avec palpitations, tachycardie, nervosité et thermophobie. Un goitre est palpé, d'habitude asymétrique ferme et très douloureux. Après la phase d'hyperthyroïdie, une hypothyroïdie transitoire peut être observée.

Thyroïdite de De Quervain (ou subaiguë)

- Douloureuse.
- Inflammation (VS ↑).
- Captation d'iode ↓.
- Virale.
- Guérison fréquente.
- Traitement corticoïde, acide acétylsalicylique.

Anatomie pathologique :

Sur le plan anatomo-pathologique, on observe une destruction des follicules thyroïdiens. C'est d'ailleurs cette destruction qui aboutit à une élévation des concentrations hormonales. L'élément caractéristique est la cellule géante multi-nuclée entourant un amas de colloïde.

Biologie :

La vitesse de sédimentation est constamment élevée. On observe des signes biologiques d'hyperthyroïdie (TSH basse, T3 et T4 élevées). La scintigraphie est blanche bilatéralement ou du côté atteint. Il arrive qu'on assiste à une évolution dite "à bascule" avec atteinte successive des 2 lobes.

Pathogénie :

La thyroïdite subaiguë est généralement considérée comme étant d'origine virale (coxsackie, ECHO, adéno-virus, influenza). La rupture folliculaire libérant les stocks de colloïde explique l'hyperthyroïdie transitoire, la destruction de l'épithélium folliculaire l'absence de captation de l'iode.

Traitement :

L'acide acétylsalicylique peut être essayé. La corticothérapie offre des effets spectaculaires. La douleur est calmée en quelques heures et généralement le goitre disparaît en quelques jours. Le traitement doit durer au minimum quelques semaines.

7.3 Thyroïdite de Riedel

Cette thyroïdite s'appelle également la thyroïdite ligneuse.

L'examen anatomo-pathologique découvre une fibrose dense, extensive qui envahit progressivement les structures vasculaires mais qui déborde la capsule et entraîne une compression des organes de voisinage tels que la trachée, l'oesophage ou les muscles striés.

La maladie est fort heureusement exceptionnelle. Elle semble toucher préférentiellement la femme. Les signes cliniques sont ceux de la compression avec dans certains cas, une atteinte récurrentielle. La palpation révèle un goitre remarquablement dur, de consistance pierreuse.

Sur le plan biologique, on observe les signes d'hypothyroïdie. La scintigraphie révèle des zones hypocaptantes. Il n'y a pas d'anticorps anti-thyroïdiens. Dans certains cas, il peut s'y associer des processus fibrotiques rétropéritonéaux ou médiastinaux ou encore affectant d'autres organes.

Le traitement est chirurgical en cas de compression et substitutif.

Thyroïdite de Riedel

- Rarissime.
- Fibrose dépassant la capsule.
- Hypothyroïdie.

7.4 Autres thyroïdites

Les thyroïdites bactériennes et parasitaires sont exceptionnelles.

8. Cancers thyroïdiens

Les cancers thyroïdiens représentent environ 1% de l'ensemble des cancers. Leur incidence en Belgique est comprise entre 150 et 400 nouveaux cas par an. Le plus fréquemment, il s'agit de cancers folliculaire, papillaire ou anaplasique, se développant à partir de la cellule folliculaire (origine endodermique). Dans 10% des cas environ, il s'agit de cancer développé à partir des cellules C (d'origine neuro-ectodermique), on parle de cancer médullaire.

Rarement, on observe le développement de lymphomes ou encore l'implantation de métastases de cancers primitifs nés dans d'autres organes tels que le sein ou le rein.

Caractéristiques communes des cancers thyroïdiens

Il se révèle d'habitude par un nodule froid à l'iode. En fonction des caractéristiques de ce nodule, le cancer peut être suspecté (nodule ferme, volumineux, non mobilisable, d'apparition récente et d'évolution rapide). Si de surcroît, des adénopathies sont palpées, la suspicion diagnostique se renforce.

Occasionnellement, un cancer peut être diagnostiqué à partir des adénopathies et ce n'est qu'à l'examen histologique de la thyroïde qu'un microcancer est démasqué. Le cancer thyroïdien métastase d'habitude par voie lymphatique tout d'abord et ensuite par voie générale. L'échographie permet de repérer les nodules ainsi que leurs caractéristiques hyper, iso, hypo ou anéchogènes. Les nodules anéchogènes correspondent d'habitude à des kystes, en général bénins. Les nodules cancéreux sont le plus souvent hypo-échogènes. Lorsqu'un nodule est hyper-échogène et délimité par un halo, les chances de bénignité sont relativement grandes.

