



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie



Département de biologie

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par :

Lhadj Ahmed Aicha & Sahraoui Hayat

En vue de l'obtention du Diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : **BIOCHIMIE APPLIQUEE**

Sous le thème :

*Evaluation des Troubles Thyroïdiens chez la Femme dans
la période 2015 – 2018 (Janvier et février) dans la localité
de Mostaganem*

Soutenue publiquement le 13 /09/2018

Devant le jury :

Président	M. Bekada. A	Pr. C. Univ. Tissemsilte
Examineur	M. Dahmouni. S	MA. A Univ. Mostaganem
Co-Rapporteur	Dr. Saïm. N	DEMS Biologie Médicale
Rapporteur	M. Benakriche. B. M	Pr. Univ. Mostaganem

Thème réalisé au laboratoire El Amine de Mostaganem

Année Universitaire : 2017-2018

Remerciement

Au terme de ce travail, on tient à remercier en premier lieu à ALLAH le bon dieu, le Miséricordieux de nous avoir donné la force, Volonté, et la patience d'achever cette modeste étude.

Nous tenons à remercier vivement notre encadreur de stage Dr Benakriche.B.M pour son suivi et son écoute et pour nous avoir fait sa confiance, pour sa gentillesse et d'avoir guidé et diriger cette étude. De début Jusqu'à la mise en forme de ce document.

Un grand merci accompagné de notre profond respect et notre gratitude envers notre co-encadreur Madame Saïm, Médecin biologiste de laboratoire Al-amine pour leur gentillesse de nous avoir acceptés durant un mois au niveau de son laboratoire des analyses médicales et merci à tous les membres permanents du laboratoire qui nous ont facilité notre intégration au sein du leur équipe.

Nous tenons à exprimer notre respect aux membres du jury.

Nous commençons d'abord par Dr Bekada. A qui a accepté de consacrer du temps à examiner et juger ce travail comme président de Jury.

On remercie infiniment Dr Dahmouni.S pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de juger ce master et d'être examinateur.

Merci à tous les enseignants artisans de notre formation universitaire. Je ne saurais oublier de remercier toutes les personnes qui me sont chères, en particuliers nos parents.

Dédicace

*C'est grâce à Allah, à Lui Seul la louange, que nous avons pu finir ce travail ;
Et je tiens fermement à signaler que cette aventure nous a permis d'apprendre
énormément de connaissances.*

Comme je saisis cette occasion pour dédier cette œuvre :

*A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur
soutien et leurs prières tout au long de mes études,*

*A mes chères sœurs IMENE et ASMA pour leurs encouragements permanents,
et leur soutien moral,*

*A mes chers frères, YUCEF et ABD EL KADER pour leur appui et leur
encouragement,*

A toute ma famille, et mes amis,

A mon binôme HAYET et toute la famille SAHRAOUI.

*Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit
possible, je vous dis merci.*

*A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,
Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de
votre soutien infailible,*

Aicha

Dédicace

En premier lieu Je remercie Allah le tout puissant qui m'avait illuminé et ouvert les portes du savoir et de me donner le courage et la volonté pour bien mener ce travail.

Je dédie ce modeste travail à :

À mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Merci pour vos mots, vos encouragements et votre éducation.

À mes chères sœurs et mes frères.

À toute ma famille sans exception.

À ma binôme Aicha et toute la famille Hadj Ahmed.

À mes collègues.

À tous mes amis sans exception.

À tout le personnel du département de biologie.

À tous qu'ils ont été derrière moi, qui m'ont soutenu, et m'ont toujours aidé.

Hayat

Résumé

Actuellement, la maladie de la thyroïde fait partie des troubles hormonaux les plus couramment observés dans notre société, les formes les plus fréquentes étant l'hyperthyroïdie, l'hypothyroïdie et les nodules de la thyroïde.

Notre travail consiste à réaliser une étude bibliographique sur les pathologies thyroïdiennes et d'estimer le nombre des sujets ayant une indication d'un bilan thyroïdien. Cette étude nous permet de voir s'il existe des troubles thyroïdiens dans la population féminine et d'évaluer le bilan thyroïdien. Nous avons effectué une étude transversale portant de 960 sujets âgés entre 18 et 55 ans de l'année 2015 à 2018 (Janvier et février).

Le dosage hormonal a été effectué par une technique immuno-Enzymatique Elisa. Au totale, nous avons compté 83 de sujets malades non traité était atteinte une dysthyroïdie et inflammation de la thyroïde, nous avons vu que les femmes âgées sont les plus atteintes. Au cours de notre étude nous avons démontré que l'hypothyroïdie est la plus fréquente qui touche toutes les tranches d'âge, mais la plus touchée est celle de 36-55 ans.

ملخص

في الوقت الحالي، يعد مرض الغدة الدرقية أحد أكثر الاضطرابات الهرمونية شيوعًا في مجتمعنا، حيث يكون فرط نشاط الغدة الدرقية، وقصور الغدة الدرقية، وكذلك العقيدات الدرقية أكثر الأشكال شيوعًا.

يتكون عملنا من إجراء دراسة ببيوغرافية عن أمراض الغدة الدرقية وتقدير عدد الأشخاص الذين لديهم مؤشر على تقييم الغدة الدرقية. تسمح لنا هذه الدراسة بمعرفة ما إذا كانت هناك اضطرابات في الغدة الدرقية عند الإناث وتقييم حالة الغدة الدرقية. أجرينا دراسة مقطعية من 960 شخصًا تتراوح أعمارهم بين 18 و55 سنة من عام 2015 إلى عام 2018 (يناير وفبراير).

تم إجراء الفحص الهرموني بواسطة تقنية إليزا مناعية إنزيمية. في المجموع، قمنا بحساب 83 من المرضى غير المعالجين يعانون من خلل في الغدة الدرقية والتهاب الغدة الدرقية، ورأينا أن النساء الأكبر سنًا هن الأكثر تضررًا. لقد أظهرنا في دراستنا أن قصور الغدة الدرقية هو الأكثر شيوعًا والذي يؤثر على جميع الفئات العمرية، ولكن الأكثر تضررًا هي من 36-55 سنة.

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AGRP : Agouti related peptide

anti NIS : Anticorps anti-cotransporteur Na^+/I^-

ANAS : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AIT : Apical Iodide Transporter

ARTSH : Anticorps antirécepteur

ATA : American Thyroid Association

ATG : Anticorps antithyroglobuline

ATP : Adénosine triphosphate

BMI : Body Mass Index)

ClO_4^- : Perchlorate

CPK : Créatine-phosphokinase

DIT : Di-Iodo-Tyrosine

FT3 : Forme libre de la tri-iodothyronine

FT4 : Forme libre de la thyroxine

H_2O_2 : Eau oxygénée

HAS : Haute Autorité de Santé

HT : Hormone Thyroïdienne

I₂ : Iode organique

IgG : Immunoglobuline de type G

K^+ : Ion potassium

Kda : kilodalton

LDL : Low Density Lipoprotein

MIT : Mono-Iodo-Tyrosine

MSH : Hormone mélanostimulante

Na : Sodium

Na^+ : Ion sodium

NIS : Symporteur Sodium/Iode

O_2 : Dioxygène

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PE : Perturbateurs Endocriniens

PM3 : Poids Moléculaire

POMC : Proopiomélanocortine
PTU : Propylthio-uracile
rT3 : Reverse Tri-iodothyronin
RTSH : Récepteur de la TSH
RXR : Récepteur de l'acide rétinoïque
SCN⁻ : Thiocyanate
SEP : Sclérose En Plaques
T1 : Monoiodothyronine
T2 : Diiodothyronine
T4 : Thyroxine
T3 : Tri-iodothyronine
T3L : Tri-iodothyronine Libre
T4L : Thyroxine Libre
TBG : Thyroxin Bin-ding Globulin
TG : Thyroglobuline
TLC : Thyroïdite Lymphocytaire Chronique
TPO : Thyropéroxydase
TR : Récepteur des hormones
TRAP : Phosphatase Acide Résistante au Tartre
TRE : Elément de réponse aux hormones thyroïdiennes
TRH : Thyrotropin Releasing Hormone
TSH : Thyroid Stimulating Hormone
VIP : Vasoactive Intestinal Peptide

Liste des figures

Figure 1. Schéma de la thyroïde.....	3
Figure 2. Structure de la thyroïde.....	4
Figure 3. Structure de la L-thyroxine (T4).....	6
Figure 4. Structure de la L-triiodothyronine (T3)	6
Figure 5. Structure des hormones thyroïdiennes	7
Figure 6. Représentation schématique des étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes	9
Figure 7. Structure chimique des hormones thyroïdiennes comparée à celle de médicaments antithyroïdiens de synthèse ou à l'amiodarone.....	11
Figure 8. L'axe thyroïdienne.....	17
Figure 9. Facteurs liés aux taux de TSH	20
Figure 10. Les cibles des perturbateurs endocriniens	24
Figure 11. Nombre de patients indiqués pour un bilan thyroïdien selon les bilans annuels	51
Figure 12. Représentation graphique du nombre de population étudiée en fonction de l'âge.....	51
Figure 13. Répartition des patients avec et sans perturbation thyroïdienne.....	52
Figure 14. Répartition des sujets avec bilan normal selon l'âge.....	52
Figure 15. Répartition des sujets avec bilan perturbé selon l'âge.....	53
Figure 16. Répartition des différentes catégories de dysfonctionnement thyroïdien chez les patients non traités.....	53
Figure 17. Répartition des cas pathologiques non traités selon l'âge	54
Figure 18. Classification du type d'hypothyroïdie selon l'âge	55
Figure 19. Classification du type d'hyperthyroïdie selon l'âge	55
Figure 20. Répartition des patients sous traitement selon l'âge.....	56
Figure 21. Valeurs moyennes de TSH selon l'âge.....	57
Figure 22. Valeurs moyennes de FT3 selon l'âge.....	57
Figure 23. Valeurs moyennes de FT4 selon l'âge.....	58
Figure 24. Les valeurs moyennes des anticorps antithyroïdiens selon l'âge	58

Liste des tableaux

Tableau 1. « Normalité » des valeurs de thyroid stimulating hormone (TSH)	19
Tableau 2. Médicaments et fonction thyroïdienne.....	25
Tableau 3. Principales causes d'hypothyroïdie Tableau.....	32

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
Partie I : Etude bibliographique	
Chapitre 01 : la thyroïde	
1. Généralités	2
2. La thyroïde : qu'est-ce que c'est ?	2
2.1. La glande thyroïde	3
2.2. Présentation	3
2.3. Rôle de la thyroïde	4
2.4. Physiologie thyroïdienne.....	4
3. Hormones thyroïdiennes	5
3.1. Thyroxine	5
3.2. Triiodothyronine	6
3.3. Structure des hormones thyroïdiennes	6
3.4. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes	7
3.5. Etape de la synthèse des hormones thyroïdiennes	7
3.5.1. Captation de l'iode	7
3.5.2. Formation de la thyroglobuline	8
3.5.3. Oxydation des iodures et iodation de la thyroglobuline	8
3.5.4. Couplage	8
3.5.5. Stockage	8
3.5.6. Libération	8
3.5.7. Désiodation des MIT et des DIT et recyclage e l'iode	9
4. Rôle de l'iode	10
5. Thyroglobuline.....	10
6. Transport des hormones	12
7. Catabolisme des hormones thyroïdiennes	12
8. Mode d'action des hormones thyroïdiennes	13
8.1. Actions nucléaires de la T3	13
8.2. Effets non génomiques.....	13
8.3. Action mitochondriale des hormones thyroïdiennes.....	13
9. Effets multiples des hormones thyroïdiennes	14

9.1. Rôle dans le développement	14
9.2. Effets sur le métabolisme	14
9.3. Effet osseux.....	14
9.4. Effets cardiovasculaires	14
9.5. Effets sur le muscle squelettique.....	15
9.6. Effets sur le système nerveux.....	15
10. Régulation de la sécrétion de TSH.....	15
10.1. Récepteurs de l'acide rétinoïque	15
10.2. Leptine et axe thyroïdienne.....	15
11. Régulation de la fonction thyroïdienne	16
11.1. Système hypothalamo-hypophysaire	16
11.2. L'autorégulation thyroïdienne.....	17
11.3. L'état nutritionnel	17
11.4. Autres facteurs régulant la fonction thyroïdienne.....	17
12. Les hormones et leurs dosages.....	18
12.1. TSH (Thyroid Stimulating Hormone)	18
12.2. Indications du dosage de TSH	20
12.3. Hormones thyroïdiennes : T3 et T4 totales, T3 et T4 libres	20
12.4. Les anticorps antithyroïdiens	21
12.4.1. Anticorps antithyroperoxydase ATPO.....	21
12.4.2. Anticorps antithyroglobuline ATG	21
12.4.3. Anticorps antirécepteur de l'hormone thyroïdienne : ARTSH	22
12.4.4. Autres anticorps : anticorps antiT3 et antiT4, anticorps antiNIS.....	22
12.5. Intérêt clinique des dosages d'anticorps antithyroïdiens	22
13. Les perturbateurs endocriniens : définition et problématique.....	23
13.1. Définition	23
13.2. Mécanismes d'action	23
14. Thyroïde et médicaments	24
Chapitre 02 : Les pathologies thyroïdiennes	
I. Hypothyroïdie	26
I.1. Epidémiologie.....	26
I.2. Évolution.....	26
I.3. Déficit en hormones thyroïdiennes ou hypothyroïdie	27
I.3.1. Atteinte primitive de la glande thyroïde	27

I.3.2. Atteinte hypothalamo-hypophysaire.....	27
I.4. Signes cliniques et biologiques de l'hypothyroïdie	28
I.5. Physiopathologie de l'hypothyroïdie	28
I.6. Étiologie des hypothyroïdies	29
I.6.1. Thyroïdites auto-immunes ou thyroïdites chroniques lymphocytaires (TLC) +++.....	29
I.6.1.1. Thyroïdite de Hashimoto	29
I.6.1.2. Thyroïdite atrophique (appelée antérieurement myxœdème primaire)	30
I.6.1.3. Thyroïdite du post-partum	30
I.6.2. Thyroïdites non auto-immunes	30
I.6.2.1. Thyroïdite subaiguë de De Quervain (aussi appelée thyroïdite granulomateuse)	30
I.6.2.2. Thyroïdite du post-partum sans anticorps.....	30
I.6.2.3. Thyroïdites iatrogènes	30
I.6.2.4. Autres thyroïdites.....	30
I.6.3. Causes iatrogènes.....	30
I.6.4. Autres causes	31
I.7. Diagnostic biologique.....	32
I.8. Hypothyroïdie et grossesse	32
I.9. Traitement et prévention.....	32
II. L'hyperthyroïdie.....	33
II.1. Définition.....	33
II.2. Epidémiologie	33
II.3. Physiopathologie	34
II.4. Etiologie des hyperthyroïdies	34
II.4.1. Maladie de Basedow (ou de Graves)	34
II.4.2. Le goitre multinodulaire toxique.....	34
II.4.3. L'adénome toxique.....	35
II.5. Mécanismes physiopathologiques	35
II.5.1. Hyperthyroïdies périphériques	35
II.5.2. Hyperthyroïdies centrales.....	35
II.6. Signes cliniques de l'hyperthyroïdie	35
II.7. Examens complémentaires	36
II.7.1. Confirmation de la thyrotoxicose	36
II.7.2. Retentissement de la thyrotoxicose	36
III. Goitre et nodule thyroïdien	36

III.1. Goitres	36
III.1.1. Définition	37
III.1.2. Épidémiologie	37
III.1.3. Goitres simples.....	37
III.1.4. Examens complémentaires.....	39
III.1.4.1. Échographie	39
III.1.4.2. Examens biologiques	39
III.1.5. Goitre simple et grossesse.....	39
III.2. Nodule thyroïdien	40
III.2.1. Définition	40
III.2.2. Épidémiologie	40
III.2.3. Examens complémentaires.....	40
III.2.3.1. Examens biologiques	40
III.2.3.2. Échographie thyroïdienne et cervicale couplée à un doppler couleur	40
III.2.4. Nodule et grossesse.....	40
Partie II : Matériel et méthode	
1. Objectifs	41
2. Lieu D'étude	41
3. Population D'étude	41
4. Protocole expérimentale.....	41
4.1. Prélèvement d'échantillon.....	42
4.2. Type d'Elisa utilisé au sein du laboratoire de l'étude	41
4.3. Appareils	41
5. Dosage biologique du bilan thyroïdien	42
5.1. Dosage de la TSH	42
5.2. Dosage FT4.....	43
5.3. Dosage FT3	43
5.4. Dosage Anti TPO	44
5.5. Dosage Anti TG	44
6. Facteurs Pré analytiques.....	45
6.1. Préparation des calibrateurs	45
6.2. Préparation de l'échantillon.....	45
6.3. Préparation de la solution de lavage	46

7. Facteurs Analytiques.....	46
7.1. Les précautions qui doivent être suivies avant le dosage.....	46
7.2. Réalisation du test.....	47
7.2.1. Test TSH ELISA.....	47
7.2.2. Test FT3 FT4 ELISA.....	47
7.2.3. Anti TPO, Anti TG ELISA.....	48
7.3. Lecture du test.....	48
7.3.1. Lecture macroscopique.....	48
7.3.2. Lecture photométrique Valeurs de référence.....	50
8. Analyses statistiques.....	50

Partie III : Résultats et discussion

Résultats.....	51
Discussion.....	59

Conclusion.....	65
------------------------	-----------

Références bibliographiques

Annexes

Introduction

Le système endocrinien joue un rôle de première importance au sein de l'organisme et la glande thyroïde est l'un des éléments-clés de celui-ci. La thyroïde est située à la base du cou, c'est une glande importante, car elle synthétise et largue dans la circulation sanguine deux hormones apparentées, la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3) qui sont nécessaires au fonctionnement normal de presque tous les organes du corps. Leur production est régulée par une troisième hormone, la TSH, sécrétée par l'hypophyse, à la base du cerveau.

