

# DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE D'UNE HYPOTHYROÏDIE PRIMAIRE

## DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH OF PRIMARY HYPOTHYROIDISM

F.HADJ KACEM<sup>1,3,\*</sup>, L. GARGOURI<sup>2,3</sup>, D. GHORBEL<sup>1,3</sup>, A.MAHFOUDH<sup>2,3</sup>, M.MNIF<sup>1,3</sup> ET M.ABID<sup>1,3</sup>

1: Service d'endocrinologie –diabétologie, CHU Hedi Chaker Sfax-Tunisie

2: Service de pédiatrie, urgence et réanimation pédiatrique. CHU Hedi Chaker Sfax-Tunisie

3: Faculté de Médecine, Université de Sfax- Tunisie

\*e-mail of corresponding author: hadjkacemfaten@yahoo.fr

### Résumé

L'hypothyroïdie est la conséquence d'un déficit en hormones thyroïdiennes qui peut être d'origine périphérique ou centrale. La prévalence de l'hypothyroïdie primaire est plus importante surtout chez les femmes et les sujets âgés. Les signes cliniques sont non spécifiques avec une sémiologie pauvre. La confirmation de l'hypothyroïdie est actuellement basée sur des plages de référence statistiquement définies pour la TSH et la thyroxine libre. Les besoins en hormones thyroïdiennes sont en fonction du poids et la profondeur de l'hypothyroïdie. Une attention particulière doit être portée pour les formes compliquées essentiellement chez les patients âgés ayant une insuffisance coronaire. Les indications de dépistage deviennent de plus en plus larges essentiellement chez les femmes enceintes.

**Mots clés :** Hypothyroïdie ; Thyroïdite auto-immune ; Maladie de Hashimoto ; Thyroxine.

### Abstract

Hypothyroidism is the result of thyroid hormone deficiency that may be peripheral or central. The prevalence of primary hypothyroidism is the most important, especially in women and the elderly. Clinical signs are nonspecific with poor semiology. Confirmation of hypothyroidism is currently based on statistically defined reference ranges for TSH and free thyroxine. The thyroid hormone requirements are depending on the weight and depth of hypothyroidism. A special attention should be reached to complicated forms especially for elderly patients with coronary insufficiency. Screening indications are becoming more and more widespread, mainly during pregnancy.

**Keywords:** Hypothyroidism; Thyroiditis; Autoimmune; Hashimoto disease; Thyroxine.

### ملخص

قصور الغدة الدرقية هي نتيجة لنقص هرمون الغدة الدرقية التي قد تكون الطرفية أو المركزية. نسبة انتشار الغدة الدرقية الطرفية هو الأعلى، وخاصة في النساء وكبار السن. يستند تأكيد قصور الغدة الدرقية حالياً على علامات سريرية و تحليل مستوى هرمون تحفيز الغدة الدرقية و هرمونات الغدة الدرقية في الدم. نسبة احتياجات هرمونات الغدة الدرقية تعتمد على الوزن وعمق القصور. ينبغي إيلاء اهتمام خاص لأشكال معقدة في المقام الأول في المرضى المسنين الذين يعانون من قصور الشريان التاجي. أصبحت مؤشرات الفحص منتشرة بشكل متزايد، خاصة في المرضى من النساء.

**الكلمات المفاتيح:** قصور الغدة الدرقية ; التهاب الغدة الدرقية المناعة الذاتية ; مرض هاشيموتو ; هرمون الغدة الدرقية.

## INTRODUCTION

L'hypothyroïdie est la conséquence d'un déficit en hormones thyroïdiennes qui peut être dû soit à une atteinte de la glande thyroïde elle-même (insuffisance thyroïdienne primitive ou hypothyroïdie primaire ou hypothyroïdie périphérique) ou bien à une atteinte hypothalamo-hypophysaire (insuffisance thyrotrope ou hypothyroïdie secondaire ou hypothyroïdie centrale).

La prévalence de l'hypothyroïdie primaire est plus importante chez les femmes (7,5 % des femmes contre 3 % des hommes), chez les sujets âgés (10 %), en cas de syndrome de Turner ou de trisomie 21 ou de diabète auto-immun [1,2].

L'insuffisance thyrotrope est beaucoup plus rare que l'hypothyroïdie primaire, avec une prévalence estimée à 0,005 % dans la population. Elle constitue moins de 5 % des hypothyroïdies [2].

## PHYSIOPATHOLOGIE

Les principales étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes sont stimulées par la TSH via son récepteur membranaire, le TSH-R :

- synthèse d'une prohormone, la thyroglobuline ;
- captation d'iode à partir de la circulation sanguine, par le canal NIS (ou symporteur de l'iode) ;
- iodation de la thyroglobuline sur les résidus tyrosyls et couplage de ces résidus tyrosyls au pôle apical de la cellule thyroïdienne par l'enzyme TPO (thyroperoxydase) ;
- recaptation et protéolyse de la thyroglobuline ;
- libération de tri-iodothyronine (T3) pour 20 %, de thyroxine (T4) pour 80 %, mais aussi de thyroglobuline.