Le CT scanner n'est pas d'une grande utilité au diagnostic. Celui-ci permet toutefois de mettre en évidence des adénopathies et de juger de l'importance d'un goitre plongeant, des prolongements postérieurs de celui-ci et des répercussions sur la trachée. La scintigraphie au thallium est utilisée pour mieux diagnostiquer la nature d'un nodule. Lorsqu'un nodule est froid à l'iode et chaud au thallium, les risques de cancer sont plus grands. Cependant, le thallium est un marqueur de vascularisation, la positivité avec cet isotope n'est donc pas spécifique des cancers. Les adénomes folliculaire bénins sont également fréquemment

repérés par le thallium. L'examen de choix est la ponction à visée cytologique. Réalisée sans anesthésie, au moyen d'aiguilles fines, elle est pratiquement non douloureuse et sans risque. Elle permet de diagnostiquer des carcinomes papillaires, folliculaires, anaplasiques ou encore les carcinomes folliculaires indifférenciés. On mettra également en évidence les cellules de Hürthle. Cet examen ne permet pas cependant de distinguer entre un carcinome folliculaire bien différencié et un adénome folliculaire bénin.

Mises à part quelques particularités propres à chaque cancer, le traitement est généralement assez standard. Le premier geste est chirurgical et consiste dans une thyroïdectomie totale avec dissection soigneuse des nerfs récurrents et des parathyroïdes.

Le patient est ensuite laissé durant 3 semaines sans thérapeutique substitutive. La TSH s'élève et agit comme un stimulateur du tissu thyroïdien résiduel en position orthotopique ou ectopique (métastases).

Après 3 semaines, une dose importante d'¹³¹I soit 100 milli-Curies est administrée de façon à détruire tout tissu thyroïdien. Ensuite, un traitement substitutif est prescrit, de façon à obtenir des valeurs basses de TSH. Chaque année, durant 5 ans et ensuite de façon un peu plus espacée, le traitement substitutif est arrêté durant 3 semaines et une scintigraphie à l'¹³¹I étudiant le corps dans sa totalité, est réalisée afin de détecter une récurrence éventuelle. Si c'est le cas, une 2ème dose d'¹³¹I est administrée et ainsi de suite. Le pronostic des carcinomes bien différenciés est d'habitude assez favorable.

Occasionnellement, le cancer peut se révéler par une hyperthyroïdie éventuellement due à des métastases hypersécrétantes.

Depuis l'année 2000, nous disposons de la TSH recombinante, qui administrée en 2 injections 2 jours de suite permet une stimulation majeure des cellules thyroïdiennes restantes (normales ou néoplasiques). Ce traitement est utilisé pour éviter au patient le désagrément d'une longue période sous traitement substitutif.

Caractéristiques propres à chaque type de cancer thyroïdien

Le carcinome folliculaire

Le carcinome folliculaire naît à partir des cellules épithéliales. Il existe des carcinomes peu, moyennement ou bien différenciés. Le diagnostic du carcinome folliculaire bien différencié est difficile puisque l'architecture cellulaire est semblable à celle des adénomes folliculaires bénins. Dans ce cas, le critère de carcinome se rapporte à une invasion de la capsule ou des vaisseaux. Le carcinome folliculaire représente environ 20% des cancers thyroïdiens. Un marquage positif avec l'anticorps anti-thyroglobuline est présent.

Le carcinome papillaire :

Il s'agit également d'une tumeur épithéliale avec différenciation des cellules folliculaires, comportant cette fois des structures papillaires et des modifications caractéristiques des noyaux (noyaux en grain de café,...). Le carcinome papillaire est le plus fréquent des cancers thyroïdiens. On observe une prédominance féminine, il survient à tout âge mais est plus abondant chez les personnes âgées. Son apparition est favorisée par l'exposition à des radiations ionisantes. Dans ce cas, il peut s'y associer un adénome parathyroïdien. Les irradiations du cou étaient réalisées il y a quelques dizaines d'années pour traiter des amygdalites. On peut dès lors diagnostiquer encore actuellement des cancers papillaires survenant dans les suites de tels traitements. Plus récemment, l'accident nucléaire de Tchernobyl a entraîné une augmentation de la prévalence des cancers papillaires de la thyroïde en particulier chez les enfants âgés de moins de 5 ans au moment de la catastrophe, et qui vivaient dans un périmètre proche des lieux de l'explosion. Le cancer papillaire peut également se développer à partir d'un kyste du canal thyroglosse. Un marquage positif avec l'anticorps anti-thyroglobuline est présent.