Ces hormones thyroïdiennes agissent sur la production de chaleur et la régulation de la température corporelle, sur la croissance, le développement physique et intellectuel, et sur l'accélération du métabolisme des organes et des tissus. On peut facilement mesurer ces hormones, ainsi que la thyroïdostimuline (TSH), à partir d'un échantillon sanguin.

La maladie de la thyroïde fait partie des troubles hormonaux les plus couramment observés dans notre société actuelle, ces désordres thyroïdiens sont relativement fréquents (deuxième maladie endocrinienne la plus répandue au monde après le diabète).

On distingue deux grands types, l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie, auxquels s'ajoutent les thyroïdites, qui sont des inflammations de la glande thyroïde.

Notre étude a pour objectif de donner une idée générale sur les pathologies de la thyroïde à travers une synthèse bibliographique, également d'étudier les dysfonctionnements thyroïdiens chez les femmes et d'évaluer le nombre des sujets qui ont une indication d'un bilan thyroïdien selon deux paramètres à savoir l'année de diagnostic et l'âge de la patiente dans la localité de Mostaganem.

Partie I

Etude bibliographique

Chapitre 01 : Physiologie de la thyroïde

1. Généralités

La thyroïde est une glande endocrine située à la base du cou agissant sur le métabolisme de la plupart des cellules de l'organisme. Bien que les goitres soient décrits depuis des temps reculés, la fonction thyroïdienne est restée longtemps mystérieuse. Au XIXe siècle, King, un chirurgien anglais, révèle que la thyroïdectomie détermine l'apparition d'un myxœdème. Depuis, les connaissances ne cessent d'évoluer avec l'isolement de la thyroxine en 1925 par Kendall puis de la tri-iodothyronine et de la thyrotropine. Le rôle primordial de l'iode comme substrat régulateur de la biosynthèse hormonale thyroïdienne est maintenant établi mais certains acteurs de la physiologie thyroïdienne restent imparfaitement identifiés [1].

La glande thyroïde est indispensable au bon fonctionnement de notre organisme, et les pathologies dont elle peut être victime sont relativement fréquentes. Actrice essentielle au sein du système endocrinien, elle assure un grand nombre de fonctions primordiales à l'équilibre du corps. Elle est pour cela placée sous le contrôle de l'hypophyse, elle-même inféodée à l'hypothalamus. L'hormone principale fabriquée par la thyroïde, la thyroxine, participe à la régulation du métabolisme du corps et intervient notamment dans les processus de croissance, dans la différenciation des tissus, ainsi que dans la régulation du développement physique et mental [2].

2. La thyroïde : qu'est-ce que c'est ?

Le système endocrinien joue un rôle de première importance au sein de l'organisme, et la glande thyroïde est un élément-clé de celui-ci. Les glandes endocrines, qui constituent le système endocrinien, ont pour mission de contrôler les fonctions de l'organisme en gérant la sécrétion des hormones. Ces substances sont libérées dans le sang et jouent le rôle de messagers chimiques. La plus importante de toutes les glandes endocrines est l'hypophyse (ou glande pituitaire), qui se situe au centre du crâne, à la base du cerveau. Elle est rattachée à l'hypothalamus, autre glande avec laquelle elle assure un rôle conjoint. L'hypophyse est fondamentale dans la mesure où c'est elle qui fait le lien entre le système nerveux d'un côté, et le système endocrinien de l'autre. Pour cela, elle produit une série d'hormones qui possèdent plusieurs missions : réguler le fonctionnement des autres glandes endocrines ainsi que la rétention d'eau au niveau des reins, déclencher les contractions utérines au moment de l'accouchement, stimuler la production de lait pour le nourrisson, contrôler la croissance (en régulant l'absorption des nutriments au niveau cellulaire) et, par la même occasion, réguler la glycémie (en association avec l'insuline). La thyroïde, située au niveau du cou, est aussi fondamentale, car elle sécrète deux hormones essentielles. Cette glande endocrine, placée sous le contrôle de l'hypophyse, est la plus volumineuse. Elle intervient sur la vitesse

de croissance et sur le métabolisme de toutes les cellules de l'organisme. Quant aux glandes parathyroïdes, elles se trouvent à l'arrière de la thyroïde, mais sont beaucoup plus petites. Elles jouent un rôle commun avec la thyroïde en produisant une hormone destinée à maintenir une calcémie adaptée. Elles collaborent donc avec la thyroïde pour éviter l'hypercalcémie. Elles peuvent toutefois être victimes de deux pathologies majeures : l'hypoparathyroïdie et l'hyperparathyroïdie [2].

2.1. La glande thyroïde

La glande thyroïde possède une anatomie particulière qu'il est important de connaître, notamment pour bien comprendre les actes de chirurgie thyroïdienne [2].

2.2. Présentation

La glande thyroïde mesure 6 cm de haut sur 6 à 8 cm de large. D'un poids de 30 g environ, elle peut prendre jusqu'à 100 g de plus en cas de goitre thyroïdien. Elle se compose de deux lobes plus ou moins verticaux, réunis par un segment horizontal, l'isthme thyroïdien. Chaque lobe se place latéralement au larynx, l'isthme se situant juste en avant. La glande thyroïde se situe en avant de la trachée (face antérieure du cou), au niveau des trois premiers anneaux trachéaux dont elle épouse la forme. Superficielle, il est possible de la palper. À la dissection, elle revêt une couleur rosée et est de consistance ferme [2].

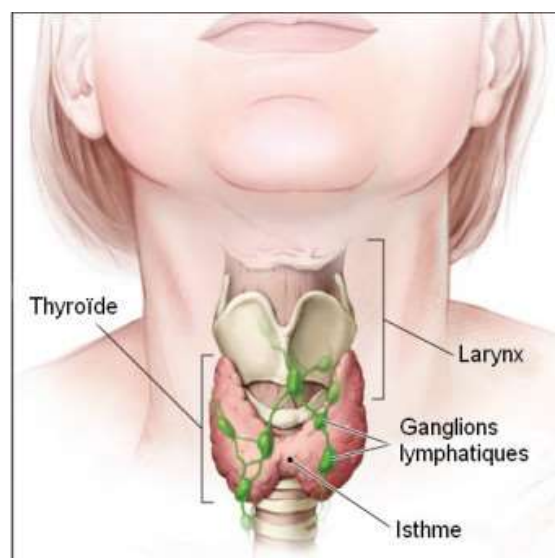


Figure 1. Schéma de la thyroïde (Source : National Cancer Institute)

L'unité fonctionnelle principale la thyroïde est le follicule thyroïdien, qui a pour rôle la production d'hormones thyroïdiennes. Il est constitué essentiellement de cellules folliculaires, mais aussi de 2 % de cellules C (cellules claires), qui produisent de la calcitonine. Toutes proches (placées derrière la thyroïde), les glandes parathyroïdes gèrent le taux de calcium dans le sang. Pour fonctionner, le

follicule capte l'iode qui est amené à passer dans l'organisme (présent en infimes quantités dans l'alimentation) et le stocke. En se couplant à la tyrosine (un acide aminé), l'iode se transforme en thyroglobuline iodée, c'est-à-dire une hormone thyroïdienne. Cette dernière est alors sécrétée par le follicule thyroïdien [2].

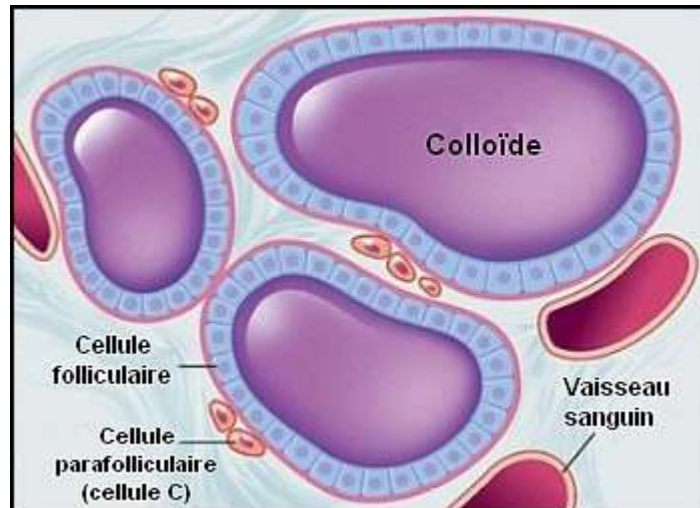


Figure 2. Structure de la thyroïde (source : quizlet.com) [3].

2.3. Rôle de la thyroïde

Actrice essentielle au sein du système endocrinien, la thyroïde assure un grand nombre de fonctions primordiales à l'équilibre du corps. Elle est pour cela placée sous le contrôle de l'hypophyse, elle-même inféodée à l'hypothalamus. La glande thyroïde produit essentiellement la thyroxine, ou tri-iodothyronine (T4), et la tri-iodothyronine (T3), qui circulent dans le sang et jouent un rôle crucial dans le fonctionnement cellulaire.

Une autre hormone, la calcitonine, est également produite en plus petite quantité par les cellules C (situées entre les vésicules thyroïdiennes). Elle participe à la régulation du métabolisme du calcium dans l'ensemble de l'organisme en diminuant le taux de calcium présent dans le sang [2].

2.4. Physiologie thyroïdienne

La thyroïde a une production endocrine double : elle sécrète la calcitonine, par ses cellules C parafolliculaires, et les hormones thyroïdiennes, par ses cellules folliculaires. La production de la thyroxine et de la tri-iodo-thyronine résulte de la mise en œuvre de multiples étapes qui comprennent le captage de l'ion iodure au pôle basal, son incorporation apicale dans un précurseur protéique stocké dans la colloïde, la thyroglobuline, l'internalisation de la thyroglobuline iodée au pôle apical, et enfin la libération des hormones thyroïdiennes par clivage protéolytique au pôle basal. De même, pour exercer

leurs actions (essentiellement des activités de contrôle de l'expression de gènes cibles dans les noyaux cellulaires), les hormones thyroïdiennes subissent de nombreuses étapes comprenant leur transport dans le plasma, leur captage transmembranaire par les cellules cibles, la désiodation de la T4 en T3, l'acheminement vers le noyau et enfin la liaison avec des récepteurs nucléaires spécifiques qui se comportent comme des facteurs transcriptionnels.

Chacune des étapes de la biosynthèse hormonale et du mode d'action constitue une possible voie de régulation de la fonction thyroïdienne. Il en résulte un équilibre finement régulé, justifié par la multiplicité et l'importance des actions physiologiques des hormones thyroïdiennes : développement (notamment osseux et nerveux) chez l'embryon, le fœtus puis l'enfant, et maintien des grandes fonctions vitales chez l'adulte [4].

3. Hormones thyroïdiennes

La thyroïde sécrète :

- la T3 ou triiodothyronine en très faible quantité
- la T4 ou thyroxine
- la calcitonine intervenant dans le métabolisme du calcium.

La production de ces hormones est régie par la thyroïdostimuline (TSH, « *thyroid-stimulating hormone* »), produite par l'hypophyse et nécessite un apport en iode. La plus grande production de la T3 est obtenue par la conversion de la T4 au niveau du foie, pour la plus grosse quantité et les intestins pour le reste. La thyroïde ne produit, elle, de la T3 directement que pour à peine 10 à 20 % [5].

3.1. Thyroxine

La thyroxine, principale hormone sécrétée par la glande thyroïde, est fondamentale pour l'organisme. Cette hormone, qui prend également le nom de T4 (ou tétra-iodothyronine), est à distinguer de la thyroxine libre (T4l ou FT4). Toutes deux sont produites par la thyroïde, sous l'influence de la TSH, elle-même sécrétée par l'hypophyse ; elles représentent près de 80 % des hormones thyroïdiennes.

La T4 est liée à une molécule de transport, la thyroglobuline, qui n'est pas instantanément exploitable ; tandis que la T4l, elle, peut immédiatement être transformée en T3 (en relâchant une molécule d'iode). La T3 est la forme active de la T4, et de 60 à 75 % de la T3 utilisée dérive de la T4. Les hormones T1 et T2 servent, elles, à fixer l'iode au niveau de la thyroïde ; elles sont elles-mêmes fabriquées par la T4 [2].

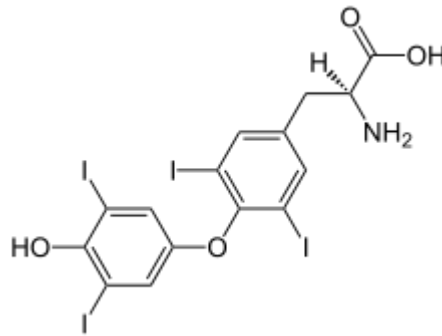


Figure 3. Structure de la L-thyroxine (T4) [6].

3.2. Triiodothyronine

La triiodothyronine ou T3 est une hormone thyroïdienne issue de la désiodation de la thyroxine. Cette hormone affecte pratiquement tous les processus physiologiques de l'organisme, y compris la croissance biologique, le développement du corps, le métabolisme, la température corporelle et le rythme cardiaque.

Les effets de la T3 sur les tissus cibles sont entre trois et cinq fois plus puissants que ceux de la T4, la triiodothyronine étant la véritable hormone thyroïdienne. Environ 90 % de l'hormone thyroïdienne est sécrétée sous forme de T4, qui est désiodée en T3 dans les cellules cibles. La demi-vie de la T3 dans le sang est de seulement 2,5 jours, à comparer à celle d'environ 6,5 jours de la T4 [7].

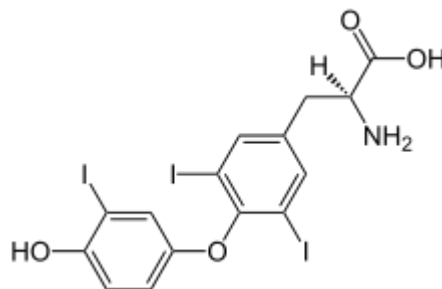


Figure 4. Structure moléculaire de la L-triiodothyronine (T3) [6].

3.3. Structure des hormones thyroïdiennes

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

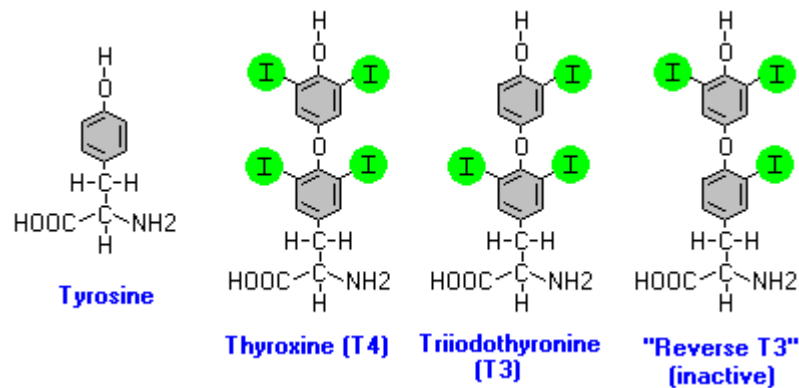


Figure 5. Structure moléculaire des hormones thyroïdiennes [8].

Follicule : Le follicule thyroïdien est l'unité fonctionnelle de production des hormones thyroïdiennes. Il est constitué d'une assise de cellules folliculaires déterminant une formation sphérique contenant la colloïde. Le pôle apical des thyrocytes est en contact avec le colloïde tandis que le pôle basolatéral est en rapport avec les capillaires [1].

3.4. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

La thyroïde produit 2 types d'hormones :

- Dans les vésicules (cellules folliculaires) : les hormones thyroïdiennes T3 et T4 (celles qui vont nous intéresser) sous l'influence de la TSH hypophysaire, elle-même sous la dépendance de la TRH hypothalamique.
- Les cellules parafolliculaires (Cellules C) sécrètent de la calcitonine, impliquée dans le métabolisme osseux par son action hypocalcémisante [9].

3.5. Etape de la synthèse des hormones thyroïdiennes

La synthèse des hormones thyroïdiennes comporte plusieurs étapes :

3.5.1. Captation de l'iode

L'iode sous forme d'iodure est capté préférentiellement par la thyroïde. Sa captation par la cellule thyroïdienne ou thyrocyte est liée au cotransport de sodium pour la traversée de la membrane basale et à l'existence de deux types de canaux anioniques pour le passage dans la colloïde. La captation d'iodure qui entraîne une clairance plasmatique d'environ 15 ml/mn est stimulée par la TSH et inhibée par des anions comme le thiocyanate, SCN^- et le perchlorate, ClO_4^- .

L'iodure est parallèlement éliminé par le rein. Sa clairance plasmatique totale résultant de sa fixation thyroïdienne et de son élimination rénale est d'environ 45 à 60 ml/mn, ce qui correspond à une demi-vie d'environ 5 heures. Ces résultats ont été obtenus avec un apport physiologique d'iodure [10].