Les hormones thyroïdiennes agissent sur l'ensemble de l'organisme. Cette action passe par des récepteurs nucléaires modulant la transcription d'un certain nombre de gènes. Ces récepteurs ont une affinité quatre fois plus grande pour T3 que pour T4. Les hormones thyroïdiennes jouent un grand rôle dans l'homéostasie métabolique en agissant sur les métabolismes glucidiques, lipidiques et azotés.

D'une manière générale, les hormones thyroïdiennes stimulent la lipolyse, la glycolyse et la gluconéogenèse. Elles agissent aussi particulièrement sur le métabolisme protéique, essentiellement sur le catabolisme. Par ailleurs, la T3 stimule l'action du système nerveux sympathique en potentialisant l'action des

catécholamines. Enfin, il faut noter que les hormones thyroïdiennes stimulent la calorigénèse en augmentant la consommation d'oxygène par les cellules grâce à leur action stimulatrice de la croissance et du développement mitochondrial.

Les hormones thyroïdiennes stimulent aussi l'activité et le développement musculaire en agissant sur l'expression de nombreuses protéines et enzymes nécessaires aux différents types de tissus musculaires. Cela est particulièrement perceptible au niveau du muscle cardiaque. En effet, grâce à leur action directe sur leurs récepteurs nucléaires présents dans les cardiomyocytes, les hormones thyroïdiennes ont un effet chronotrope positif, inotrope positif, dromotrope positif et lusitrope positif. On a ainsi une augmentation du débit cardiaque, facilité par la diminution de la résistance vasculaire périphérique, également induite par les hormones thyroïdiennes. Celles-ci stimulent également le système nerveux, en particulier l'activité du système nerveux central. Un autre grand domaine dans lequel les hormones thyroïdiennes ont un rôle important est le développement, la croissance et la différenciation de l'ensemble des tissus de l'organisme.

Elles agissent pendant le développement fœtal et leur rôle reste très important après la naissance pour le développement du système nerveux, des os et de nombreux autres organes [1].

L'hypothyroïdie est définie comme étant une sécrétion insuffisante d'hormones thyroïdiennes T3 et T4 par la glande thyroïde. Ce défaut de sécrétion peut être dû à une anomalie de la glande elle-même, auquel cas on qualifie l'hypothyroïdie de primitive ou périphérique, ou il peut être causé par une anomalie des structures hypothalamo-hypophysaires intervenant dans l'axe thyrotrope, situation dans laquelle on parle d'hypothyroïdie secondaire ou centrale [1].

Le grand nombre de mécanismes liés à la sécrétion d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde explique la diversité des étiologies mais surtout des symptômes de l'hypothyroïdie, évoqués par la suite.

## DIAGNOSTIC POSITIF

### A. Tableau clinique

La sémiologie de l'hypothyroïdie est fonction de sa profondeur, de son ancienneté et de son origine (périphérique ou centrale).

La sémiologie de l'hypothyroïdie comporte :

- **Un syndrome d'hypométabolisme** : asthénie physique et psycho-intellectuelle, somnolence, hypothermie, frilosité acquise, constipation acquise, bradycardie, prise de poids modeste contrastant parfois avec une perte d'appétit
- **une atteinte cutanée et des phanères** : la peau est pâle ou jaunâtre, sèche et squameuse, dépilée (axillaire, pubienne, queue des sourcils), la transpiration est diminuée, les cheveux sont secs et cassants, les lèvres peuvent être cyanosées
- **un myxœdème cutané-muqueux** : la peau est infiltrée et épaissie, en particulier au niveau
  - de la face dorsale des mains (syndrome du canal carpien) et des pieds, des paupières (le matin au réveil surtout) et de l'ensemble du visage, pouvant donner un aspect de « faciès lunaire »
  - laryngée (voix rauque), de la trompe d'Eustache (hypoacousie), de la langue (macroglossie et ronflements)
- **une atteinte neuromusculaire** :
  - un enraidissement, des crampes et myalgies
  - plus rarement : tendinites, arthralgies, neuropathies périphériques, syndrome cérébelleux
- **un retentissement endocrinien** :
  - une galactorrhée rare secondaire à une hyperprolactinémie possible en cas d'hypothyroïdie primaire profonde, avec TSH > 50 mUI/l
  - des troubles des règles (oligoménorrhée, ménorragies, anovulation)
  - des troubles de la libido

À noter qu'en cas d'hypothyroïdie fruste, les symptômes sont modestes ou absents et qu'en cas d'insuffisance thyroïdienne, il n'y a pas de myxœdème mais les symptômes d'hypométabolisme sont présents et souvent associés à d'autres signes de déficits hypophysaires (l'insuffisance thyroïdienne est rarement isolée)[4].