Carcinome à cellules de Hürthle :

Il s'agit d'une variante du cancer folliculaire. Suivant les auteurs, ce cancer est considéré comme plus agressif ou moins agressif que le cancer folliculaire. D'après certains, il n'est pas possible de faire le diagnostic de bénignité sur une histologie de cellules de Hürthle. Les mêmes auteurs conseillent donc l'ablation des lésions comprenant une proportion importante de ce type cellulaire.

Cancer thyroïdien indifférencié ou anaplasique :

Il s'agit d'un stade terminal de dédifférenciation des carcinomes folliculaires ou papillaires. Ces tumeurs ne sont d'habitude pas marquées par les anticorps anti-thyroglobulines ou anti-calcitonines. Heureusement très rares, elles sont d'habitude diffuses, lobaires ou bilatérales, rapidement évolutives et provoquant des signes de compression pouvant donner la mort avant la détection de métastases.

Cancer médullaire de la thyroïde :

Le carcinome médullaire de la thyroïde se développe à partir des cellules à calcitonine. Le critère absolu de diagnostic est l'identification de cette hormone par immuno-marquage. On distingue le cancer médullaire sporadique du cancer familial. Le cancer médullaire de la thyroïde représente au total 10 à 15% de l'ensemble des cancers thyroïdiens et affecte de façon équitable les 2 sexes.

La forme familiale est transmise sur un mode autosomique dominant. Elle fait partie d'une néoplasie endocrinienne multiple. Trois types sont décrits : CMT familial, NEM 2A et NEM 2B. Dans le CMT familial, les patients ne présentent que des cancers médullaires de la thyroïde. Dans le NEM 2A, il s'y associe une hyperparathyroïdie et un phéochromocytome. Dans le NEM 2B, il n'y a pas souvent d'hyperparathyroïdie mais bien un phéochromocytome ainsi que des neuromes cutanéomuqueux, une gangliomatose digestive et des dystrophies ressemblant à celle du syndrome de Marfan.

L'étiologie des NEM 2 est actuellement connue. Elles sont dues à l'activation de l'oncogène *RET* situé dans la région péricentromérique du chromosome 10.

Cet oncogène code pour un récepteur membranaire de la famille des récepteurs tyrosine kinase dont le ligand vient d'être découvert. Il s'agit en fait d'un facteur de croissance de la famille des TGF α . Les NEM 2 sont actuellement les seuls cancers héréditaires connus dont l'étiologie réside dans l'activation d'un oncogène, tous les autres résultant de l'inactivation d'un gène supresseur (NEM 1,...).

Le carcinome médullaire peut se révéler sous la forme d'un goitre, éventuellement avec adénopathies cervicales. Occasionnellement, un syndrome paranéoplasique peut être rencontré. Parfois, le patient présente une diarrhée motrice ou des bouffées de chaleur.

Le diagnostic se fera sur la base des dosages de calcitonine et de CEA. Dans les formes avérées, l'interprétation des résultats de dosage ne pose aucune difficulté. Les valeurs de calcitonine sont élevées. En fonction du degré de différenciation, on observe soit des valeurs de calcitonine très élevées et des valeurs de CEA très basses, soit si le carcinome est moins différencié, des valeurs proportionnellement plus hautes de CEA. Dans tous les cas où un carcinome médullaire est diagnostiqué, il faudra rechercher les lésions associées. En particulier, la recherche d'un phéochromotome fera l'objet de grands soins. Il est en effet indispensable de ne pas méconnaître une telle lésion avant de pratiquer une anesthésie. Dans les cas où un phéochromocytome est effectivement découvert, la résection du phéochromocytome précèdera l'intervention thyroïdienne. Dans les cas douteux, lorsque le taux de calcitonine n'est pas franchement élevé, le diagnostic pourra être aidé par les résultats de la cytoponction mais aussi par la réalisation d'un test à la pentagastrine. En fonction de la réponse observée (élevée dans les carcinomes médullaires), le diagnostic de lésion médullaire pourra être confirmé.