3.5.2. Formation de la thyroglobuline

La thyroglobuline est le constituant majeur de la glande thyroïde. C'est une glycoprotéine dont le poids moléculaire est de 660 Kda. Elle est formée de 2 chaînes polypeptidiques (PM3 30K Da chacune). L'iode se fixe sur les résidus tyrosyls. Sa synthèse se fait dans les polyribosomes .sa glycosylation à lieu dans l'appareil de Golgi. Elle est ensuite transférée dans des vésicules et libérée au niveau du pôle apical par exocytose [11].

3.5.3. Oxydation des iodures et iodation de la thyroglobuline

Une fois captée par les thyrocytes, l'iode est oxydé en I₂ (iode organique) grâce à la thyropéroxydase en présence de l'H₂O₂ {eau oxygénée}. L'iode sera fixé sur les radicaux tyrosyls de la thyroglobuline du colloïde. Ceci aboutit à la formation du mono-iodo-tyrosine MIT. La fixation d'un autre atome d'I₂ donne le di-iodo-tyrosine DIT. La TSH accélère la vitesse d'organification de I 'iode. L'iodation peut être bloquée par les antithyroïdiens de synthèse comme le propylthiouracile et le carbimazole [11].

3.5.4. Couplage

Un résidu de monoiodotyrosine et un résidu de diiodotyrosine se combinent pour former la triiodothyronine, T₃, et deux résidus de diiodotyrosine pour former la tétraiodothyronine ou thyroxine, T₄. T₃ et T₄ sont fixées à la thyroglobuline. En cas de déficience en iode il y a augmentation relative de la synthèse de T₃ par rapport à T₄ [10].

3.5.5. Stockage

L'ensemble thyroglobuline avec ses molécules T₃, T₄, MIT et DIT, est stocké dans la colloïde [10].

3.5.6. Libération

Après son passage par microendocytose de la colloïde dans la cellule épithéliale, la thyroglobuline est hydrolysée par des enzymes protéolytiques libérant ainsi les hormones thyroïdiennes T₃ et T₄ qui sont ensuite sécrétées dans le plasma. La DIT et la MIT, ainsi libérées par hydrolyse de la thyroglobuline sont en grande partie désiodées dans la cellule épithéliale et l'iode récupéré pour une nouvelle synthèse hormonale. Une partie de la T₃ libérée par les thyrocytes provient de la transformation de T₄ en T₃ sous l'influence de la 5'-désiodase.

Ces étapes, notamment la libération, sont activées par la TSH dont la sécrétion est freinée par les hormones thyroïdiennes [10].

3.5.7. Désiodation des MIT et des DIT et recyclage de l'iodure :

Les MIT et les DIT sont désiodés grâce à l'iodotyrosine déshydrogénase. L'iode est capté activement par une pompe et rejoint les iodures nouvellement absorbés.

Les thyroglobulines contiennent suffisamment de T3 et de T4 pour assurer un état euthyroïdien sans nouvelle synthèse d'hormones pendant environ 2 mois [11].

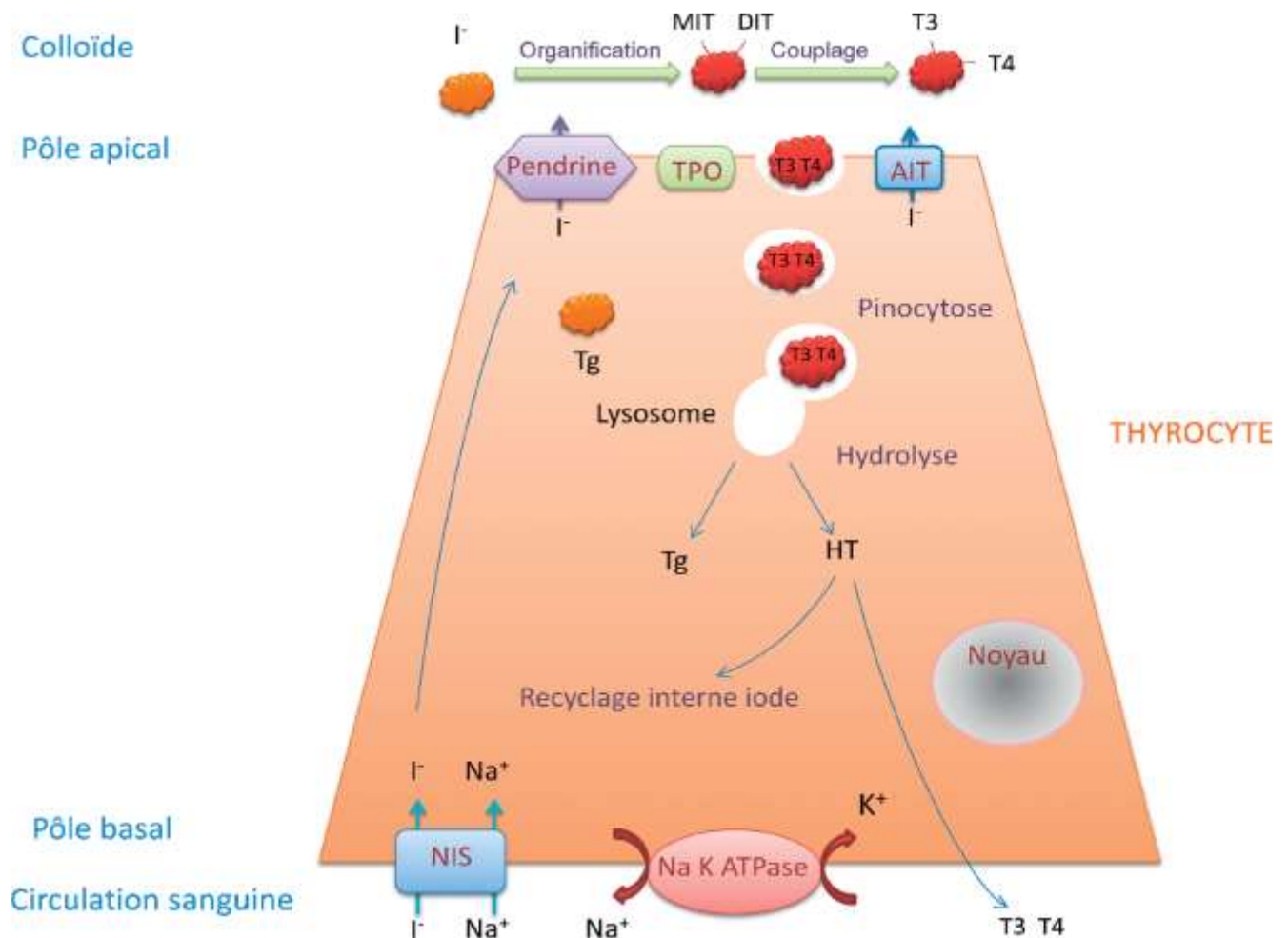


Figure 6. Représentation schématique des étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes [1].

La cellule folliculaire capte les ions iodure par l'intermédiaire du NIS sous l'effet d'un gradient sodique généré par la Na⁺/K⁺-ATPase. Ces ions sont ensuite transportés du milieu intracellulaire vers le colloïde par la pendrine et l'AIT notamment. Les ions iodure sont oxydés en iode libre, incorporés à la thyroglobuline grâce à la TPO et au système générateur d'H₂O₂. L'iodation de résidus tyrosine et le couplage des MIT et DIT permet la formation des HT. Celles-ci sont stockées dans la thyroglobuline qui est internalisée par pinocytose. La fusion d'une vésicule et d'un lysosome permet la libération des HT par clivage protéolytique de la thyroglobuline. Les HT peuvent ensuite être déversées dans la circulation

générale tandis que la désiodation des MIT et DIT permet le recyclage interne de l'iode. AIT : Apical Iodide Transporter, MIT : mono-iodotyrosine, DIT : di-iodotyrosine HT : hormones thyroïdiennes [1].

4. Rôle de l'iode

L'iode est indispensable à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, ses besoins sont évalués entre 100 et 150 mg par jour chez l'adulte et jusqu'à 300 mg par jour chez la femme enceinte. C'est un oligoélément rare dont les réserves sont faibles dans l'organisme [1].

Pour mémoire, c'est le nombre de molécules d'iode contenues dans chacune des hormones thyroïdiennes qui confère à ces dernières leur nom : T3 ou tri-iodothyronine contient trois molécules d'iode, T4 ou tétraiodothyronine (thyroxine) en renferme quatre (figure 7) [12].

L'iode ne peut être fourni à l'homme que par un apport extérieur que l'on trouve essentiellement dans l'alimentation (et à un moindre degré dans l'air). Les aliments les plus riches en iode proviennent du milieu marin (algues, mollusques, crustacés, poissons d'origine marine) [12].

Dans les pays industrialisés, le lait, les œufs et les produits laitiers constituent la première source d'apport, notamment chez les enfants, de même que le sel enrichi en iode. De nombreux programmes de santé publique ont d'ailleurs fait du sel le principal vecteur d'apport iodé pour éradiquer les carences. [12]

L'iode subit également un recyclage interne par la protéolyse de la thyroglobuline [1].

5. Thyroglobuline

C'est une grosse molécule iodée, à l'intérieur de laquelle se fait le processus de constitution des hormones thyroïdiennes elle est sécrétée dans le sang en petite quantité.

Son augmentation signe :

- ✓ Soit une augmentation de volume du corps thyroïde (goitre ou nodule, qu'ils soient ou non cancéreux)
- ✓ Soit une augmentation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

Inversement, sa diminution signe une absence de thyroïde ou le freinage de la Tg par une prise exogène d'hormones thyroïdiennes (thyrotoxicose factice) [13].

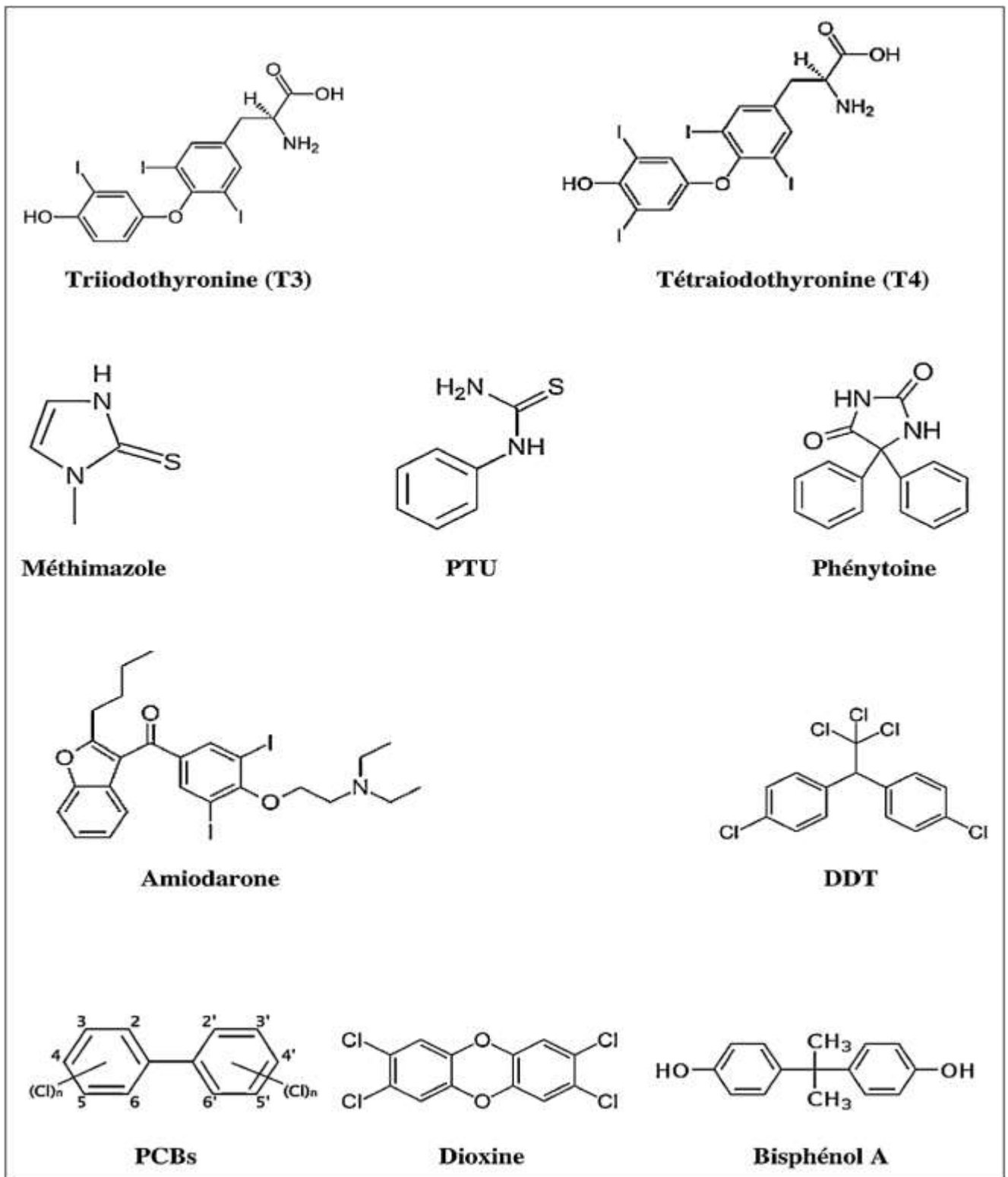


Figure 7. Structure chimique des hormones thyroïdiennes comparée à celle de médicaments antithyroïdiens de synthèse ou à l'amiodarone dont on connaît les effets thyroïdiens, ainsi que celle de PT présentant une analogie de structure suffisante pour permettre la liaison aux protéines porteuses type transthyréline voire même aux récepteurs aux hormones thyroïdiennes [12].

6. Transport des hormones

Pour toutes les hormones, il existe dans le sang périphérique un système de transport de l'hormone active, laquelle ne sera libérée qu'au contact de la cellule où elle doit agir. Les protéines qui lient les hormones thyroïdiennes pour les transporter sont l'albumine et la préalbumine, qui ont une grande capacité de liaison mais une affinité faible, mais surtout la Thyroxin Bin-ding Globulin (TBG) qui elle a une très forte affinité pour la T4 et la T3. Ce système de liaison explique qu'on puisse doser soit la T4 totale, qui comprend la T4 liée plus la fraction restée libre dans la circulation, soit la seule fraction libre (T4 libre ou T4L), cette dernière est quantitativement beaucoup plus faible, puisqu'elle ne représente que 0.03% de la T4 totale. Elle sera donc plus difficile à doser mais elle ne sera pas modifiée par les circonstances augmentant ou diminuant la protéine de liaison de la T4 (TBG). En pratique, la circonstance la plus fréquente est une augmentation de TBG sous l'effet des œstrogènes (grossesse ou pilule contraceptive) [13].

7. Catabolisme des hormones thyroïdiennes

La voie principale de dégradation de la T4 est la monodésiodation, les hormones thyroïdiennes restantes sont catabolisées par des mécanismes hépatiques de glucurono- et sulfoconjugaison mais aussi par désamination, décarboxylation et clivage du pont éther. La voie des thyronamines est une autre voie de métabolisation des hormones thyroïdiennes, celles-ci perdant leur chaîne latérale deviennent des neuromédiateurs d'action rapide à effet tonocardiaque [1].

Le catabolisme des hormones thyroïdiennes se fait essentiellement par désiodation au niveau des tissus périphériques, du foie, des reins et de la thyroïde. Au cours de cette désiodation, T4 est convertie en T3 (et rT3, inactive) par l'enzyme appelée monodéiodase. Donc, pour résumer:

- T3L est la véritable hormone active :

- ✓ 4/5 proviennent de la désiodation
- ✓ 1/5 proviennent directement de la thyroïde

- T4L est la prohormone (ou 'stock circulant')

Tout facteur jouant sur la désiodation provoque une dissociation biologique des taux de T4L et T3L. En pratique, retenir que la désiodation est inhibée par les β -bloquants, la Cordarone®, le PTU et les corticoïdes [9].

8. Mode d'action des hormones thyroïdiennes

8.1. Actions nucléaires de la T3

Les hormones thyroïdiennes exercent leurs actions via des récepteurs nucléaires spécifiques (TR). Ils sont codés par deux gènes : un pour le récepteur α (gène TR α) sur le chromosome 17 et un pour le récepteur β sur le chromosome 3 qui produisent par épissage alternatif plusieurs isoformes. TR β 2 est présent dans le cerveau tandis que TR α 1, TR α 2 et TR β 1 sont ubiquitaires. TR α 2 ne possède pas de site de liaison pour la T3. Le TR possède plusieurs domaines fonctionnels : un domaine C formé en doigts de zinc permettant l'interaction à l'ADN, un site de liaison E des hormones thyroïdiennes, un domaine A/B de régulation transcriptionnelle et enfin le domaine D, charnière. Activés par les hormones thyroïdiennes, les TR se lient à l'ADN sous la forme d'homo ou d'hétérodimères (participation du récepteur de l'acide rétinoïque) en reconnaissant des séquences nucléotidiques particulières dénommées éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes (TRE). L'expression des gènes cibles est ainsi modulée positivement ou négativement. Conjointement les cofacteurs nucléaires forment des complexes avec les TR et prennent un rôle coactivateur ou corépresseur. En pathologie, des mutations hétérozygotes de TR β sont mises en évidence dans 85 % des cas de résistance aux hormones thyroïdiennes. Cette affection autosomique dominante se manifeste cliniquement par un goitre avec un aspect d'euthyroïdie bien que biologiquement les taux de T4 et T3 libres soient accrus. Témoignant de la résistance, le taux de TSH est normal ou à peine augmenté. L'anomalie de TR β muté est responsable d'une perte de fonction du récepteur sauvage (mécanisme de dominance négative) altérant les sites de liaison à la T3 ou d'interaction avec les cofacteurs nucléaires [1].