## B. Investigations paracliniques

Le diagnostic d'atteinte primitive de la glande thyroïde repose sur une augmentation de la thyroïdostimuline (TSH) par levée du rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes sur les cellules thyroïdiennes hypophysaires[5].

Le diagnostic d'hypothyroïdie primaire repose donc d'abord sur le dosage de la TSH. Le dosage de thyroxine libre sera fait dans un second temps, si la TSH est élevée, afin de permettre d'affiner le diagnostic[2, 6, 7] :

\* Si la T4 libre (FT4) est normale, il s'agit d'une hypothyroïdie fruste ou infra clinique ; dans ce cas, la TSH est peu élevée, le plus souvent entre 4 et 10 mUI/l.

\* Si la FT4 est basse, il s'agit d'une hypothyroïdie patente ; la TSH est alors plus élevée, supérieure à 10 mUI/l.

\* Chez la femme enceinte, il s'agit d'une hypothyroïdie si la TSH supérieure à 2,5 mUI/L au premier trimestre, 3mUI/l aux 2e et 3e trimestres. Dans le cas d'atteinte hypothalamo-hypophysaire, la FT4 est toujours basse. La TSH est, quant à elle peut être soit basse ou normale soit légèrement élevée (mais inférieure à 10–12 mUI/l).

Le diagnostic d'insuffisance thyroïdienne repose donc sur le dosage du couple FT4-TSH.

En effet, une TSH normale ou faiblement élevée (4 à 10 mUI/l) peut faire faussement conclure à une hypothyroïdie primaire fruste si la FT4 n'est pas dosée.

L'hypothyroïdie peut être associée à une anémie normocytaire et normochrome, plus rarement macrocytaire. Dans ce dernier cas, l'hypothyroïdie peut révéler une anémie de Biermer dans le cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune. Une anémie de Biermer doit être suspectée si la macrocytose ne régresse pas avec le traitement de l'hypothyroïdie.

Des troubles de la coagulation par défaut d'adhésivité plaquettaire ainsi que des anomalies des facteurs de l'hémostase peuvent également être retrouvés, résolutifs après traitement de l'hypothyroïdie.

Des anomalies ioniques et métaboliques peuvent être aussi retrouvées :

\*une hypercholestérolémie (élévation du LDL-cholestérol) est quasi constante en cas d'hypothyroïdie patente ; une hypertriglycéridémie est plus rare, par diminution de la dégradation des lipoprotéines

\*une augmentation des enzymes musculaires (CPK) par infiltration des fibres musculaires, avec parfois augmentation des ASAT et de la LDH

\*une hyponatrémie de dilution.

L'échographie thyroïdienne aide au diagnostic étiologique de l'hypothyroïdie.

La scintigraphie n'a pas d'indication en cas d'hypothyroïdie acquise de l'adulte alors qu'elle est nécessaire pour le diagnostic étiologique en cas d'hypothyroïdie congénitale.

## DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

## A. Étiologies de l'hypothyroïdie primaire

### 1-Thyroïdites auto-immunes ou thyroïdites chroniques lymphocytaires

#### a-Thyroïdite de Hashimoto

La thyroïdite de Hashimoto se caractérise par un goitre ferme et irrégulier et la présence d'anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) circulants, à des taux qui peuvent être très élevés[8,9].

Très rarement, en cas de négativité des anticorps anti-TPO, la présence d'anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg) permet d'affirmer le diagnostic.

Elle est due à une infiltration lymphocytaire du parenchyme thyroïdien secondaire à une réaction auto-immune survenant sur un terrain génétique particulier et est probablement favorisée par des facteurs environnementaux (mal connus).

Initialement euthyroïdienne et asymptomatique (TSH normale), la thyroïdite évolue au cours du temps vers l'hypothyroïdie par destruction progressive des thyrocytes (élévation progressive de la TSH). La thyroïdite peut s'associer à d'autres atteintes auto immunes personnelles ou familiales : vitiligo, diabète de type 1, insuffisance surrénalienne ou ovarienne, polyarthrite rhumatoïde, anémie de Biermer, maladie coeliaque, etc.

Au cours de l'évolution d'une thyroïdite, la croissance rapide du goitre ou d'une zone pseudonodulaire doit faire évoquer un lymphome qui ne complique toutefois que moins de 1 % des thyroïdites auto-immunes [10].

- Une échographie thyroïdienne doit être réalisée systématiquement. En effet, elle permet un bilan morphologique initial et le diagnostic de thyroïdite si les anticorps sont négatifs, ce qui est une situation rare. Elle montre un goitre globalement hypoéchogène et hétérogène ou qui contient des zones hyperplasiques pseudonodulaires hyperéchogènes. La vascularisation est hétérogène avec accentuation de la lobulation, visible par des incisures créant une rétraction du parenchyme prédominant à la face postérieure des lobes.