A la découverte d'un carcinome médullaire de la thyroïde, il y a non seulement lieu de rechercher les affections apparentées chez le patient qui fait l'objet de l'investigation mais également chez tous les membres de sa famille. Un arbre généalogique sera établi. S'il s'agit d'une forme familiale, les analyses génétiques réalisées à la recherche de mutation de l'oncogène *RET* permettront de détecter les membres atteints et qui développeront très certainement l'affection au cours de leur vie et de tranquiliser les membres qui ne présentent pas la mutation. Les membres atteints feront l'objet d'une surveillance rapprochée. Un test à la pentagastrine sera réalisé régulièrement.

Le traitement des carcinomes médullaires de la thyroïde est seulement chirurgical. Il nécessite une thyroïdectomie totale et un curage ganglionnaire cervical central et prétrachéal de l'os hyoïde jusqu'au dôme aortique. Dans les cas de récurrence, une nouvelle intervention peut être réalisée. Dans les cas plus compliquée, une radiothérapie externe peut être réalisée. L'¹³¹I n'a pas sa place dans le traitement de ce cancer.

Les cancers thyroïdiens

- | | | |
|--|---|---|
| 1. Cancer papillaire (> 50 %) | } | épithélium folliculaire,
exceptionnellement familial |
| 2. Cancer folliculaire (20%)
et variants | | |
| 3. Cancer anaplasique (<3 %) | | |
| 4. Cancer médullaire (10-20%) cellules C familial dans 20% des cas (NEM 2) | | |
| 5. Autres (métastase, lymphome,...) (1-2 %) | | |

Autres tumeurs :

Le lymphome primitif de la thyroïde est rarissime et souvent associée aux thyroïdites de Hashimoto. Les métastases de cancer affectant primitivement d'autres organes sont relativement peu fréquentes (essentiellement cancer du sein et hypernéphrome).

L'irradiation du cou favorise l'émergence de cancers thyroïdiens.

Certains cancers thyroïdiens sont familiaux et associés à d'autres lésions graves.

9. Thyroïde et grossesse

Durant la grossesse, plusieurs paramètres thyroïdiens sont modifiés.

- **Augmentation de la TBG** : Au cours des 3 premiers mois de la grossesse, la concentration de TBG (d'origine hépatique) augmente considérablement. Cela nécessite une augmentation de la production des hormones thyroïdiennes et constitue donc un premier facteur de sollicitation de la thyroïde.

- **Production de hCG** (hormones glycoprotéiques, hétérodimères (alpha + bêta)) : Cette hormone d'origine placentaire (utilisée pour le diagnostic de grossesse) possède une capacité de liaison vis-à-vis du récepteur à la TSH. Les concentrations très importantes observées en début de grossesse entraînent une stimulation de la thyroïde. Elles entraînent une augmentation de la concentration des hormones thyroïdiennes libres et par un effet de rétrocontrôle négatif, une diminution de la production de TSH d'origine hypophysaire.

- **Les besoins en iode augmentent**. Il existe une augmentation de la filtration glomérulaire et donc de l'iodurie et d'autre part une dérivation de l'iode vers le complexe foeto-placentaire.

Durant la grossesse :

- Augmentation de la concentration de TBG
(ainsi que de T3 et T4 totales)
- Stimulation thyroïdienne par hCG (au début)
- Accroissement des besoins en Iode

Ces 3 facteurs entraînent une sollicitation accrue de la thyroïde durant la grossesse. En cas de carence en iode, des répercussions morphologiques et fonctionnelles importantes peuvent être rencontrées. En Belgique, l'apport en iode est modérément insuffisant dans une population normale. Il peut être gravement insuffisant en période de grossesse. Il y a donc lieu d'ajouter un supplément vitaminé contenant de l'iode afin d'assurer un apport quotidien des 200µg au lieu des 100 à 150 en période normale.

Diverses pathologies méritent une considération particulière durant la grossesse.

- **Goitres :**

Les goitres s'aggravent durant la grossesse essentiellement dans les populations carencées en iode (Belgique, Ecosse,...) Dans les populations où l'apport en iode est important telles qu'aux Etats-Unis, il ne semble pas y avoir d'aggravation des goitres durant la grossesse.

- **Hypothyroïdie :**

L'hypothyroïdie augmente l'infertilité, la fréquence des avortements et des anomalies congénitales. Le diagnostic est aisé par les mesures de TSH, T4 libre et celle des anticorps anti-microsomes. Le traitement est réalisé à base de thyroxine. Il faudra veiller à adapter la posologie aux besoins accrus. La surveillance se fait selon des paramètres cliniques et selon la mesure de la TSH.