8.2. Effets non génomiques

Les hormones thyroïdiennes ont aussi des effets non génomiques rapides et complémentaires des précédents par la modification de canaux ioniques ou récepteurs membranaires [1].

8.3. Action mitochondriale des hormones thyroïdiennes

Des isoformes tronquées du récepteur aux hormones thyroïdiennes ont été identifiées dans la mitochondrie et sont susceptibles d'induire par leur liaison à l'ADN l'expression de protéines impliquées dans la chaîne respiratoire mitochondriale [1].

9. Effets multiples des hormones thyroïdiennes

9.1. Rôle dans le développement

Les cellules folliculaires thyroïdiennes fœtales acquièrent la capacité à concentrer l'iode et à synthétiser des hormones thyroïdiennes dès la 11^e semaine de gestation. Préalablement, les besoins hormonaux du fœtus, notamment pour l'ontogenèse cérébrale, sont assurés par la production maternelle et le transport transplacentaire. Les hormones thyroïdiennes sont impliquées dans la croissance et la maturation fœtales [1].

9.2. Effets sur le métabolisme

Les hormones thyroïdiennes augmentent la consommation d'O₂ de tous les tissus métaboliquement actifs et développent ainsi une action calorigénique. Le métabolisme lipidique est modifié avec une diminution du LDL (Low Density Lipoprotein) cholestérol et du cholestérol total par augmentation de leur dégradation. Par ailleurs, la lipolyse est stimulée, entraînant une augmentation du taux d'acides gras libres. Elles ont un rôle hyperglycémiant par augmentation de l'absorption intestinale des glucides et de la production hépatique de glucose par modulation de la glycogénogenèse et glycogénolyse. Sur le plan protidique, on observe à la fois une stimulation de la synthèse et du catabolisme des protéines dont la résultante est une balance azotée négative en cas d'hyperthyroïdie [1].

9.3. Effet osseux

Les hormones thyroïdiennes favorisent la croissance osseuse, notamment en potentialisant les effets de l'hormone de croissance. Elles sont aussi nécessaires à la maturation osseuse. Ainsi l'hypothyroïdie chez l'enfant se manifeste par un ralentissement de la croissance, un retard de l'ossification enchondrale et une densification osseuse. Chez l'adulte, l'excès d'hormones thyroïdiennes est responsable d'une augmentation de la résorption osseuse, l'importance du retentissement osseux apparaissant plus en rapport avec la durée d'évolution de l'hyperthyroïdie que son intensité [1].

9.4. Effets cardiovasculaires

Ils comprennent une accélération de la fréquence cardiaque (effet chronotrope), une augmentation de sa contractilité (effet inotrope), de la vitesse de conduction (effet dromotrope) et une accélération de la relaxation ventriculaire (effet lusitrope). Il en résulte une augmentation du débit cardiaque. S'y ajoutent des effets périphériques sous forme d'une diminution des résistances vasculaires par relâchement des muscles lisses [1].

9.5. Effets sur le muscle squelettique

Une amyotrophie liée au catabolisme protidique peut être constatée dans des états d'hyperthyroïdie sévère [1].

9.6. Effets sur le système nerveux

Les périodes fœtales et néonatales sont des périodes critiques pour le développement du système nerveux central durant lesquelles une concentration appropriée d'hormones thyroïdiennes est essentielle pour la maturation, la mise en place de connexions neuronales et la myélinisation. Un déficit hormonal durant cette étape cause des dommages sérieux à l'organisation structurale cérébrale qui ne pourront pas être corrigés par la suite par une hormonothérapie substitutive [1].

10. Régulation de la sécrétion de TSH

10.1. Récepteurs de l'acide rétinoïque

Les récepteurs des hormones thyroïdiennes se fixent sur les séquences régulatrices des gènes dont ils contrôlent l'expression sous forme de dimères, soit d'homodimères soit d'hétérodimères en association avec le récepteur de l'acide rétinoïque RXR. En particulier, le rétrocontrôle négatif de la sécrétion de TSH par les hormones thyroïdiennes est dépendant de ces récepteurs. Ceci a été démontré chez les souris déficientes en récepteur RXR γ qui ont un phénotype de résistance centrale aux hormones thyroïdiennes. Il existe enfin des arguments pour un effet direct de l'acide rétinoïque sur la sécrétion de TSH, indépendant des récepteurs des hormones thyroïdiennes. Les dérivés de l'acide rétinoïque sont utilisés en oncohématologie et depuis peu en oncodermatologie. Des cas d'hypothyroïdie centrale ont été décrits lors des traitements par bexarotène. Cette hypothyroïdie est parfois favorisée par une maladie thyroïdienne préexistente, mais pas toujours. La survenue d'une asthénie intense chez un patient traité par dérivés de l'acide rétinoïque doit donc conduire à un dosage de T4I [14].

10.2. Leptine et axe thyroïdienne

L'impact des hormones thyroïdiennes sur le tissu adipeux a logiquement conduit à quelques études sur les modifications éventuelles des concentrations de leptine en fonction du statut eu-, hyper- ou hypothyroïdien. Des résultats variables, parfois discordants, ont été trouvés. En particulier, les anomalies notées en hyperthyroïdie ou en hypothyroïdie ne sont pas toujours corrigées par la restauration de l'euthyroïdie. En revanche, l'implication de la leptine dans la régulation de sécrétion de TSH a été bien documentée. Tout d'abord on note un synchronisme (imparfait) entre les pics de leptine et ceux de TSH. Ensuite, on a pu montrer que les altérations de la sécrétion de la TSH en état de jeûne disparaissent lors

de l'injection de leptine, et ceci indépendamment de la concentration en T4 et en T3. Enfin, on a pu montrer chez le rongeur, un effet direct de la leptine sur les neurones sécrétant la TRH (thyrostimulin releasing hormone), mais aussi indirectement en régulant la libération de POMC (proopiomélanocortine) et d' α MSH (hormone mélanostimulante) qui stimule également la libération de TRH, tandis que l'AGRP (agouti related peptide) diminue la libération de TRH [14].

11. Régulation de la fonction thyroïdienne

11.1. Système hypothalamo-hypophysaire

La régulation de la fonction thyroïdienne est sous la dépendance de l'hypothalamus et de l'hypophyse. Le premier secrète la TRH (thyrotropin relising hormon) qui active la sécrétion par l'hypophyse de la TSH (thyrotropin stimulating hormon) qui elle-même stimule la synthèse et la libération de T3 et T4 par la thyroïde. Par effet rétroactif, T3 et T4 inhibent la production de TSH. La TSH régit tous les processus qui conduisent de l'iode aux hormones thyroïdiennes :

- ✓ Favorise la captation de l'iode par le thyrocyte.
- ✓ Stimule l'iodation de la thyroglobuline.
- ✓ Endocytose hydrolyse de la thyroglobuline et sécrétion des hormones thyroïdiennes.
- ✓ Synthèse de la thyroglobuline de la pompe à iodure et de la thyroperoxydase.

La TSH agit également comme un facteur de croissance pour la thyroïde. Sa sécrétion est soumise à deux rythmes:

- un rythme nyctéméral qui comporte un maximum vers 23 heures et un minimum vers 11 heures
- un rythme circannuel caractérisé par un maximum printanier et un minimum automnal [11].

La régulation de la synthèse hormonale s'effectue par un rétrocontrôle négatif au niveau hypophysaire et hypothalamique.

- L'excès de T3 freine la synthèse et la libération de TSH et de TRH
- L'insuffisance en T3 entraîne une production accrue de TSH et de TRH [9].

Lors d'une augmentation de la concentration des hormones thyroïdiennes en périphérie, la synthèse de TRH et de TSH est inhibée par rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse, afin de diminuer la production d'hormones thyroïdiennes [15].

11.2. L'autorégulation thyroïdienne

L'autorégulation thyroïdienne correspond à des mécanismes transitoires permettant :

- un blocage de l'iodation et de la sécrétion en cas d'excès d'iode (effet Wolff-Chaikoff)
- une plus grande sensibilité des thyrocytes à l'action de la TSH en cas de carence en iode.
- Enfin, la captation d'iode est d'autant plus forte et plus prolongée que la glande est pauvre en iode et inversement [16].

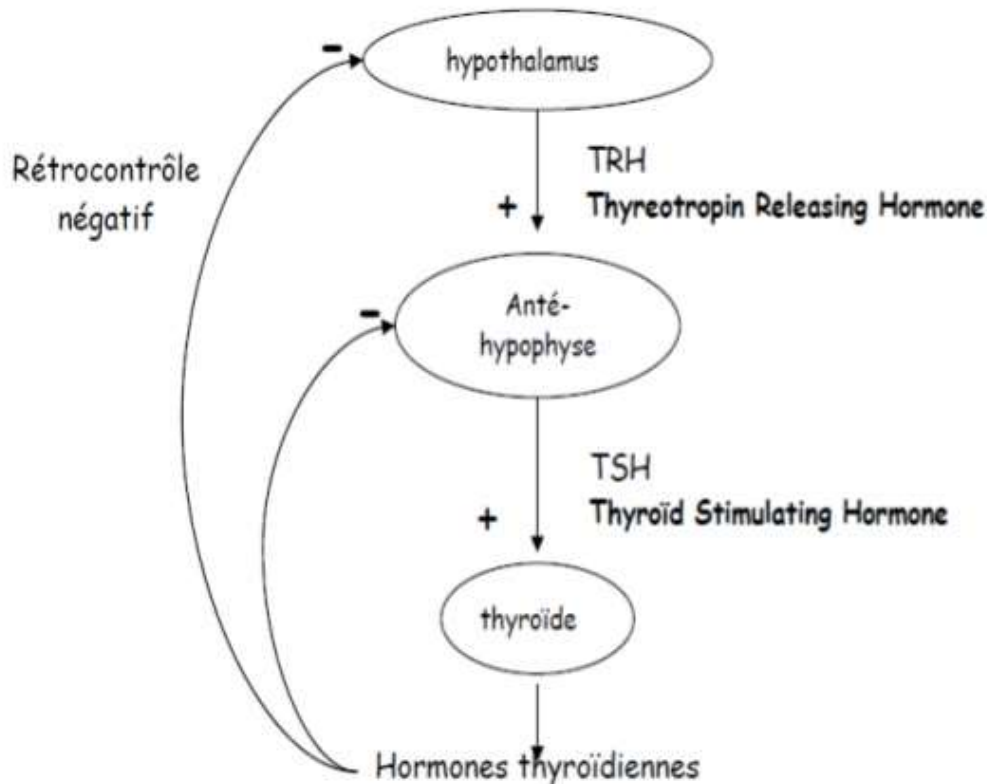


Figure 4 : L'axe thyroïdienne

Figure 8. L'axe thyroïdienne [16].

11.3. L'état nutritionnel

L'état nutritionnel conditionne le niveau de désiodation périphérique. En cas de jeûne, de dénutrition ou d'hypercatabolisme, la 5' désiodase est inhibée avec diminution des taux sanguins de T3 et augmentation de ceux de T3 reverse [16].

11.4. Autres facteurs régulant la fonction thyroïdienne

La somatostatine est susceptible de réduire la sécrétion de TSH. La dopamine agit de manière plus complexe en réprimant elle aussi la sécrétion de TSH mais en stimulant au niveau hypothalamique la

sécrétion de TRH et de somatostatine, d'où l'aspect d'insuffisance thyroïdienne observé lors de traitements aigus par dopamine. Une inhibition de production de TSH est constatée lors de traitements par glucocorticoïdes ou de syndrome de Cushing.

Cela explique la baisse de la TSH dans certaines situations de stress tels l'anorexie mentale, les maladies générales et les troubles psychiatriques. Le VIP (Vasoactive Intestinal Peptide), la sérotonine, la vasopressine, la cholecystokinine et certaines cytokines sont aussi capables d'influencer la sécrétion de TSH. M [17].

12. Les hormones et leurs dosages

Les dosages actuels possèdent de très bonnes sensibilités et spécificités, grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux et à l'amélioration des signaux de détection. Les traditionnels dosages compétitifs radioactifs sont remplacés par des dosages immunométriques automatisés, utilisant des traceurs enzymatiques ou luminescents [17].

De préférence, les dosages sont réalisés sur sérum. Les hormones thyroïdiennes présentent une bonne stabilité. Il est possible de garder les sérums prélevés quelques jours à 4 °C et quelques mois à -20 °C, et ainsi de réaliser des explorations complémentaires de deuxième intention [17].

12.1. TSH (Thyroid Stimulating Hormone)

L'hormone thyroïdienne est produite par les cellules thyroïdiques de l'antéhypophyse. Celles-ci sont extrêmement sensibles au rétrocontrôle par les hormones thyroïdiennes, au point que les taux de TSH sont corrélés avec ceux de T4 (thyroxine) circulante selon une courbe exponentielle : une réduction de moitié de la T4 libre multiplie par 100 la concentration de TSH [17].

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

1. T4 libre et TSH représentent le même paramètre. De ce fait, le dosage conjoint de T4 libre et de TSH est ordinairement redondant [17].

2. la TSH est beaucoup plus informative que la T4 libre : une imprégnation légèrement insuffisante par les hormones thyroïdiennes est déjà détectée par une augmentation de la TSH, alors que le taux de T4 libre se situe encore dans les limites de la normale (hypothyroïdie fruste ou subclinique). De même, les situations d'imprégnation discrètement excessive par l'hormone thyroïdienne se démasquent précocement par la baisse isolée de TSH [17].

Le dosage de la TSH, très sensible et spécifique, occupe une place centrale dans la détection des dysfonctions thyroïdiennes. La mesure de la TSH constitue ordinairement le paramètre à demander en première intention lors de toute évaluation de l'état thyroïdien. Son utilisation exclusive présuppose d'une part l'intégrité des productions antéhypophysaires, d'autre part l'état d'équilibre, car l'adaptation de la TSH à une modification du taux de T4 nécessite plusieurs semaines (sujets ambulatoires). Les concentrations de TSH varient au cours du nyctémère, subissent notamment un pic nocturne après l'endormissement. Cependant les valeurs sont relativement stables entre 8 et 17 heures, ce qui correspond aux horaires habituels des consultations et des prélèvements sanguins. Les dosages de TSH s'avèrent sensibles aux interférences par anticorps hétérophiles (parmi lesquels le facteur rhumatoïde) mais ces situations apparaissent rares [17].

Les valeurs de référence admises en Europe, toutes techniques confondues, sont de 0,4 à 4 mUI/L pour les sujets ambulatoires. Des études cliniques récentes ont montré la variabilité de la norme supérieure de ce dosage, influencée par de nombreux paramètres comme l'index de masse corporelle (BMI : Body Mass Index), la présence d'anticorps antithyroperoxydase, le diabète, l'hypertension artérielle, les taux sanguins des lipides, d'autres marqueurs du risque cardiovasculaire, etc. Pour les patients hospitalisés, l'état d'équilibre de l'axe hypothalamo-hypophysaire peut être modifié. De ce fait, les valeurs normales de TSH sont plus larges, comprises entre 0,05 et 10 mUI/L [17].

Chez la femme enceinte, au premier trimestre de grossesse, le taux de TSH est plus bas, compris entre 0,4 et 2,5 mUI/L. Une diminution transitoire du taux de TSH s'observe chez environ 18 % des femmes enceintes sans auto-immunité thyroïdienne connue, ayant un apport iodé suffisant. Les taux de TSH peuvent même devenir indétectables. Ce phénomène s'atténue au cours du deuxième trimestre, n'atteint plus que 5 % des femmes [17].

« Normalité » des valeurs de *thyroid stimulating hormone* (TSH)
(d'après [11]).

TSH > 2 mUI/l	Augmentation du risque d'hypothyroïdie à 20 ans Augmentation de la fréquence des anticorps antithyroïdiens
TSH > 4 mUI/l	Augmentation du risque de maladie cardiovasculaire
TSH de 2 à 4 mUI/l	Amélioration des hypercholestérolémies sous LT ₄
TSH de 0,2 à 5,5 mUI/l	Diminution du bien-être sous lévothyroxine + T ₃

Tableau 1. « Normalité » des valeurs de *thyroid stimulating hormone* (TSH) [18].

12.2. Indications du dosage de TSH

1. Ce dosage seul est suffisant pour affirmer l'euthyroïdie pour :

- goitre simple
- nodule thyroïdien
- adaptation du traitement par la L- T4 des hypothyroïdies protothyroïdiennes [17].

2. Il permet de dépister les dysfonctions thyroïdiennes :

- chez le nouveau-né
- lors de la prise d'amiodarone, carbonate de lithium, interféron
- chez les patients hospitalisés
- après irathérapie
- chez les patients porteurs d'anticorps antithyroïdiens.