- La scintigraphie thyroïdienne ne doit pas être réalisée — la fixation serait hétérogène, associée souvent à des images de pseudo-nodules hyperfixants trompeuses. Cependant, elle peut être utile si la TSH est basse. Cela peut être le cas de rares épisodes de thyrotoxicoses survenant à la phase initiale de la thyroïdite d'Hashimoto. Dans ce cas, la scintigraphie permet d'éliminer une maladie de Basedow qui se traduirait par une fixation

globale et intense alors qu'en cas de thyroïdite, la fixation du radiotraceur est faible et hétérogène.

Les anticorps anti-récepteurs de la TSH sont en général négatifs.

#### b-Thyroïdite atrophique (myxœdème primaire)

La thyroïdite atrophique est aussi d'origine auto-immune mais il n'y a pas de goitre et les anticorps antithyroïdiens sont souvent moins élevés ou négatifs. Elle constitue souvent l'évolution d'une maladie de Hashimoto et survient plus tardivement volontiers après 50 ans, après la ménopause chez les femmes.

L'échographie montre une glande thyroïde de taille normale ou diminuée (selon le stade évolutif), une hypoéchogénicité diffuse (pauvreté en colloïde, infiltrats) et une hétérogénéité.

#### c-Thyroïdite auto-immune du post-partum

Elle présente les mêmes mécanismes auto-immuns avec souvent un petit goitre.

Elle se traduit par une phase de thyrotoxicose initiale transitoire (vers les 2 mois du postpartum), qui peut passer inaperçue, puis l'évolution se fait vers l'hypothyroïdie (3e au 6e mois post-partum). L'hypothyroïdie est habituellement transitoire et résolutive dans l'année, mais peut être définitive. La thyroïdite du post-partum est souvent non diagnostiquée, les symptômes qu'elle occasionne étant attribués aux conséquences de la grossesse et au manque de sommeil. Elle concerne 5 % des grossesses[6, 11].

## 2.Thyroïdites non auto-immunes

### a. Thyroïdite subaiguë de De Quervain

Il s'agit d'une inflammation du parenchyme thyroïdien qui conduit à des douleurs cervicales intenses. L'examen histologique montre une destruction des follicules thyroïdiens, ce qui explique la phase de thyrotoxicose initiale par libération dans la circulation des hormones thyroïdiennes stockées dans la colloïde, puis la survenue secondaire (environ 1 à 3 mois) d'une hypothyroïdie, transitoire le plus souvent[1, 2, 8]

### b. Thyroïdites sans anticorps

Le tableau est comparable à la thyroïdite auto-immune mais les anticorps antithyroïdiens sont négatifs.

### c. Thyroïdites iatrogènes

La physiopathologie et la clinique (thyrotoxicose puis hypothyroïdie) les rapprochent de la thyroïdite de De Quervain. Elles sont souvent «silencieuses » mais peuvent être douloureuses.

Elles sont secondaires à une réaction inflammatoire induite par des antécédents anciens de radiothérapie cervicale ou surtout la prise de certains médicaments comme :

- les interférons (hépatites virales (+++), sclérose en plaques...);
- les traitements des cancers par anti-tyrosine kinase ;
- les traitements iodés : amiodarone, produits de contraste iodés, iode radioactif.

#### d. Autres thyroïdites

La thyroïdite infectieuse (d'origine bactérienne ou parasitaire), la thyroïdite de Riedel (thyroïdite fibreuse compliquant parfois une thyroïdite d'Hashimoto) s'accompagnent inconstamment d'hypothyroïdie.

### 3. Autres causes d'hypothyroïdie

\*La carence iodée sévère est une étiologie fréquente en zone endémique : elle occasionne une hypothyroïdie sévère et profonde associée à un retentissement neurocognitif majeur (« crétinisme goitreux »).

\*Hypothyroïdie congénital

Les principales causes d'hypothyroïdies congénitales sont les dysgénésies thyroïdiennes (athyréose et thyroïde ectopique) et les hypothyroïdies « glande en place » (hypoplasie de la thyroïde ou goitre par trouble de l'hormonogénèse)[14].

Avant l'ère du dépistage, cette affection était responsable, en l'absence de traitement, d'un retard psychomoteur important et irréversible, et d'une ostéodystrophie avec retard de croissance[12]. Depuis le dépistage, les enfants sont vus à l'âge de quelques jours et la clinique de l'hypothyroïdie est alors discrète : ictère prolongé, constipation, hypotonie, pleurs rauques, difficulté à la succion, fontanelles larges (en particulier la postérieure), hypothermie [14].

\*Causes rares : amylose, hémochromatose juvénile ou post-transfusionnelle, sarcoïdose...