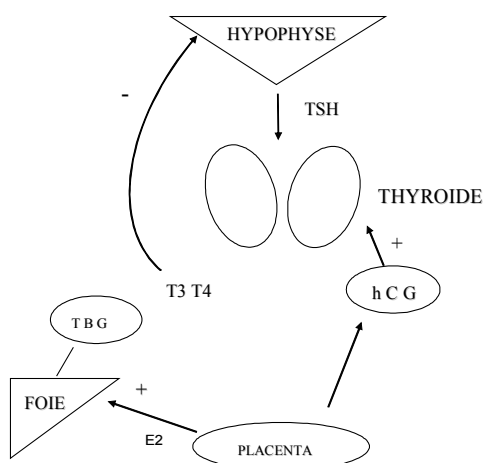


Figure 10 : au début de la grossesse, hCG stimule la fonction thyroïdienne. TBG augmente

- **Hyperthyroïdie :**

La prévalence est relativement rare, de 0,05 à 0,2%. L'hyperthyroïdie augmente cependant la mortalité néonatale et les anomalies congénitales.

Quatre grandes formes peuvent être impliquées: Maladie de Basedow, nodule toxique, maladie trophoblastique, hyperémésis gravidarum).

Dans l'hyperémésis gravidarum (rare), il semble que la production importante d'hCG soit responsable de l'hyperthyroïdie généralement transitoire.

Dans la maladie de Basedow, l'hyperthyroïdie est due aux anticorps stimulants. On observe une tendance spontanée à la régression durant la grossesse. Les anticorps passent la barrière placentaire et peuvent être responsables d'une hyperthyroïdie transitoire du nouveau-né. Le traitement de la maladie de Basedow est réalisé grâce au propylthiouracile, la chirurgie ne sera réalisée qu'en dernier cours. Le traitement par ¹³¹I est exclu pendant la grossesse. La thyroïdie foetale capte dès la 12ème semaine et une irradiation du foetus n'est pas souhaitée. L'hyperthyroïdie sera traitée par Propylthiouracile si besoin.

On veillera à maintenir une valeur suffisamment haute de T4. En effet, le Propylthiouracile passe la barrière placentaire et inhibe également la thyroïde foetale.

Le nodule toxique ne doit en général pas être traité devant la grossesse. Si nécessaire, un traitement provisoire par propylthiouracile sera prescrit. Le traitement de la maladie trophoblastique est chirurgical.

- **Nodule thyroïdien :**

Un nodule thyroïdien peut apparaître durant la grossesse. Les scintigraphies ne sont pas réalisées en raison de la toxicité potentielle des isotopes pour la thyroïde foetale et pour le foetus en général.

L'examen réalisé est une échographie et éventuellement une ponction à visée cytologique dans les cas douteux.

- **Thyroïdite du post-partum :**

Cette pathologie est fréquente. Il s'agit d'une thyroïdite auto-immune chronique. Le diagnostic différentiel avec la maladie de Basedow se fera à partir d'une scintigraphie (captation élevée dans la maladie de Basedow, captation basse dans la thyroïdite). Sur le plan biologique, on mesure les valeurs de TSH, T4 et des anticorps anti-microsomes. L'hyperthyroïdie est souvent douce et la rémission souvent spontanée. L'évolution vers l'hypothyroïdie est fréquemment observée.

- **Dysthyroïdie néonatale :**

La fonction thyroïdienne de l'enfant sera surveillée (hyperthyroïdie ou hypothyroïdie néonatale par passage transplacentaire d'anticorps stimulants ou bloquants).