3. Dosage recommandé (ATA) tous les 5 ans à partir de 35 ans, et plus fréquemment chez les sujets à risque de dysfonction thyroïdienne [17].

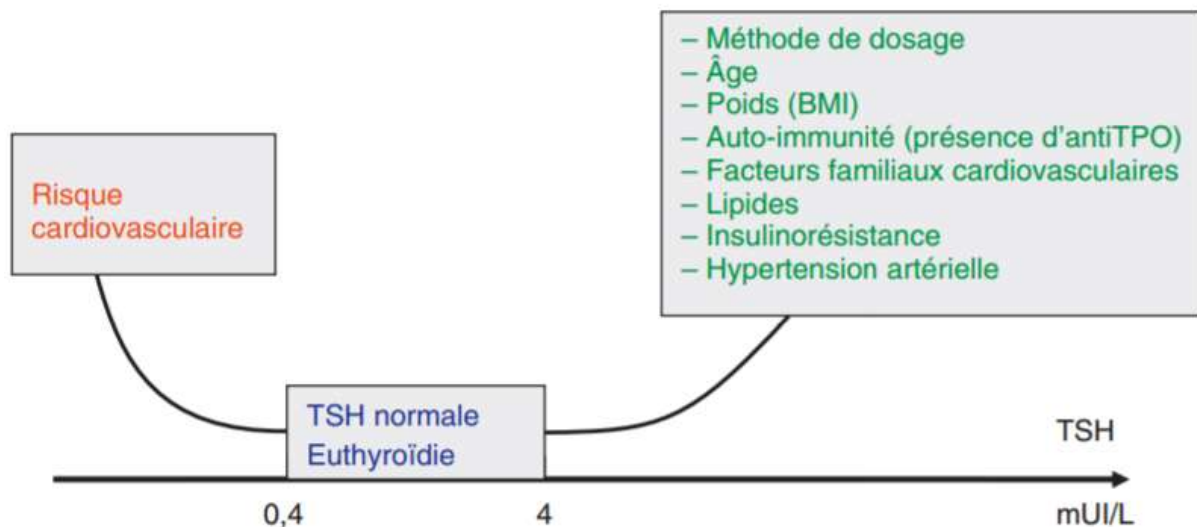


Figure 9. Facteurs liés aux taux de TSH [17].

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

La thyroxine est produite en totalité par la glande thyroïde. Sa concentration est un excellent reflet de la production thyroïdienne. La T4 circule dans le sang sous formes libre (0,02 %) et liée aux protéines vectrices (albumine, transthyréline et TBG). La tri-iodothyronine est l'hormone la plus active. La majorité de la T3 circulante (80 %) provient de la désiodation de la T4 au niveau des tissus périphériques (foie, rein, muscle, cerveau, etc.). T3 et T3 libres constituent d'abord un reflet de la

production périphérique, et leur valeur diagnostique dans l'évaluation de la sécrétion thyroïdienne est limitée [17].

Les dosages des formes libres ont supplanté ceux des hormones totales trop tributaires des concentrations, et de l'affinité des protéines de transport (modifiés par la grossesse, les traitements oestrogéniques, l'insuffisance rénale). Ces dosages sont actuellement automatisés. Mais des problèmes méthodologiques persistent, notamment chez les femmes enceintes et les insuffisants rénaux. Pour une bonne interprétation, des normes spécifiques à chaque dosage doivent être fournies correspondant aux valeurs à la naissance, pendant la grossesse, et chez les sujets âgés [17].

12.4. Les anticorps antithyroïdiens

Les principaux antigènes thyroïdiens sont constitués par la thyroperoxydase, enzyme clé de la synthèse des hormones thyroïdiennes, la thyroglobuline, le récepteur de la TSH (RTSH), et le symporteur sodium-iodure. Ils sont susceptibles d'induire, lors de maladies auto-immunes thyroïdiennes, la formation d'autoanticorps d'affinité et concentrations élevées [17].

12.4.1. Anticorps antithyroperoxydase ATPO

Ce sont généralement des immunoglobulines de type G (IgG) dont les taux sont corrélés à l'abondance de l'infiltrat lymphocytaire thyroïdien. Ils sont retrouvés dans les maladies de Hashimoto à des titres très élevés mais aussi dans les autres thyropathies auto-immunes (maladie de Basedow, thyroïdite atrophique, thyroïdite du postpartum, thyroïdite auto-immune asymptomatique, etc.). Les dosages actuels sont très sensibles et spécifiques. La concordance entre les trousse est bonne (> 90 %), bien que des problèmes de standardisation persistent. La prévalence des ATPO dans la population générale sans dysfonction thyroïdienne est de 12 % [17].

12.4.2. Anticorps antithyroglobuline ATG

L'immunisation se fait le plus souvent conjointement contre la TPO et la TG. Les ATPO apparaissent plus vite et/ou sont mieux détectés que les ATG. Donc dans l'évaluation de l'auto-immunité thyroïdienne, la recherche des ATG ne doit pas être systématique en première intention. Elle ne sera réalisée qu'en cas de forte suspicion clinique et/ou échographique et devant un résultat d'ATPO négatif. Seulement 3 % de la population présentent des ATG sans ATPO détectables (étude américaine NHANES III) [17].

12.4.3. Anticorps antirécepteur de l'hormone thyroïdienne : ARTSH

Ils se lient aux récepteurs de la TSH présents à la surface des thyrocytes. La majorité de ces anticorps se comportent comme des anticorps stimulants et constituent un marqueur diagnostique et pronostique de la maladie de Basedow. Dans de rares situations, ils développent une activité bloquante responsable d'hypothyroïdie avec hypotrophie de la glande. Les anticorps antirécepteur de TSH ont été longtemps détectés par des techniques d'inhibition de liaison de la TSH marquée à des récepteurs humains ou porcins. Les nouvelles méthodes, automatisées ou non, utilisent un anticorps monoclonal hautement spécifique [17].

12.4.4. Autres anticorps : anticorps antiT3 et antiT4, anticorps antiNIS

Les anticorps antiT3 et/ou antiT4 sont des variants des ATG. Ils peuvent être responsables d'artéfacts de dosages.

Les anticorps antiNIS présentent des titres corrélés à ceux des ATPO. Leur intérêt en pratique clinique n'est pas démontré.

Les anticorps antithyroïdiens passent la barrière placentaire.

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

Dans l'encadré 2.2 sont reportés les intérêts cliniques des dosages d'anticorps antithyroïdiens [17].

12.5. Intérêt clinique des dosages d'anticorps antithyroïdiens

Anticorps antithyroperoxydase (ATPO)

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

Anticorps antithyroglobuline (ATG)

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

Anticorps antirécepteur de la TSH (ARTSH)

- Reconnaissance étiologique de la maladie de Basedow
- Marqueur de rémission des maladies de Basedow traitées
- Orbitopathie basedowienne
- Grossesse chez les basedowiens et anciens basedowiens : prédiction du risque de dysfonction thyroïdienne fœtale et néonatale [17].

13. Les perturbateurs endocriniens : définition et problématique**13.1. Définition**

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme. Elles peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire des effets néfastes sur l'organisme d'un individu ou sur ses descendants (OMS, 2002).

Ces substances peuvent interférer avec « la production, la sécrétion, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones naturelles » (Multigner, 2007) [20].

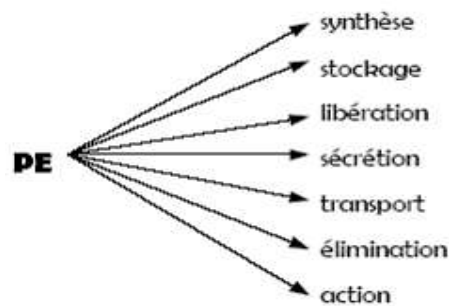
13.2. Mécanismes d'action

Une substance peut perturber le fonctionnement endocrinien de trois façons :

- elle peut imiter l'action d'une hormone naturelle : elle se fixe sur le récepteur cellulaire et entraîne une réponse normale. C'est l'effet agoniste ;
- elle peut se lier au récepteur hormonal et empêcher l'émission d'un signal, elle entrave alors l'action des hormones. C'est l'effet antagoniste ;
- elle peut gêner ou bloquer le mécanisme de production ou de régulation des hormones ou des récepteurs et ainsi modifier les concentrations d'hormones naturellement présentes dans l'organisme.

En conséquence, la perturbation endocrinienne se caractérise non pas par un effet toxique, mais par une modification du système endocrinien susceptible d'entraîner un effet toxique lorsque les régulations homéostatiques sont perturbées.

Un perturbateur endocrinien est défini in fine par un mécanisme d'action et non par la nature de l'effet nocif potentiel ou par ses propriétés physico-chimiques ou toxico-cinétiques [19].



Hypothalamus :	Hormones de libération
Epiphyse :	Mélatonine
Hypophyse :	ACTH, FSH, LH, GH, PL, ...
Testicules :	Testostérone, inhibine, ...
Ovaires :	Oestrogènes, progestérone, ...
Thyroïde :	T3, T4, calcitonine
Surrénales :	Cortisol, androgènes, ...
Parathyroïde :	Parathormones
Tractus digestif :	Gastrine, sécrétine, CCK, ...
Foie :	IGF-1
Pancréas :	Insuline, Glucagon, ...
Thymus :	Thymopoïétine
Placenta :	GCH, oestrogènes, ...
Coeur :	Facteur atrial natriurétique
Rein :	Rénine, Erythropoïétine, ...

Figure 10. Les cibles des perturbateurs endocriniens [19].

14. Thyroïde et médicaments

Un certain nombre de médicaments agissent sur la fonction thyroïdienne (Tableau 2). Quatorze à 18 % des malades traités par amiodarone (Cordarone ®) présentent un dysfonctionnement thyroïdien (hypo- ou hyperthyroïdien), favorisé par l'existence d'une maladie thyroïdienne sous-jacente (thyroïdite chronique asymptomatique) [18].

En effet, l'amiodarone présente une action cytotoxique sur la cellule thyroïdienne, favorise l'auto-immunité thyroïdienne, interagit avec les récepteurs des hormones thyroïdiennes ; sa teneur importante en iode (75 mg par comprimé de 200 mg) explique également ses effets secondaires thyroïdiens. L'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone s'observe surtout dans les régions carencées en iode ; l'hypothyroïdie est plus fréquente dans les régions non carencées. En dehors de toute dysthyroïdie, l'administration aiguë d'amiodarone occasionne une élévation transitoire de la TSH (pendant les premiers mois de traitement) ainsi qu'une réponse exagérée de la TSH au test à la TRH ; l'administration chronique d'amiodarone favorise une élévation de la FT4 (limite supérieure de la normale) et une FT3 basse (dès le deuxième mois de traitement) [18].

Tableau 7.

Médicaments et fonction thyroïdienne.

Acide iopanoïque, ipodate	Syndrome de basse T ₃ avec ↑ T ₄
Amiodarone :	
Euthyroïdie	FT ₄ N ou ↑, FT ₃ N ou ↓, TSH N ou ↑
Hyperthyroïdie	FT ₄ ↑, FT ₃ N ou ↑, TSH ↓
Hypothyroïdie	FT ₄ ↓, FT ₃ ↓ ou N, TSH ↑
Amphétamines (forte dose)	FT ₄ ↑
Anti-inflammatoire	FT ₄ et FT ₃ ↑
Cholestyramine	↑ des besoins en hormones thyroïdiennes (si hypothyroïdie substituée)
Corticoïde	TSH ↓ (doses massives)
Cytokines (interféron, interleukine)	Hypothyroïdie (hyperthyroïdies rares)
Dopamine	TSH ↓ (doses massives)
Iode	Hypo- ou hyperthyroïdie
Lithium	Hypothyroïdie (hyperthyroïdie rare)
Perchlorate	Hypothyroïdie
Sels de fer, sucralfate, calcium	↑ des besoins en hormones thyroïdiennes (si hypothyroïdie substituée)
Thiocyanate	Hypothyroïdie
Thiouracile	Hypothyroïdie

Tableau 2. Médicaments et fonction thyroïdienne [18].

Chapitre 02 : Les pathologies thyroïdiennes

I. Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est une des maladies endocriniennes les plus fréquentes (2 à 3% de la population). Sa symptomatologie, volontiers polymorphe, et son installation insidieuse expliquent un fréquent retard au diagnostic [21].

L'hypothyroïdie est le syndrome clinique résultant d'un déficit en hormones thyroïdiennes, thyroxine (T4) et tri-iodothyronine (T3) [22].

L'hypothyroïdie est le dysfonctionnement thyroïdien le plus fréquent. Elle est souvent due à une atteinte de la glande elle-même (hypothyroïdie primaire), mais peut être secondaire à un dysfonctionnement hypothalamique ou hypophysaire (hypothyroïdie centrale) [23].

I.1. Epidémiologie

L'hypothyroïdie est une maladie courante avec une prévalence de 1 à 2 de la population générale [22]. Son incidence augmente avec l'âge, elle affecte plus volontiers les femmes (sex-ratio de 1/10), notamment après la ménopause [24]. L'hypothyroïdie du sujet âgée, fréquente, nécessite un avis spécialisé, un inventaire des bénéfices par rapport aux risques et en effet indispensable [25].

Les femmes sont 10 fois les plus touchées que les hommes. L'hypothyroïdie congénitale concerne un nouveau-né sur 4000, en Europe occidentale (T3) [22]. Une étude de cohorte menée pendant 20 ans en Angleterre, la Wickham Study, situe l'incidence de survenue d'une hypothyroïdie à 3,5/1 000/an chez la femme et à 0,6/1 000/an chez l'homme. La prédominance du sexe féminin est constante et encore plus marquée dans les formes non iatrogènes. L'âge moyen de survenue est de 60 ans [26].

I.2. Évolution

Environ un tiers des hypothyroïdies frustes va évoluer vers une hypothyroïdie avérée. Un autre tiers verra son taux de TSH se normaliser spontanément. L'incidence annuelle des nouveaux cas d'hypothyroïdie avérée ne semble pas excéder 4/1 000 chez les femmes et est inférieur à 1/1 000 chez les hommes. La présence d'anticorps anti-TPO et le niveau initial d'élévation de la TSH sont deux facteurs prédictifs importants d'évolution vers l'hypothyroïdie avérée (grade B) [27].

I.3. Déficit en hormones thyroïdiennes ou hypothyroïdie

On distingue les hypothyroïdies d'origine primitivement thyroïdienne et les hypothyroïdies d'origine centrale, qui sont infiniment moins fréquentes (rapport de 1/1000), liées à un désordre des fonctions hypothalamo-hypophysaires [24].

Le déficit en hormones thyroïdiennes peut être secondaire :

- à une atteinte primitive de la glande thyroïde (insuffisance thyroïdienne primitive ou hypothyroïdie primaire, périphérique) ;
- à une atteinte hypothalamo-hypophysaire (insuffisance thyrotrope ou hypothyroïdie secondaire ou centrale) [28].

I.3.1. Atteinte primitive de la glande thyroïde

La TSH est élevée (par levée du rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes sur la TSH hypophysaire), ce qui pose le diagnostic :

- si la T4 libre (fT4) est normale, on parle d'hypothyroïdie fruste (ou infraclinique) ; la TSH est alors peu élevée, le plus souvent entre 4 et 10 mUI/L ;
- si la fT4 est basse, on parle d'hypothyroïdie patente ; la TSH est alors plus élevée, supérieure à 10 mUI/L. [28].

L'hypothyroïdie primaire est la plus fréquente (environ 2 %) ; la prévalence de l'hypothyroïdie est plus importante chez les femmes. Par la généralisation du dosage de la TSH, le mode actuel de découverte le plus fréquent est le bilan systématique ou le bilan pour asthénie. L'hypothyroïdie est le plus souvent fruste [28].

L'hypothyroïdie infra-clinique est le plus souvent un stade précoce de l'hypothyroïdie. Plusieurs études ont montré que l'hypothyroïdie infra-clinique peut progresser vers l'hypothyroïdie clinique patente approximativement dans 2 à 5% des cas par an. Cela signifie que jusqu'à 50% des patients présentant une hypothyroïdie infra-clinique vont développer une hypothyroïdie patente en l'espace d'une décennie (seulement 4% auront leur TSH normalisée) [29].

I.3.2. Atteinte hypothalamo-hypophysaire

La fT4 est basse et la TSH est :

- soit basse, soit normale, donc inadaptée au taux bas de fT4 (ce qui témoigne de l'origine hypothalamo-hypophysaire).

– soit légèrement élevée : dans ce dernier cas, la TSH est biologiquement inactive (d'où l'hypothyroïdie) mais immunoréactive (donc dosable) ; elle reste inférieure à 10-12 mUI/L. Elle contraste alors avec une fT4 franchement basse. Ce dernier tableau hormonal évoque une atteinte hypothalamique.

C'est le couple fT4 et TSH qui pose le diagnostic. Le piège diagnostique est une TSH normale ou une TSH comprise entre 4 et 10 mUI/L, qui fait faussement conclure à une hypothyroïdie primaire fruste. L'insuffisance thyroïdienne est beaucoup plus rare que l'hypothyroïdie primaire, avec une prévalence estimée à 0,005 %. Elle constitue moins de 5 % des hypothyroïdies. Il existe le plus souvent un contexte de pathologie hypophysaire (voir « Étiologies ») qui permet de poser le diagnostic [28].