#### B.Étiologies de l'insuffisance thyroïdienne

Les principales étiologies de l'insuffisance thyroïdienne sont les suivantes :

\* la compression de la région hypothalamo-hypophysaire par une tumeur : adénome

hypophysaire le plus souvent, craniopharyngiome, méningiome...

\* les séquelles post-chirurgicales ou post-radiothérapie de tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire

\* les séquelles de méningite, de traumatisme crânien, d'hémorragie méningée, d'apoplexie hypophysaire, de nécrose hémorragique hypophysaire du post-partum (syndrome de Sheehan), d'hypophysite lymphocytaire (souvent dans le post-partum)

\* génétiques (rares) : déficit de facteurs de transcription impliqués dans l'ontogénèse pituitaire, parfois dans le cadre de syndromes génétiques complexes.

Le diagnostic étiologique est orienté par l'IRM, qui est à réaliser systématiquement.

En fait, l'insuffisance thyroïdienne est rarement isolée et c'est souvent devant un syndrome tumoral de la région sellaire, après traitement d'une maladie hypothalamo-hypophysaire ou devant des symptômes évocateurs d'hypopituitarisme, qu'est découverte une insuffisance thyroïdienne [10].

Les étiologies de l'hypothyroïdie sont illustrées dans le tableau I;

**TABLEAU I: étiologies des hypothyroïdies**

| SANS GOITRE  | AVEC GOITRE   |
|--|---|
| Thyroïdites lymphocytaires :<br>- atrophique<br>- post-partum  | Thyroïdites lymphocytaires :<br>-de Hashimoto<br>-du post-partum<br>Thyroïdite de Riedel<br>Thyroïdite de De Quervain |
| Iatrogènes :<br>- post-iode radioactif<br>- post-radiothérapie | Iatrogènes :<br>- antithyroïdiens et lithium<br>- surcharge iodée<br>- cytokines                                      |
| Congénitale : ectopie et athyréose                             | Congénitale : anomalie de l'hormonosynthèse   |
| Insuffisance thyroïdienne                                      | Carence en iode   |
| Syndrome de résistance à la TSH                                | Infiltration métastatique   |

### COMPLICATIONS DE L' HYPOTHYROIDIE

#### A. Complications cardiovasculaires

Il peut s'agir [15]:

- d'une atteinte fonctionnelle :

\*modification de l'activité et du métabolisme du muscle cardiaque : bradycardie sinusale, diminution de la force contractile.

\*insuffisance cardiaque et troubles du rythme ventriculaire.

- **d'une infiltration :** épanchement péricardique (bruits du cœur assourdis à l'auscultation, cardiomégalie sur la radiographie thoracique, microvoltage et troubles diffus de la repolarisation sur l'ECG) ; l'échographie cardiaque permet de confirmer le diagnostic ; l'épanchement péricardique s'accompagne d'un épanchement pleural ou péritonéal

- **d'une coronaropathie :** l'hypothyroïdie favorise l'athérome coronarien, entre autres par l'hypercholestérolémie induite (élévation du LDL-cholestérol) ; les symptômes d'insuffisance coronarienne peuvent se démasquer lors de l'institution du traitement substitutif, qui sera donc prudent chez le sujet fragilisé.

## **B. Complications neuromusculaires et neuropsychiques**

Il peut être observé :

- un état dépressif, un syndrome confusionnel ou une démence, plus fréquents chez le sujet âgé ;
- une myopathie proximale (CPK élevées)
- des apnées du sommeil

## **C. Coma myxœdémateux**

De nos jours, le coma myxœdémateux est rare. Il survient en cas d'hypothyroïdie primaire profonde (TSH > 50 mUI/l, FT4 effondrée), ancienne, volontiers en période hivernale et est favorisé par une agression (infection, chirurgie, traitement sédatif ou antidépresseur). Il se traduit par un coma calme hypotonique et hypothermique, associé à avec bradycardie, une bradypnée, une hypotension ; les réflexes ostéotendineux sont lents et décomposés ; il n'y a pas de signe de localisation neurologique. Des épisodes convulsifs sont décrits et l'EEG est non spécifique.

La ponction lombaire peut parfois montrer une hyperprotéinorachie. L'hyponatrémie (de dilution) est constante. Le pronostic est sévère.

Le coma myxœdémateux doit être différencié du syndrome de basse T3 qui survient chez les patients ayant une pathologie grave et évolutive. Ce dernier se traduit sur le plan biologique par une diminution initiale de la T3L puis, selon la gravité, vers une diminution de la T4L et de la TSH.

## **D. Complications materno-fœtales**

L'hypothyroïdie non supplémentée durant la grossesse peut occasionner une hypertension artérielle, une prééclampsie, une fausse couche, une hémorragie du post-partum.