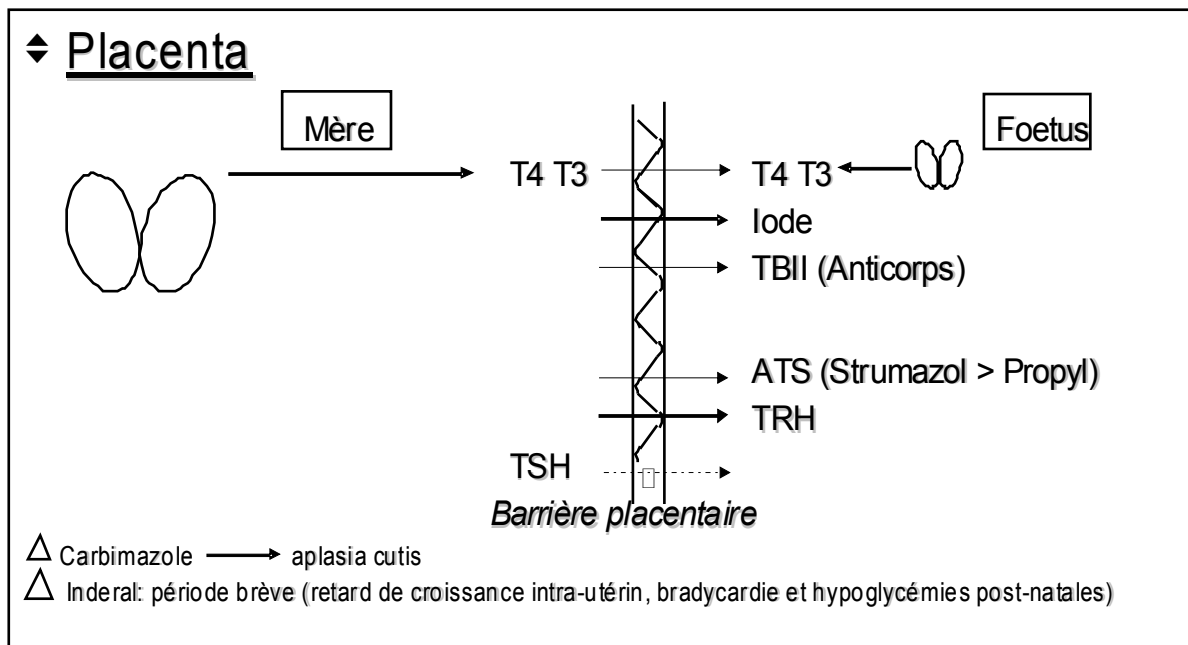


Figure 11 : les substances qui traversent la barrière placentaire

10. Thyroïde et amiodarone

L'amiodarone est un agent anti-arythmique puissant. Ses dérivés contiennent 75mg d'iode par comprimé de 200mg (pour rappel, l'apport iodé quotidien nécessaire est de 150µg à 200 µg/jour). Chaque molécule d'Amiodarone contient ainsi deux atomes d'iode. Chaque jour, 9mg d'iode sont libérés par le métabolisme du médicament et la demi-vie est de 100 jours.

De surcroît, la molécule d'amiodarone est structurellement apparentée à la triiodothyronine et pourrait interférer avec le récepteur de T3.

L'amiodarone est largement utilisée en Europe. Environ 20% des patients, chez lesquels elle est utilisée, finissent par présenter une hypothyroïdie et 10% une hyperthyroïdie. Ces pourcentages varient cependant en fonction des études et des régions.

- Apport iodé quotidien nécessaire : 150-200 µg
- Un comprimé d'amiodarone : 75 000 µg d'iode
- Structure d'amiodarone \approx structure T4-T3

→ HYPOTHYROIDIE - HYPERTHYROIDIE

Les mécanismes d'interférences de l'amiodarone dans la fonction thyroïdienne sont multiples. L'amiodarone inhibe la désiodation de T4 en T3. Il en résulte une élévation de la T4 et une baisse de la T3. La constatation d'une élévation de la rT3 peut faire suspecter une inhibition de la 5'' déiodénase de type I.

L'amiodarone peut antagoniser l'action de T3 et T4 en bloquant leur entrée dans la cellule ou en empêchant T3 de se lier à son récepteur.

Par la charge iodée qu'elle entraîne, l'amiodarone peut provoquer un effet Wolff-Chaikoff dont certains patients ne peuvent se défaire.

Dans un goitre avide d'iode, l'apport intempestif de cette molécule peut induire une surproduction d'hormones thyroïdiennes.

Les effets de l'amiodarone sur la fonction thyroïdienne sont variables dans le temps et dépendent notamment d'une situation pathologique éventuelle préalable au traitement.

L'interprétation des paramètres thyroïdiens est différente chez les patients traités par amiodarone. Il est ainsi normal d'y observer une élévation de la T4 et de la rT3. Le jugement biologique portera essentiellement sur la T3. Les concentrations de TSH varient en fonction de la durée du traitement (tendance à l'élévation au début puis normalisation).

Le traitement de l'hypothyroïdie ne posera guère de problèmes. Il fait appel aux mêmes principes que celui de l'hypothyroïdie primaire classique. Le traitement de l'hyperthyroïdie peut être plus complexe. Dans certains cas, les anti-thyroïdiens de synthèse sont efficaces, dans d'autres, il est nécessaire d'y adjoindre un traitement par corticoïdes. Souvent, une thyroïdectomie doit être réalisée d'urgence et constitue la solution thérapeutique la plus efficace.