I.4. Signes cliniques et biologiques de l'hypothyroïdie

- **Cardiovasculaires**

Bradycardie, assourdissement des bruits du cœur, hypertension artérielle diastolique, épanchement péricardique, troubles de la repolarisation sur l'électrocardiogramme.

- **Cutanéomuqueux**

Infiltration cutanéomuqueuse (hypoacousie, voix rauque, ronflements), chute des cheveux, pâleur cireuse, peau sèche.

- **Digestifs**

Tendance à la Constipation, météorisme abdominal.

- **Génitaux**

Aménorrhée, galactorrhée, troubles de la libido.

- **Hypométabolisme**

Asthénie, frilosité, prise de poids modérée ou résistance à un amaigrissement.

- **Neuropsychiques**

Ralentissement psychomoteur, dépression, troubles de la mémoire, paresthésies, crampes, myalgies, céphalées, syndrome du canal carpien, lenteur à la décontraction musculaire (réflexes ostéotendineux).

- **Biologiques**

Hypercholestérolémie, anémie normo- ou macrocytaire, hyponatrémie, élévation des créatines phosphokinases.

I.5. Physiopathologie de l'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie correspond à l'ensemble des manifestations liées au défaut de sécrétion des hormones thyroïdiennes. Elle est responsable :

a. D'une diminution des besoins en O₂ : l'organisme s'habitue à fonctionner au ralenti.

Lorsque l'on traite l'hypothyroïdie, on réaccélère l'organisme et on augmente la consommation d'O₂. C'est donc le traitement qui serait, cette fois, l'équivalent d'une "épreuve d'effort".

b. D'une mise au repos des récepteurs p-adrénergiques :

- Du cœur : diminution de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque. L'hypotension artérielle est, en fait, rare, car d'autres modifications métaboliques peuvent contribuer à l'augmenter.

- Des muscles : la mise au repos peut même provoquer une rhabdomyolyse modérée et augmenter les CPK.

- De l'appareil digestif : diminution du transit.

c. D'une diminution de la production d'énergie et de la thermogénèse (d'où frilosité), des dépenses énergétiques de base (d'où prise de poids modérée).

A court terme, l'hypothyroïdie est responsable d'une diminution des réactions énergétiques des cellules à tous les niveaux, d'où diminution des réactions d'anabolisme et de catabolisme, et, par conséquent, ralentissement général du fonctionnement de l'organisme.

A long terme, l'hypothyroïdie, même peu intense (infraclinique) entraîne des anomalies fonctionnelles cardiaques. Plus le sujet est jeune, plus son cœur risque d'être fragilisé avec le temps, ce qui implique un traitement même si le patient est asymptomatique

Indépendamment du métabolisme s'y ajoute une infiltration cutanéophanérienne et muqueuse de mucoprotéines, causant le myxœdème, de physiopathologie mal connue [9].

I.6. Étiologie des hypothyroïdies

I.6.1. Thyroïdites auto-immunes ou thyroïdites chroniques lymphocytaires (TLC) +++

I.6.1.1. Thyroïdite de Hashimoto

La thyroïdite de Hashimoto se définit par la présence d'un goitre associée à la présence d'anticorps anti-TPO à des taux souvent très élevés. Très rarement, en cas de négativité des anti-TPO, la présence des anticorps antithyroglobuline 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 favorisant (complexe majeur d'histocompatibilité...) et est probablement favorisée par des facteurs d'environnement (mal connus) [23].

Les anticorps anti-TPO sont surtout observés dans la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Basedow, également les anti-g sont présents dans de nombreuses pathologies thyroïdiennes auto-immunes, mais à une fréquence moindre que les anticorps anti-TPO [30]. Bien que tous les individus atteints de la maladie d'Hashimoto n'aient pas des symptômes d'hypothyroïdie, les anticorps antithyroïdiens ont été démontrés comme étant des marqueurs d'une future maladie de la thyroïde [29].

I.6.1.2. Thyroïdite atrophique (appelée antérieurement myxœdème primaire)

Elle présente des mécanismes auto-immuns communs avec la thyroïdite de Hashimoto mais il existe une absence de goitre, et les anticorps antithyroïdiens sont souvent moins élevés.

Elle survient souvent plus tardivement que le Hashimoto, volontiers après 50 ans, ou en période postménopausique [28].

I.6.1.3. Thyroïdite du post-partum

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

La thyrotoxicose initiale transitoire (vers les 2 mois PP) est aussi observée, puis l'évolution se fait vers l'hypothyroïdie (3e au 6e mois PP). L'hypothyroïdie est récessive dans l'année le plus souvent mais peut être définitive. Elle est souvent non diagnostiquée, les symptômes étant attribués aux conséquences de la grossesse, au manque de sommeil. Sa fréquence est estimée à 5 % des grossesses [28].

I.6.2. Thyroïdites non auto-immunes

I.6.2.1. Thyroïdite subaiguë de De Quervain (aussi appelée thyroïdite granulomateuse)

Il s'agit d'une inflammation du parenchyme thyroïdien qui conduit à des douleurs cervicales intenses, avec un tableau initial de thyrotoxicose. L'examen histologique montre une destruction des follicules, ce qui explique la thyrotoxicose initiale par relargage des stocks d'hormones thyroïdiennes contenues dans la colloïde, et la survenue secondaire (environ 1 à 3 mois) d'une hypothyroïdie, transitoire le plus souvent [28].

I.6.2.2. Thyroïdite du post-partum sans anticorps

Le tableau est comparable à la thyroïdite auto-immune mais avec absence d'auto-immunité [28].

I.6.2.3. Thyroïdites iatrogènes

Elles sont comparables à la thyroïdite de De Quervain dans leurs mécanismes lésionnels et dans leurs phases cliniques (thyrotoxicose puis hypothyroïdie).

Elles sont souvent « silencieuses » mais peuvent parfois être douloureuses.

Elles sont secondaires à une réaction inflammatoire suite à la prise de traitements comme :

- les interférons (hépatites virales +++, SEP...);
- les traitements iodés : amiodarone, produits iodés, iode radioactif [28].

I.6.2.4. Autres thyroïdites

La thyroïdite infectieuse (d'origine bactérienne ou parasitaire) et la thyroïdite de Riedel (thyroïdite fibreuse compliquant parfois une thyroïdite d'Hashimoto) s'accompagnent inconstamment d'hypothyroïdie [28].

I.6.3. Causes iatrogènes

Les causes iatrogènes sont :

- surcharge iodée : l'amiodarone est le plus souvent en cause ;

- antithyroïdiens de synthèse : les troubles sont récessifs à l'arrêt des traitements ;
- iode 131 : une thyroïdite peut survenir tardivement, plusieurs années après le traitement d'une hyperthyroïdie ou d'un goitre, d'où la nécessité d'un dosage annuel de TSH ;
- radiothérapie cervicale : une thyroïdite peut également survenir tardivement plusieurs années après une radiothérapie pour cancer du larynx ou lymphome, d'où la nécessité d'un dosage annuel de TSH ;
- lithium : il entraîne rarement une hypothyroïdie mais fréquemment un goitre [28].

I.6.4. Autres causes

Les autres causes sont les suivantes :

- carence iodée sévère : étiologie fréquente en zone d'endémie. Elle est alors responsable d'une forme grave d'hypothyroïdie avec retentissement neurocognitif majeur (« crétinisme goitreux »)
- causes rares : amylose, hémochromatose juvénile ou post-transfusionnelle, sarcoïdose... ;
- hypothyroïdie congénitale : ectopie thyroïdienne (à la base de la langue, la plus fréquente, 50 % des étiologies), athyréose, anomalies de l'hormonogénèse thyroïdienne.

L'hypothyroïdie néonatale est dépistée systématiquement à la naissance en France ; elle représente 1/3 000 à 1/4 000 naissances [28].

Hypothyroïdies sans goitre	Hypothyroïdies avec goitre
Thyroïdites auto-immunes atrophiantes <ul style="list-style-type: none"> ■ post-ménopausiques +++ ■ à distance d'une thyroïdite du post-partum Iatrogènes <ul style="list-style-type: none"> ■ thyroïdectomies, ■ traitements radio-isotopiques ■ irradiation cervicale ■ inhibiteurs des tyrosines-kinases Hypothyroïdie congénitale par <ul style="list-style-type: none"> ■ athyréose ■ ectopie Déficit thyroïdote États de résistance à la TSH	Thyroïdites <ul style="list-style-type: none"> ■ de Hashimoto ++, ■ subaiguë de De Quervain, ■ du post-partum ■ de Riedel Infiltrations néoplasiques et par surcharge Médicaments ++ <ul style="list-style-type: none"> ■ antithyroïdien ■ surcharges iodées ■ lithium ■ amiodarone ■ cytokines Carence en iode Anomalies congénitales de la biosynthèse hormonale

Tableau 3. Principales causes d'hypothyroïdie [24].

I.7. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique d'hypothyroïdie repose sur l'élévation de la TSH (thyroid stimulating hormone), qu'il y ait ou non abaissement de la T4 libre. Dans le cadre d'une simple suspicion clinique, l'intérêt d'un dosage couplé de T4 libre est discutable.

Le risque de méconnaître une insuffisance thyroïdienne d'origine haute est négligeable en l'absence de contexte clinique évocateur (syndrome tumoral hypophysaire, autres signes d'insuffisance antéhypophysaire).

En cas d'élévation de la TSH, un dosage de contrôle associé à un dosage de la T4 libre est justifié.

Le dosage de la T3 libre n'a pas d'intérêt diagnostique dans l'hypothyroïdie. Un taux abaissé se retrouve dans de nombreuses affections non endocriniennes (cirrhose hépatique, dénutrition...) responsables d'un syndrome de T3 basse, sans qu'il y ait hypothyroïdie.

Le test à la TRH (thyrotropin releasing hormone) a perdu son intérêt depuis l'avènement des dosages de TSH ultrasensibles [21].

Le dosage des anticorps antithyroïdiens confirme la thyroïdopathie auto-immune. Les anticorps antiperoxydase sont plus spécifiques que les anticorps antithyroglobuline

Le dosage de l'iodurie des 24 heures authentifie une surcharge iodée. Il s'agit d'un examen non remboursé par la Sécurité sociale, qui n'est pas réalisé par tous les laboratoires. La difficulté du recueil urinaire des 24 heures justifie qu'on le couple au dosage de la créatininurie afin de le valider.

Le dosage de l'iodémie n'a pas d'intérêt diagnostique [21].

I.8. Hypothyroïdie et grossesse

L'hypothyroïdie augmente la fréquence des avortements spontanés chez la femme enceinte. L'hyperthyroïdie, même minime, est associée à des troubles du développement psychomoteur du fœtus. C'est l'hypothyroxinémie qui est importante en début de grossesse et non pas la T3 maternelle. Quand on traite l'hyperthyroïdie d'une femme enceinte, il faut utiliser de la T4 et non pas de la T3. L'utilité d'un dépistage systématique de l'hyperthyroïdie au cours de la grossesse est à l'étude [31].

I.9. Traitement et prévention

Le traitement est celui de la cause, lorsqu'il est possible. Le traitement substitutif de l'hypothyroïdie est la lévothyroxine, prescrite par un endocrinologue et dont la surveillance est à la fois clinique (signes d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie) et biologique (dosage de TSH). La prévention repose en premier lieu sur la supplémentation alimentaire en iode dans les zones déficitaires, notamment sous la forme de sel iodé [32].

II. L'hyperthyroïdie

Lorsque le corps souffre d'hyperthyroïdie, de nombreuses fonctions augmentent et s'emballent, ce qui a d'importantes conséquences physiques et psychiques. C'est le fonctionnement inverse de l'hypothyroïdie. Cette maladie concerne près de 2,5 % des femmes contre seulement 0,25 % des hommes ; chaque année, trois femmes sur mille sont atteintes d'hyperthyroïdie. La grande majorité des personnes concernées ont entre 40 et 60 ans. Dans la très grande majorité des cas (85 %), c'est la maladie de Basedow qui est à l'origine de l'hyperthyroïdie [2].

Les causes les plus fréquentes d'hyperthyroïdie sont : la maladie de Basedow liées à un hyperfonctionnement de la totalité du corps thyroïde, les nodules thyroïdiens toxiques uniques ou multiples et les surcharges iodées [33].

II.1. Définition

L'hyperthyroïdie peut être définie comme un état d'hypermétabolisme, impliquant une ou des cibles cellulaires des hormones thyroïdiennes, secondaire à une synthèse et une sécrétion excessives de thyroxine (T4) ou de tri-iodothyronine (T3), par tout ou partie de la glande thyroïde. Beaucoup utilisent le terme plus large de thyrotoxicose qui désigne les états d'hypermétabolisme secondaire à une élévation indésirable des hormones libres, sans préjuger de leur provenance. Les causes de thyrotoxicose sans hyperthyroïdie sont dominées par les thyroïdites et la prise excessive d'HT ou de leurs agonistes [34].

On distingue :

- **L'hyperthyroïdie clinique** (encore appelée patente ou avérée) correspondant à l'association de signes cliniques francs et d'une biologie perturbée (TSH basse, T4 et/ou T3 élevées) en dehors d'exceptionnels cas particuliers.
- **L'hyperthyroïdie infraclinique** (encore appelée fruste ou asymptomatique) correspondant aux cas où la symptomatologie est fruste et où la biologie est perturbée (le taux de TSH est bas, les taux de T4 et/ou de T3 sont normaux ou à la limite supérieure à la normale).

Par définition, la TSH, la T4 libre et la T3 libre ont été qualifiées d'anormales lorsque leurs valeurs étaient supérieures ou inférieures aux bornes de normalité données par le laboratoire [35].

II.2. Epidémiologie

En Europe occidentale, la prévalence de l'hyperthyroïdie est estimée entre 0.5 et 2 % (en France prévalence de 1 à 2 %), avec une incidence de 3 pour 1000 par an. Les femmes sont les plus souvent atteintes que les hommes, en particulier en ce qui concerne la maladie de Basedow (5-10/1), avec un pic

autour de 40 ans. En revanche, le goitre multinodulaire toxique touche des patients plus âgés, après 50 ans, souvent après un long passé d'évolution de goitre non toxique [22].

Le risque d'atteindre une hyperthyroïdie augmente avec l'âge, sa fréquence exacte est difficile à estimer. En effet, chez la personne âgée, l'hyperthyroïdie se développe souvent insidieusement et mime d'autres pathologies [36].

II.3. Physiopathologie

L'hyperthyroïdie est secondaire à un excès de synthèse et de sécrétion d'hormones thyroïdiennes :

- la thyroxine (T4), majoritairement.

- et la tri-iodothyronine (T3) [33].

■ Elles sont majoritairement liées à une protéine porteuse, la TBG (thyroxine binding globulin).

■ La T3 libre (notée T3L) est l'hormone active. Il existe une conversion périphérique de T4 en T3 dans les tissus cibles.

■ Les dosages actuels dosent uniquement la fraction libre de l'hormone [15].

II.4. Etiologie des hyperthyroïdies

Une fois le diagnostic de thyrotoxicose établi, se pose la question de son origine car les causes sont nombreuses. Parfois, le diagnostic est évident cliniquement (présence d'une orbitopathie, par exemple) ; dans d'autres cas, le diagnostic s'appuie sur des examens complémentaires.

Les causes les plus fréquentes sont en Europe, par ordre décroissant :

– la maladie de Basedow

– le goitre multinodulaire toxique

– l'adénome toxique [37].

II.4.1. Maladie de Basedow (ou de Graves)

Environ 15% des patients atteints de maladies de Basedow ont un membre de leur famille proche souffrant de la même maladie, suggérant une composante génétique non négligeable dans l'origine de cette pathologie auto-immune. La sensibilisation des lymphocytes T aux antigènes intrathyroïdiens donne naissance à des autoanticorps (à partir de lymphocytes B activés) dirigés contre ces antigènes. La production d'anticorps capables de se fixer sur les récepteurs de la TSH et de les activer est habituellement proportionnelle aux signes cliniques de thyrotoxicose [22].

II.4.2. Le goitre multinodulaire toxique

Le goitre multinodulaire toxique est l'évolution naturelle des goitres multinodulaires anciens

— l'hyperthyroïdie peut être déclenchée par un apport massif d'iode (examen avec produit de contraste iodé, médicament)

— l'examen clinique montre un goitre multinodulaire, confirmé par l'échographie

— la scintigraphie, si pratiquée, montre une alternance de plages chaudes et froides (en « damier ») [38]

II.4.3. L'adénome toxique

Les caractéristiques de l'adénome toxique sont les suivantes :

– il est dû dans la plupart des cas à une mutation somatique, activatrice du récepteur de la TSH

– l'examen clinique permet de palper un nodule unique, tissulaire ou partiellement kystique à l'échographie

– la scintigraphie est nécessaire au diagnostic : hyperfixation de l'isotope au niveau du nodule alors que le reste du parenchyme est hypofixant ou froid (ou « éteint »), en raison de la diminution de la TSH [37].

II.5. Mécanismes physiopathologiques

II.5.1. Hyperthyroïdies périphériques

Les mécanismes des hyperthyroïdies périphériques sont multiples :

■ Stimulation du récepteur de la TSH :

– par des anticorps anti-récepteurs de la TSH, dans la maladie de Basedow ;

– par l'hormone chorionique gonadotrophique, dans les hyperthyroïdies de la grossesse ;

■ Mutation activatrice du gène du récepteur de la TSH, dans les hyperthyroïdies par nodule ou goitre multinodulaire toxique.