Au premier trimestre de la grossesse, la thyroïde foetale n'est pas fonctionnelle ; le développement du système nerveux foetal est donc dépendant des hormones maternelles durant cette période. Ainsi, l'hypothyroïdie maternelle peut engendrer des troubles du développement neuro-intellectuel de l'enfant (même en cas d'hypothyroïdie maternelle fruste) ; une hypotrophie est également possible [6, 11,18].

## **TRAITEMENT**

### **A-Moyens et objectifs thérapeutiques**

Le traitement repose sur l'emploi de T4, commercialisée sous forme de lévothyroxine (L-T4) : Lévothyrox®, comprimés à 25, 50, 75, 100, 150, 175, 200 µg. Dans de rares indications, il est possible d'employer la L-Thyroxine® solution buvable (1 goutte = 5 µg) (rarement utilisée chez l'adulte) ou solution injectable (ampoule de 200 µg) — en cas de coma myxœdémateux ou d'impossibilité à avaler.

Les besoins en hormones thyroïdiennes sont en moyenne de 1 à 1,5 µg/kg par jour mais ils sont fonction de la profondeur de l'hypothyroïdie [7].

### **1. Hypothyroïdie primaire**

Le bon équilibre thérapeutique d'une hypothyroïdie primaire s'apprécie sur la TSH, seule. La valeur normale de TSH est inférieure à 4 mUI/l. Toutefois, la TSH se situe plutôt entre 0,4 et 2,5 mUI/l chez la majorité des personnes

Ainsi, les objectifs sont les suivants :

\*en situation standard et pour une parfaite euthyroïdie : TSH entre 0,5 et 2,5 mUI/l ;

\*en cas de coronaropathie non contrôlée, chez les personnes très âgées : ne pas normaliser la TSH mais la stabiliser aux alentours de 10 mUI/l, selon la tolérance ; en pratique, chez les coronariens, on traite d'abord la coronaropathie puis on normalise la TSH ;

\*chez la femme enceinte, la TSH doit être inférieure à 2,5 mUI/l.

Dans tous les cas, le surdosage chronique en lévothyroxine doit être évité du fait des risques osseux et cardiovasculaires de la thyrotoxicose.

La TSH sera contrôlée 6 à 8 semaines après le début du traitement (ou 6 à 8 semaines après avoir atteint la posologie théoriquement efficace en cas de traitement progressif). La contrôler trop tôt amènerait à des augmentations trop rapides des posologies de lévothyroxine et donc à un risque de surdosage. Une fois l'objectif de TSH obtenu, elle est contrôlée à 6 mois puis annuellement[6, 18].

## 2. Insuffisance thyroïdienne

Les modalités thérapeutiques sont identiques mais la surveillance biologique différente. La TSH ne doit pas être utilisée pour surveiller et adapter le traitement. En effet, en cas d'insuffisance thyroïdienne, la TSH est souvent effondrée lors d'une substitution correcte, ce qui peut induire en erreur. La surveillance et l'adaptation du traitement reposent donc ici seulement sur le dosage de la T4L. Pour que l'insuffisance thyroïdienne soit bien substituée, la T4L doit être dans le milieu ou dans le tiers supérieur de la normale [10, 19, 20].

### B- Situations cliniques

#### 1. Hypothyroïdie patente

Chez un patient sans antécédent coronarien ou bien de moins de 70 ans sans facteur de risque cardiovasculaire, la posologie initiale de lévothyroxine est de 1–1,5 µg/kg de poids par jour c'est-à-dire 50 à 150 µg par jour [1, 3, 7,21].

Chez un patient très âgé ou coronarien ou susceptible de l'être, la posologie initiale de lévothyroxine est de 12,5 µg par jour à 25 µg par jour ; elle est progressivement augmentée par paliers de 12,5 à 25 µg toutes les 2 à 3 semaines jusqu'à l'obtention de la dose théoriquement efficace. Le risque de démasquer une coronaropathie est d'autant plus important que l'hypothyroïdie est profonde et ancienne.

La surveillance doit donc être adaptée à la situation :

- \* prévenir le patient âgé ou le coronarien contrôlé qu'il doit consulter en cas de douleurs thoraciques ;
- \*chez le coronarien grave, faire pratiquer un ECG hebdomadaire si possible ;
- \*le coronarien récent ou non contrôlé sera hospitalisé pour surveillance clinique et électrographique quotidienne lors de l'institution du traitement[15].

Les bêtabloquants peuvent parfois être utiles associés à la lévothyroxine.

#### 2. Hypothyroïdie fruste« infra-clinique »

En 2007, l'HAS a publié des recommandations de prise en charge[4].

En dehors de la grossesse, il est recommandé de distinguer trois situations :

- \* Risque élevé de conversion en hypothyroïdie patente (TSH > 10 mUI/l et/ou présence d'anticorps anti-TPO) : le traitement est recommandé ;
- \* Risque faible de conversion en hypothyroïdie patente (TSH < 10 mUI/l et absence d'anticorps anti-TPO) : il est recommandé de surveiller la TSH à 6 mois puis tous les ans ;
- \* Risque intermédiaire de conversion en hypothyroïdie patente (TSH < 10 mUI/l mais présence d'anticorps anti-TPO, présence de signes cliniques d'hypothyroïdie, présence d'une hypercholestérolémie) : l'instauration d'un traitement peut se discuter.

En cas d'hypothyroïdie fruste, les besoins en hormones thyroïdiennes sont inférieurs et se situent entre 25 et 75 µg par jour.

Dans le cas de la grossesse, le traitement par lévothyroxine est justifié dès lors que la TSH est  $\geq 3$  mUI/l. Son objectif est de maintenir la TSH dans la limite basse de l'intervalle de confiance (< 2,5 mUI/l).

#### 3. Survenue d'une grossesse chez une femme hypothyroïdienne connue

Au cours du premier trimestre de la grossesse, les besoins en lévothyroxine augmentent d'environ 25 à 50 %. Les posologies doivent donc être augmentées dès le diagnostic de grossesse puis la TSH doit être surveillée tous les mois pour la maintenir inférieure à 2,5 mUI/l [6, 11, 18].

#### 4. Traitements intercurrents nécessitant l'augmentation de la dose de la lévothyroxine

L'utilisation de certains médicaments nécessite une augmentation des doses de lévothyroxine afin de maintenir la TSH dans les objectifs [2, 22, 23]. Trois mécanismes peuvent être en cause :

- interférences avec l'absorption intestinale de la T4 :
  - sulfate de fer (attention chez la femme enceinte) ;
  - carbonate de calcium ;
  - hydroxyde d'alumine ;
  - cholestyramine ;
- augmentation de la clairance de la T4 :
  - phénobarbital ;
  - carbamazépine ;

- rifampicine ;
- phénytoïne ;
- sertraline ;
- chloroquine ;
- augmentation de la liaison des hormones thyroïdiennes à leur protéine porteuse (TBG), qui diminue la fraction des hormones circulantes libres : traitement oestrogénique (attention lors de l'instauration ou de l'arrêt d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause).

## 5. Hypothyroïdie néonatale

La prise en charge repose sur la prescription quotidienne substitutive à vie de L-thyroxine, initialement à une posologie supérieure ou égale à 10 µg/kg par jour. La mise en route précoce du traitement (avant 12–15 jours) et à posologie adéquate (> 10 µg/kg /jour) a transformé le pronostic de cette affection : il n'y a plus de retard mental et la croissance est normale[12,14,16].

### Le dépistage de l'hypothyroïdie

Il n'y a pas lieu de réaliser un dépistage systématique de l'hypothyroïdie dans la population générale [2, 11].

### Un dépistage ciblé est indiqué en cas de situation à risque :

- \* femme âgée de plus de 60 ans ayant des antécédents thyroïdiens,
- \* présence d'anticorps antithyroïdiens,
- \* antécédents de chirurgie ou d'irradiation thyroïdienne ou cervicale,
- \* traitements à risque thyroïdien (amiodarone, lithium, interféron ou autres cytokines).

### Cas particulier de la grossesse et du post-partum « Un dépistage ciblé » est indiqué devant[6] :

- \* Antécédents d'hypothyroïdie / hyperthyroïdie ou signes de dysthyroïdie
- \* Positivité des anticorps thyroïdiens connus ou présence d'un goitre
- \* Antécédents de radiothérapie de la tête ou du cou ou d'une chirurgie antérieure de la thyroïde
- \* Âge > 30 ans
- \* Diabète de type 1 ou autres maladies auto-immunes
- \* Antécédents de perte de grossesse, de prématurité ou d'infertilité
- \* Grossesses multiples antérieures

- \* Antécédents familiaux de maladie thyroïdienne auto-immune ou de dysfonction thyroïdienne
- \* Obésité morbide (IMC ≥ 40 kg /m<sup>2</sup>)
- \* Utilisation d'amiodarone ou de lithium, ou administration récente de produit de contraste iodé
- \* La survie dans une zone endémique de carence iodée

Le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale est réalisé de manière systématique dans certains pays. Celui ci a été mis en France, de manière globale, en 1978-1979 par l'association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Ce dépistage est effectué au troisième jour de vie et il repose sur le dosage de la TSH sur quelques gouttes de sang déposées sur papier buvard après une ponction capillaire au niveau du talon. Seules les hypothyroïdies primaires sont dépistées ainsi [10,11].