■ Libération des stocks d'hormones thyroïdiennes par destruction de la glande, secondaire à un processus inflammatoire ou infectieux, dans les thyroïdites subaiguës de De Quervain et les thyroïdites silencieuses et par surcharge iodée.

■ Apport exogène d'hormones thyroïdiennes [15].

II.5.2. Hyperthyroïdies centrales

En cas de pathologie hypothalamo-hypophysaire, c'est la production de TSH qui est augmentée. Son taux est normal ou élevé, et c'est l'augmentation des taux d'hormones périphériques au-dessus des valeurs normales du laboratoire qui permet de poser le diagnostic. Cette situation est beaucoup plus rare [15].

II.6. Signes cliniques de l'hyperthyroïdie

- **Généraux** : Asthénie, amaigrissement, polyuropolydipsie.
- **Cardiovasculaires** : Tachycardie, fibrillation auriculaire.
- **Dermatologiques** : Hypersudation, thermophobie, prurit.

- **Digestifs** : Polyphagie, diarrhée.
- **Génitaux** : Troubles des règles, gynécomastie.
- **Neuropsychiques** : Tremblements, faiblesse musculaire, irritabilité, agitation, troubles du sommeil.
- **Oculaires** : Rétraction de la paupière supérieure, asynergie oculopalpébrale [21].

II.7. Examens complémentaires

II.7.1. Confirmation de la thyrotoxicose

La TSH est effondrée, sauf dans certaines étiologies exceptionnelles (examen à demander en première ligne d'après l'HAS).

L'élévation de la T4 libre ou de la T3 libre (il existe des hyperthyroïdies à T3 seule élevée) permet d'apprécier l'importance de la thyrotoxicose. Ces dosages sont demandés en 2^e intention, en fonction du résultat de la TSH et du contexte clinique (d'après l'HAS).

II.7.2. Retentissement de la thyrotoxicose

Perturbations non spécifiques et non constantes, mais pouvant révéler la maladie :

- leuconéutropénie avec lymphocytose relative ;
- élévation des enzymes hépatiques ;
- diminution du cholestérol et des triglycérides (fonction des chiffres antérieurs) ;
- hypercalcémie modérée ;
- discrète hyperglycémie (parfois), et surtout aggravation d'un diabète associé [37].

III. Goitre et nodule thyroïdien

Les nodules thyroïdiens et les goitres sont fréquemment observés : il existe un goitre palpable chez plus de 8% de la population générale et des séries d'autopsies rapportent l'existence de nodules thyroïdiens chez environ 50% des sujets de plus de 40 ans. Les femmes sont d'avantage concernées [22].

III.1. Goîtres

Le goitre est un motif fréquent de consultation. La démarche clinique s'effectue en 4 temps : reconnaître le goitre, le rattacher éventuellement à une dysthyroïdie ou à une inflammation, estimer le risque compressif local qu'il fait courir, enfin ne pas méconnaître une néoplasie lorsque le goitre est nodulaire. [39].

III.1.1. Définition

Le terme “ goitre ” désigne une augmentation de volume de la glande thyroïde il peut être diffus ou nodulaire, simple ou toxique, bénin ou malin, physiologique ou pathologique [22].

Le goitre est défini par une augmentation volumétrique diffuse ou nodulaire de la thyroïde [39].

III.1.2. Épidémiologie

La prévalence d'un goitre dans une population donnée est tributaire des apports iodés dans cette population. Ainsi, dans les aires de carence iodée, la pathologie goitreuse est tellement fréquente qu'elle est à l'origine de la notion de goitre endémique (cf. infra). Dans une population vivant en zone non carencée, la prévalence d'un goitre est de 5 % environ chez l'adulte, avec un sex-ratio de 6 femmes pour un homme. Cette prévalence augmente avec l'âge [39].

III.1.3. Goitres simples

A. Physiopathologie

A.1. Facteurs nutritionnels

La carence iodée contribue à la constitution des goitres simples. Cette pathologie est rencontrée à l'état endémique dans de larges zones du globe (plus de 1,5 milliard d'individus touchés). On considère qu'elle demeure sporadique si moins de 10 % de la population des enfants est touchée. En France, le goitre simple concerne moins de 5 % de la population en âge scolaire, mais sa prévalence avoisine 10 % chez les adultes.

Le développement du goitre répond à un mécanisme adaptatif thyroïdien, à type d'hyperplasie, assurant la persistance d'une synthèse hormonale de T4 et T3 malgré des apports nutritionnels en iode insuffisants (apports conseillés > 150 µg/j). Cette adaptation se fait sans élévation du taux circulant de TSH, mais par une augmentation de la sensibilité des cellules thyroïdiennes à l'hormone, induite par le déficit en iode lui-même [40].

A.2. Facteurs génétiques

Cette pathologie se concentre souvent dans quelques familles, d'où l'importance des antécédents familiaux à préciser dans les observations.

A.3. Facteurs hormonaux

Les femmes sont les plus concernées, du fait :

- des estrogènes, qui favorisent l'hyperplasie épithéliale et réduisent l'entrée de l'iode dans la thyroïde
- des grossesses surtout : il existe une augmentation de volume de la thyroïde de 10 à 20 % durant toute grossesse, augmentation plus importante en cas de carence iodée. Ainsi, beaucoup de goitres ne régressent pas après l'accouchement.

A.4. Tabac

Le tabac est un facteur favorisant : présence de thiocyanate qui est un compétiteur de l'iode [40].

B. Histoire naturelle du goitre simple

B.1. Goitre diffus

Le goitre se révèle vers l'adolescence.

Il s'agit alors d'un goitre diffus, avec hyperplasie homogène, susceptible :

- de régresser ;
- de rester stable ;
- ou de se compliquer selon les facteurs favorisants (génétique, grossesse, environnement).

Lorsque le goitre se complique, cela survient à long terme, très progressivement.

La question du traitement ne sera souvent soulevée que tardivement (à tort, car il faudrait prendre en charge les patients plus tôt en surveillant convenablement l'évolution des goitres), chez des patients âgés présentant des pathologies associées, ce qui rend plus difficile la prise en charge [40].

B.2. Goitre multinodulaire

Le goitre, au début homogène, va au bout de quelques années être le siège de tumeurs (adénomes, voire cancers) ou de pseudotumeurs (zones de remaniement définissant des nodules limités par des zones de fibrose). Cliniquement, le goitre devient multinodulaire, les lésions sont alors irréversibles [40].

B.3. Goitre multinodulaire toxique

Quand les nodules néoformés sont fonctionnels (nodules chauds captant l'iode) et autonomes vis-à-vis de la TSH (synthèse de T4 ou T3 indépendante de la TSH circulante), leur activité s'additionne au fur et à mesure des années jusqu'à faire virer le goitre vers l'hyperthyroïdie (goitre multinodulaire toxique).

La prise exogène d'iode en grande quantité (produit de contraste iodé, ou amiodarone par exemple) est un facteur qui favorise ce passage à la toxicité (hyperthyroïdie) [40].

B.4. Goitre compressif

L'augmentation du volume du goitre et l'acquisition de nodules peuvent entraîner des signes de compression locale d'autant plus dangereux que le développement se fera en intrathoracique (goitres plongeants), avec possibilité de syndrome asphyxique par compression trachéale.

Les signes de compression sont :

- la dyspnée inspiratoire par compression trachéale ;
- plus rarement, la dysphonie par compression du nerf récurrent ;
- la dysphagie par compression œsophagienne ;
- le développement d'un syndrome cave supérieur par compression veineuse profonde.

La gêne au retour veineux est démasquée par la manœuvre de Pemberton (la levée des bras, collés contre les oreilles, entraîne un aspect cramoisi du visage).

Enfin, le développement d'un goitre multinodulaire rend très difficile le dépistage d'un carcinome thyroïdien au sein des nombreux nodules (+++) [40].

III.1.4. Examens complémentaires

III.1.4.1. Échographie

L'échographie de la thyroïde permet :

- une évaluation précise du volume de la glande.
- de montrer une thyroïde homogène isoéchogène dans les goitres diffus.
- une description précise des nodules de la partie cervicale des goitres multinodulaires : aspect, mesure et localisation des nodules [40].

III.1.4.2. Examens biologiques

La TSH permet d'apprécier le fonctionnement thyroïdien : normale dans le goitre simple euthyroïdien, elle sera abaissée en cas d'hyperthyroïdie ou de thyrotoxicose, majorée en présence d'une hypothyroïdie périphérique.

La recherche d'anticorps antithyroperoxydase (anti-TPO) permettra de préciser le terrain auto-immun. En présence d'une hyperthyroïdie, le dosage des anticorps antirécepteurs de la TSH permet de rattacher le tableau clinique à une maladie de Basedow.

L'iodurie des 24 heures, potentiellement utile si l'on suspecte une carence iodée, n'est plus à la nomenclature [39].

III.1.5. Goitre simple et grossesse

Il s'agit des situations normofonctionnelles avec hypertrophie thyroïdienne homogène, souple, sans nodules, non cancéreuse, favorisée par le tabagisme, une prédisposition génétique, une carence iodée. Le volume du goitre peut se majorer pendant la grossesse de façon tout à fait physiologique.

Il n'y a pas de gêne si nécessaire d'introduire ou de poursuivre un traitement freinateur par L-thyroxine pour réduire ou stabiliser le volume du goitre. On adaptera la posologie de la L-thyroxine afin d'obtenir une TSH proche de la limite inférieure des normes avec une FT4 proche de la limite supérieure des normes [41].

III.2. Nodule thyroïdien

III.2.1. Définition

On désigne sous le nom de nodule toute hypertrophie localisée de la glande thyroïde. La majorité des nodules thyroïdiens sont bénins et constituent la première manifestation d'une dystrophie plurinodulaire dont le développement s'affirme au fil des années et des décennies. Un certain nombre d'entre eux (de l'ordre de 5 %) correspondent à des cancers, en principe de très bon pronostic lorsqu'ils sont pris en charge à ce stade nodulaire [40].

III.2.2. Épidémiologie

Environ 4 % de la population adulte est porteuse d'un nodule thyroïdien palpable. En réalité, les études autopsiques et échographiques ont montré que 30 à 60 % des adultes ont des nodules occultes, cliniquement inapparents : leur proportion s'accroît avec l'âge (la prévalence est sensiblement égale à celle de la décennie des sujets examinés).

Les nodules sont 2 à 3 fois plus fréquents pour le sexe féminin : la grossesse, la carence relative en iode, l'irradiation cervicale en constituent des facteurs favorisants [40].

III.2.3. Examens complémentaires

III.2.3.1. Examens biologiques

La TSH permet de déterminer dans quel contexte fonctionnel thyroïdien se développe le nodule: hyperthyroïdie affirmée par l'effondrement de la TSH, qui justifie la réalisation d'une scintigraphie (l'échodoppler, en progrès constants, pouvant devenir dans un proche avenir l'examen d'imagerie de référence), TSH élevée signifiant l'hypothyroïdie, qui motive la détermination du taux d'auto-anticorps antithyroïdiens, surtout anti-TPO, les plus spécifiques, à la recherche d'une thyroïdite auto-immune.

Le dosage de thyrocalcitonine est recommandé par la plupart des auteurs à titre systématique pour tout nodule isolé de la thyroïde découvert à la palpation. Un taux élevé fait craindre un carcinome médullaire de la thyroïde, ce dont il faut informer le chirurgien car le geste curateur devra comporter systématiquement une thyroïdectomie totale et un curage des chaînes médianes du cou [39].

III.2.3.2. Échographie thyroïdienne et cervicale couplée à un doppler couleur

Cet examen est considéré par certains comme le prolongement de la main du clinicien. Il permet d'une part de caractériser le ou les nodules présents (nombre, taille, caractéristiques) [39].

III.2.4. Nodule et grossesse

Un à 2 % des femmes en âge de procréer sont porteuses d'un nodule thyroïdien palpable avec une proportion de 5 à 10 % de cancers parmi ces nodules comme chez les femmes non enceintes. La prévalence des nodules s'accroît avec la parité. La conduite à tenir est la même qu'en dehors de la grossesse, la cytoponction n'est pas contre-indiquée. La chirurgie, si elle s'avère nécessaire, n'est pratiquée qu'au 2^e trimestre. La scintigraphie radiométrabolique est bien sûr contre indiquée [41].

Partie III

Matériel et méthode

1. Objectifs

Notre étude consiste à suivre et à évaluer le diagnostic biologique du bilan thyroïdien dans une population féminine de la Wilaya Mostaganem. Notre premier objectif est de savoir s'il existait une hyperthyroïdie et/ou une hypothyroïdie ; une thyroïdite à fin d'exclure tous les sujets qui en sont atteints. Notre deuxième objectif est plus pratique c'est-à-dire la maitriser de la technique de dosage hormonal basée sur le test Elisa.

2. Lieu D'étude

Notre travail a été réalisé au laboratoire d'analyse médical EL Amine situé dans la ville de Mostaganem. Le dosage a été effectué aux services de sérologie et d'hormonologie.

3. Population D'étude

Nous avons travaillé sur une population féminine de 960 sujets malades et sains (126 de sujets avec bilan perturbé et 834 de sujets avec bilan normal) âgés entre 18 et 55 ans résidants dans la wilaya de Mostaganem. Ces sujets se sont présentés dans le laboratoire d'analyses médicale de l'année 2015 jusqu' à février 2018, dont certains présentant d'un dysfonctionnement thyroïdien.



4. protocole expérimentale

4.1. Prélèvement d'échantillon



Le prélèvement sanguin se fait au pli du coude dans des tubes à EDTA ou avec héparine. Les échantillons sont centrifugés à 4000 tours pendant 10 minutes pour récupérer le plasma.

4.2. Méthode immun-enzymatique (Elisa)

Type d'Elisa utilisé au sein du laboratoire de l'étude

-  Test ELISA par compétition.
-  Test ELISA en Sandwichs.

4.3. Appareils

-  Microplate reader Rayto (RT-2100C)
-  SERION ELISA IMMUNOMAT™ (REF 9163810000, Germany)

AUTOMATE D'ELISA IMMUNOMAT™

C'est un automate de paillasse de 04 à 07 plaques de Microtitration avec système de pipetage intégré, de transporteur de plaque, de laveur et de lecteur ELISA. Quatre positions de plaque et des

incubateurs avec fonction d'agitation pour garantir une charge de travail efficace de l'instrument qui permet le traitement de (07) sept plaques de microtitration. Bien sûr, le système est conforme à la directive 98/79/CE de diagnostic in vitro.

➤ **Analyseur SERION ELISA entièrement automatisé**

La précision de l'Immunomat™ comprend un Système d'identification des codes à barres pour les racks, les réactifs et les plaques de microtitration et permet de traiter jusqu'à 16 différents tests par plaque. L'accès facile aux tampons et aux réactifs, aux niveaux des capteurs pour tous les récipients de fluides garantit une manipulation commode par le client.

L'Immunomat™ est évalué pour la détection des anticorps et antigènes dans le sérum, le plasma et le liquide céphalo-rachidien (LCR) au besoin, ainsi que pour la détermination de l'avidité avec le SERION classique et les immunoessais d'antigènes de SERION ELISA.

➤ **Le logiciel Immunomat™**

Le logiciel Immunomat™ permet de générer des protocoles d'essais, des définitions de listes de travail pour les diagnostics de routine. La connexion aux systèmes de logiciel de labo est possible grâce à l'interface bidirectionnelle ASTM. L'évaluation des tests de SERION ELISA est effectuée rapidement et convenablement en utilisant le logiciel Immunomat™ [34].



**Analyseur SERION ELISA Immunomat™ (Réf 9163810000, Institut Virion\Serion GmbH
Friedrich-Bergius-Ring 19 97076 Würzburg Germany)**

5. Dosage biologique du bilan thyroïdien

5.1. Dosage de la TSH

Méthode colorimétrique Immuno-Enzymatique pour la détermination quantitative d'hormone thyroïdienne (TSH, thyrotropine) dans le sérum ou le plasma humain.

Principe

Les réactifs essentiels requis pour un test Immuno-Enzymatique comprennent une haute affinité et anticorps de spécificité (enzymatique et immobilisée) avec reconnaissance d'épitopes différente et distincte, en excès, et antigène natif.

Dans cette méthode, les calibreurs TSH, échantillons de patients et / ou des contrôles contenant l'antigène natif sont d'abord ajoutés aux puits revêtus de streptavidine.

Les anticorps monoclonaux et enzymes marqués sont ajoutés et les réactifs sont mélangés : ces anticorps ont une haute affinité et spécificité et sont détectés contre des épitopes distincts et différents de la TSH.

Réaction entre les différents anticorps de la TSH et TSH native se produit dans les micropuits sans la concurrence ou l'empêchement stérique formant un soluble complexe de sandwich.

5.2. Dosage de FT4

Méthode colorimétrique Immuno-Enzymatique pour le dosage quantitatif de la thyroxine libre (FT4) dans le sérum ou le plasma humain.

Principe :

C'est un Immuno-dosage avec la méthode de compétition : Le T4 libre (FT4, antigène) de l'échantillon est en compétition avec le T4 antigénique conjugué au raifort peroxydase (HRP) pour se lier au nombre limité d'anticorps anti-T4 revêtus sur la microplaque (solide phase)

5.3. Dosage de FT3

Méthode colorimétrique Immuno-Enzymatique pour la détermination quantitative de la tri-iodo- thyronine libre (FT3) dans le sérum et le plasma humains.