## CONCLUSION

L'hypothyroïdie est la pathologie endocrinienne la plus fréquente. Les signes cliniques de l'hypothyroïdie sont nombreux, variés, non spécifiques et inconstants, il faut donc y penser et demander «facilement » le dosage de la TSH. Les autres examens demandés en seconde intention ne sont utiles qu'au diagnostic étiologique : les anticorps anti-TPO, l'échographie. Une attention particulière doit être portée à l'hypothyroïdie primaire de la femme enceinte ou de la jeune femme susceptible de l'être, ainsi qu'à celle du sujet âgé dont la prise en charge diffère de celle de l'adulte sain. La Levothyroxine est le traitement standard pour l'hypothyroïdie.

## REFERENCES

- [1]L. Chaker, A. C. Bianco, J. Jonklaas, and R. P. Peeters, "Hypothyroidism," *Lancet*, 2017 (390): 1550–1562
- [2]S. L. Barbosa, P. Rodien, F. Illouz, and V. Rohmer, "Hypothyroïdie acquise de l'adulte," in *Endocrinologie-Nutrition*, 2009: 1–7.
- [3]J. Gilbert, "Hypothyroidism," *Medicine (Baltimore)* 2017(45): 506–509
- [4]"Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge," *Has*, 2007: 4–6
- [5]S. Laboureau-Soares Barbosa, F. Boux de Casson, and V. Rohmer, "Exploration fonctionnelle de la glande thyroïde (en dehors de l'imagerie)," *EMC - Endocrinol. - Nutr*2007 (4):1–11
- [6]E. K. Alexander, E. N. Pearce, G. A. Brent, R. S. Brown, H. Chen, C. Dosiou, W. A. Grobman, P. Laurberg, J. H. Lazarus, S. J. Mandel, R. P. Peeters, and S. Sullivan, "2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum," *Thyroid*, 2017 (27): 315–389.
- [7]J. Jonklaas, A. C. Bianco, A. J. Bauer, K. D. Burman, A. R. Cappola, F. S. Celi, D. S. Cooper, B. W. Kim, R. P. Peeters, M. S. Rosenthal, and A. M. Sawka, "Guidelines for the



## DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE D'UNE HYPOTHYROÏDIE PRIMAIRE

Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement," *Thyroid*, 2014 (24): 1670–1751

[8]E. N. Pearce, A. P. Farwell, and L. E. Braverman, "Thyroiditis," *N. Engl. J. Med.*, 2003 (348): 2646–2655

[9]M. Ladsous, K. Benomar, M. Herbomez, and J. Wémeau, "Auto-immunité antithyroïdienne," 2016 (13): 1–18

[10]J. Graeppi-Dulac and J. Orgiazzi, "Thyroïdites," *EMC - Endocrinol. - Nutr.* 2015(12):1–12

[11]L. Bricaire and L. Groussin, "Pathologies thyroïdiennes et grossesse," *Rev. Med. Interne*, 2015 (36): 203–210

[12]H. Jacob and C. Peters, "Screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism: European society for paediatric endocrinology consensus guideline," *BMC Endocr. Disord.* 2015 (100): 260–263

[13]D. Carranza, G. Van Vliet, and M. Polak, "Hyperthyroïdie et hypothyroïdie du nouveau-né et de l'enfant," *EMC - Endocrinol. - Nutr.* 2006 (3): 1–11

[14]G. Van Vliet and M. Polak, "Hypothyroïdie congénitale," *Ann. Endocrinol. (Paris)* 2006 : 1–1

[15]B. Goichot and S. Vinzio, "Troubles cardiovasculaires d'origine thyroïdienne," *Endocrinologie-Nutrition*, pp. 1–5, 2007.

[16]A. Genot, "Thyroïde et grossesse," *Rev. Francoph. des Lab.*, 2010 (2010): 69–75

[17]J.-M. Kuhn, "Insuffisance hypophysaire acquise de l'adulte," *EMC - Endocrinol. - Nutr.*, 2014 (11): 1–14

[18]L. Persani and M. Bonomi, "Uncertainties in endocrine substitution therapy for central endocrine insufficiencies: Hypothyroidism," *Handb. Clin. Neurol.*, 2014 (124): 397–405

[19]I. Elizabeth A. McAninch, MD and Antonio C. Bianco, MD, PhD Rush University Medical Center, Chicago and Abstract, "The History and Future of Treatment of Hypothyroidism," *Ann Intern Med*, 2016 (164): 50–56

[20]A.-S. Balavoine, C. Bauters, C. Do Cao, F. Faivre-Defrance, F.-L. Velayoudom, and J.-L. Wemeau, "Thyroïde et médicaments," *EMC - Endocrinol. - Nutr.*, 2012 (9): 1–5

[21]I. Elwadeh, Z. Elmazouni, F. Kabbaj, H. Iraqi, M. H. Gharbi, and A. Chraïbi, "A persistent hypothyroidism," *Press. Med.*, 2012 (41): 675–677

[22]A. J. Wassner and R. S. Brown, "Congenital hypothyroidism: Recent advances," *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2015 (22): 407–412