Principe :

C'est un Immuno-dosage avec la méthode de compétition : Le T3 libre (FT3, antigène) de l'échantillon est en compétition avec le T3 antigénique conjugué au raifort peroxydase (HRP) pour se lier au nombre limité d'anticorps anti-T3 déposés sur la microplaque (solide phase) (le conjugué enzymatique ne devrait pas avoir une liaison mesurable aux protéines sériques en particulier la TBG et l'albumine).

5.4. Dosage d'Anti-TPO

C'est une méthode colorimétrique Immuno-Enzymatique pour la détermination quantitative de la concentration en anti-TPO dans le sérum humain ou plasma.

Principe

Ce test est basé sur l'enzyme sandwich à deux sites principe de l'immuno-essai. L'échantillon testé est placé dans le micropuits enrobés par l'antigène. Anticorps de l'antigène enrobé de spécimen fixé sur la surface du micropuits. Le matériau non lié est éliminé par une procédure de lavage. Deuxièmes anticorps dirigés contre l'Ig humaine et étiquetés avec l'enzyme peroxydase, sont ensuite ajoutés dans le micropuits. Après la procédure de lavage suivante, l'activité enzymatique restante liée au micropuits surface est détectée et quantifiée par l'ajout de mélange de substrat chromogène, solution d'arrêt et photométrie à 450 nm. La densité optique dans le micropuits est directement liée à la quantité d'anticorps spécifiques dans les spécimens.

5.5. Dosage d'Anti-TG

C'est une méthode colorimétrique Immuno-Enzymatique indirecte pour la détermination quantitative de la concentration en anti-TG dans le sérum humain ou plasma.

Principe

Ce test est basé sur une enzyme sandwich à deux sites principe de l'immuno-essai. L'échantillon testé est placé dans le micropuits enduits de l'antigène. Anticorps du spécimen se lier à l'antigène enrobé sur le micropuits surface. Le matériel non lié est enlevé par la procédure de lavage. Un second anticorps dirigé contre les IgG humaines est marqué avec l'enzyme peroxydase est ensuite ajouté dans le micropuits. Après la procédure de lavage suivante, la activité enzymatique restante liée au micropuits surface est détectée et quantifiée par l'ajout d'un mélange de substrat chromogène, solution d'arrêt et photométrie à 450 nm. La densité optique dans le micropuits est directement liée à la quantité d'anticorps spécifiques dans le spécimen.

6. Facteurs pré analytiques

6.1. Préparation des calibrateurs

L'intérêt des calibrateurs pour tracer la courbe d'étalonnage

❖ **Concentrations de TSH (C0 ... C6) :**

TSH	C ₀	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆
μUI / L	0	0.2	0.5	2.5	5	10	20

❖ **Concentrations approximatives de FT3, FT4 (C0 ... C5) :**

	C ₀	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅
FT3 Pg/ml	0	0.4	1.2	4.5	8.0	18.0
FT4 ng/dl	0	0.3	0.95	2.1	3.6	7

❖ **Concentrations Anti TPO, Anti TG (C0... C5)**

	C ₀	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅
Anti-TPO UI/mL	0	5	10	20	80	320
Anti-TG UI/mL	0	2	4	8	32	128

Remarque : Les calibrateurs sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Une fois ouverts, ils sont stables 6 mois à 2-8 C₀.

6.2. Préparation de l'échantillon

a. Pour TSH, FT3, FT4

Le dosage des hormones thyroïdiennes (TSH, FT3, FT4) peut être effectué dans le sérum ou plasma humain (l'échantillon sérique dans un tube chimie avec ou sans gel séparateur et plasmatique sur EDTA, Hép). Les échantillons peuvent être réfrigérés entre 2 et 8 ° C pendant période maximale de 48 heures. Pour un stockage plus long, les échantillons doivent être congelés, peuvent être conservé à des températures de -20 ° C pendant 30 jours maximum.

b. Pour Anti-TPO et Anti-TG

- Le dosage Anti-TPO et Anti TG peut être effectué dans le sérum humain ou plasma.

- Les échantillons sériques doivent être pré-dilués avec une substance diluante 1: 100 (Exemple 10 µl d'échantillon peuvent être dilués avec 990 µl de diluant d'échantillon).
- Recueillir le sang par ponction veineuse en vacutainers et sérum séparé (après la formation de caillots) ou plasma provenant des cellules par centrifugation.
- Stabilité : 5 jours au frigo entre 2 et 8 ° C ou 6 mois au congélateur à -20 ° C.

6.3. Préparation de la solution de lavage

Diluer le contenu de chaque flacon du lavage tamponné concentré de solution (50 fois) avec de l'eau distillée jusqu'à un volume final de 1000 ml avant utilisation. Pour les volumes réduits, il faut respecter le rapport de dilution 1:50.

La solution de lavage diluée doit être stable pendant 30 jours à 2-8 ° C.

7. Facteurs Analytiques

7.1. Les précautions qui doivent être suivies avant le dosage

- Amener tous les réactifs du kit et les échantillons, les laisser atteindre la température ambiante de 22 à 28 °C) pendant au moins 30 minutes. Au bout du dosage, stocker immédiatement les réactifs entre 2 et 8 °C dans leur contenant d'origine : éviter une longue exposition à la température ambiante.
- Agiter doucement pendant quelques secondes tous les réactifs avant utilisation. On dépose parallèlement les tubes de sang qui ont été préalablement centrifugés.
- Les bandes de micropuits enduits inutilisés doivent être libérés solidement dans la poche en aluminium contenant déshydratant et conservés à 2-8 °C.
- Pour éviter le potentiel microbien et / ou chimique contamination, les réactifs inutilisés ne devraient jamais être transférés dans les flacons d'origine.
- Pipetage des échantillons ne doit pas dépasser dix minutes pour éviter la dérive du test
- Échantillons microbiologiquement contaminés, hautement lipémiques ou hémolysés ne devraient pas être utilisés
- Comme il est nécessaire d'effectuer la détermination en dupliquer afin d'améliorer la précision des résultats du test, préparer deux puits pour chaque point de la courbe d'étalonnage (C0-C5), deux pour chaque contrôle, deux pour chaque échantillon, et un puits vide
- Préparer le nombre nécessaire de puits puis notez les numéros de série pour les contrôles et les échantillons sur la feuille de données
- Éviter la formation de bulles dans les puits et ne pas toucher le fond des puits.

7.2. Réalisation du test

7.2.1. Test TSH ELISA

- Ajouter 50 µl de calibrateurs (C₀-C₆ -Ajouter 50 µl du sérum d'échantillons à tester ajouter, 50 µl de control à chaque puits approprié en fonction de la feuille de données.
- Ajouter 100 µl de conjugué à chaque puits
- Couvrir la plaque et incuber pendant 60 minutes (22 ÷ 28 ° C).
- Enlever le contenu de chaque puits, laver les puits 6 fois avec 300 µl de solution de lavage diluée. Lors de chaque étape de lavage, agiter doucement la plaque pendant 5 secondes et enlever l'excès solution en tapant la plaque inversée sur un papier absorbant.
- Ajouter 100µl de substrat TMB à chaque puits
- Couvrir la plaque et incuber pendant 20 minutes à température ambiante (22 ÷ 28 ° C) dans l'obscurité.
- Arrêter la réaction en ajoutant 100 µl d'une solution d'arrêt à chaque puits, agiter la plaque doucement pour mélanger.
- Lire l'absorbance (E) à 450 nm contre une longueur d'onde de référence de 620 à 630 nm
- Vide dans les 5 minutes.

7.2.2. Test FT3, FT4 ELISA

- Ajouter 50 µl de calibrateurs (C₀-C₅)
- Ajouter 50 µl du sérum d'échantillons à tester ajouter, 50 µl de control à chaque puits approprié en fonction de la feuille de données.
- Ajouter 100 µl de conjugué à chaque puits
- Agiter doucement la microplaque pendant 20-30 secondes pour mélanger et couvrez-le.
- Incuber 1 h à température ambiante (22 à 28 °C).
- Retirer le contenu de chaque puits, laver les puits 3 fois avec 300 µl de solution de lavage diluée. diluée (l'équipement automatisé nécessite un lavage des puits au moins 5 fois)
- Ajouter 100 µl de substrat TMB à chaque puits -Incuber à température ambiante (22 à 28 ° C) pendant 15 minutes dans l'obscurité.-Ajouter 100 µL de solution d'arrêt à chaque puits, agiter doucement la microplaque pendant 15-20 secondes.
- Lire l'absorbance (E) à 450 nm contre une longueur d'onde de référence de 620 à 630 nm.
- Vide dans les 5 minutes.

7.2.3. Anti-TPO, Anti-TG ELISA

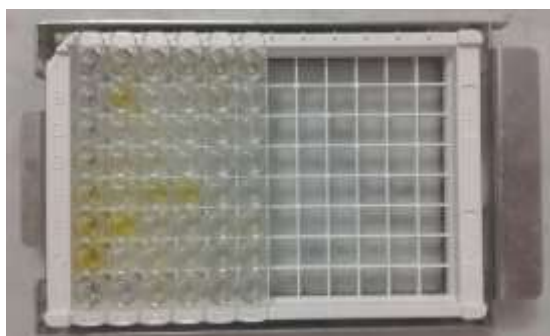
- Dilution de l'échantillon : 990µl du diluant +10µl de l'échantillon sérique du patient
- Ajouter 100µl de calibrateurs a chaque puits (C₀-C₅)
- Ajouter 100µl d'enchantions diluer, de control positif , de control négatif à chaque puits approprié en fonction de la feuille de données.
- Incuber pendant 30 minutes à température ambiante (22 à 28 ° C).
- Retirer le contenu de chaque puits, laver les puits trois fois avec 300 ml de solution de lavage diluée.
- Ajouter 100 µl de conjugué à chaque puits.
- Incuber pendant 30 minutes à température ambiante (22 à 28 ° C).
- Retirer le contenu de chaque puits, laver les puits trois fois avec 300 ml de solution de lavage diluée.
- Ajouter 100 µl de substrat TMB à chaque puits
- Incuber pendant 15 minutes dans l'obscurité à température ambiante (22 à 28 ° C).
- Ajouter 100 µl de solution stop Arrêter la réaction en ajoutant 100 µl d'une solution d'arrêt à chaque puits, agiter la microplaque doucement.
- Lire l'absorbance (E) à 450 nm
- Vider dans les 5 minutes.

7.3. Lecture du test

7.3.1. Lecture macroscopique

a. pour TSH

- Test colorée : Une réaction colorée jaune foncé du test ELISA TSH indique la présence d'un taux élevé de TSH.
- Test incolore : une réaction non colorée indique la présence d'un taux faible de TSH



Résultat du test TSH ELISA (Réf 9163810000, Germany)

b. pour FT4, FT3

- Test coloré : une réaction colorée jaune foncé du test ELISA FT3, FT4 indique la présence d'un faible taux de FT4, FT3.
- Test incolore : une réaction non colorée ou indique la présence d'un taux élevé de FT4, FT3.



Résultat du test FT4, FT3 ELISA (Réf 9163810000, Germany)

c. pour Anti-TPO et Anti-TG

- contrôles positifs : coloration jaune

Une réaction colorée indique la présence d'un échantillon positif.

- contrôles négatifs : incolore

Une réaction non colorée indique la présence d'un échantillon négatif.



Résultat du Test Anti-TG avec calibration (Réf 9163810000, Germany)



Résultat du test Anti-TPO avec contrôle (Réf 9163810000, Germany)

7.3.2. Lecture photométrique

+ Valeurs de référence

	Gamme
TSH	0.39 - 6.16 μ UI/ml
FT3	1.4 - 4.2 pg/ml
FT4	0.8 - 2.0 ng/dl

- + Les échantillons dont la densité optique est inférieure ou supérieure à la valeur de la gamme sont considérés et interprétés comme patients atteints des variations thyroïdiennes.

	Anti-TPO [UI / mL]	Anti-TG [UI / mL]
Normal	<20	<4
Elevé	≥ 20	≥ 4

- + Les échantillons dont la densité optique est inférieure ou supérieure à la valeur de la gamme normale (Anti-TPO, Anti-TG) sont et interprétés comme malades atteints des inflammations.

8. Analyses statistiques

Les résultats sont présentés sous forme de nombre de patients selon l'année et la période des dosages et l'âge des patients. Les résultats descriptifs ont été présentés sous forme de pourcentage et de moyennes \pm écarts types pour les variables quantitatives. Le calcul est effectué par Stat Word Excel version 2013.

Partie III

Résultats Et Discussion

Résultats

Notre étude comprend 960 patients de sexe féminin avec trois tranches d'âges différents, 18 à 25 ans, 26 à 35 ans et 36 à 55 ans résidants dans la localité de Mostaganem.

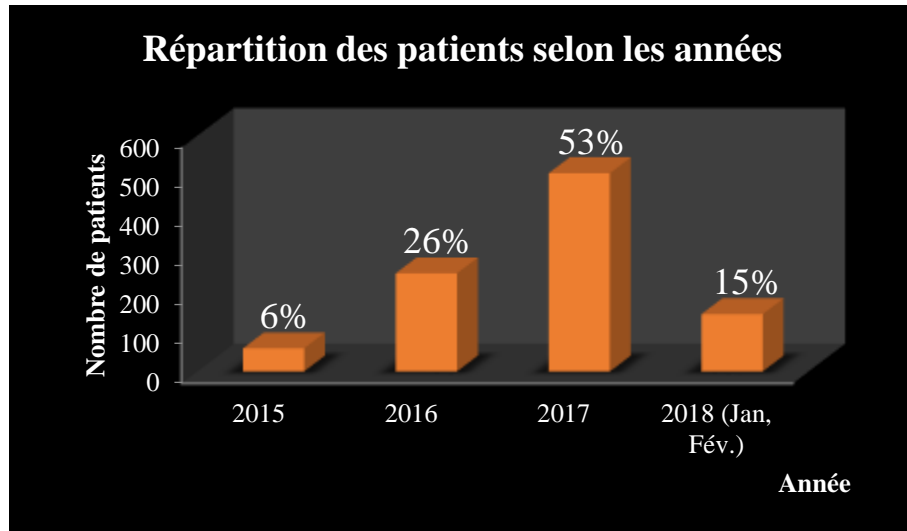


Figure 11 : Nombre de patients indiqués pour un bilan thyroïdien selon les bilans annuels.

L'étude s'étale de l'année 2015 à 2018, N= 960 patients de sexe féminin.

Les résultats obtenus montrent une augmentation très importante du nombre de patients depuis 2015 à nos jours avec un pourcentage plus aggravant. En effet, nous avons constaté 505 cas ce qui correspond à 53% de la population étudiée. Nous avons remarqué que le nombre de patients des deux premiers mois de l'année 2018 est beaucoup plus élevé que ceux de l'année 2015 (figure 11).

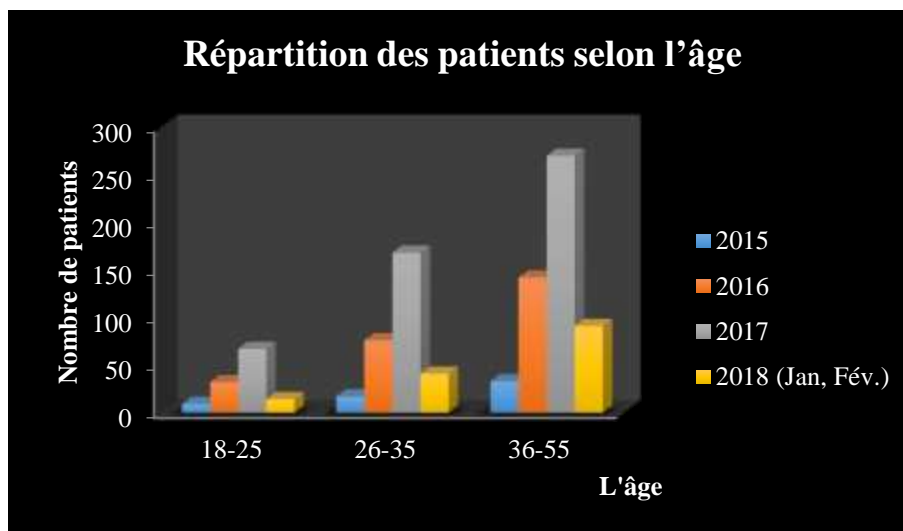


Figure 12 : Représentation graphique du nombre de population étudiée en fonction de l'âge.

L'étude s'étale entre un âge minimal de 18 ans et un âge maximal de 55 ans dont la moyenne d'âge était de 36.5 ± 11.1 ans.

L'âge de nos patients varie de 18 à 55 ans avec une moyenne de 36,5 ans. Les cas sont repartis en 3 tranches. En ce qui concerne la répartition des patients selon les tranches d'âge, la figure 12 montrent que le nombre de patients est en augmentation de 2015 à 2017, La tranche d'âge la plus représentée est celle de 36 à 55 ans pour l'année 2017. On remarque aussi que nombre de patients pour les deux premiers mois de l'année 2018 est plus élevé par rapport l'année 2015 pour tous les 3 tranche âges.

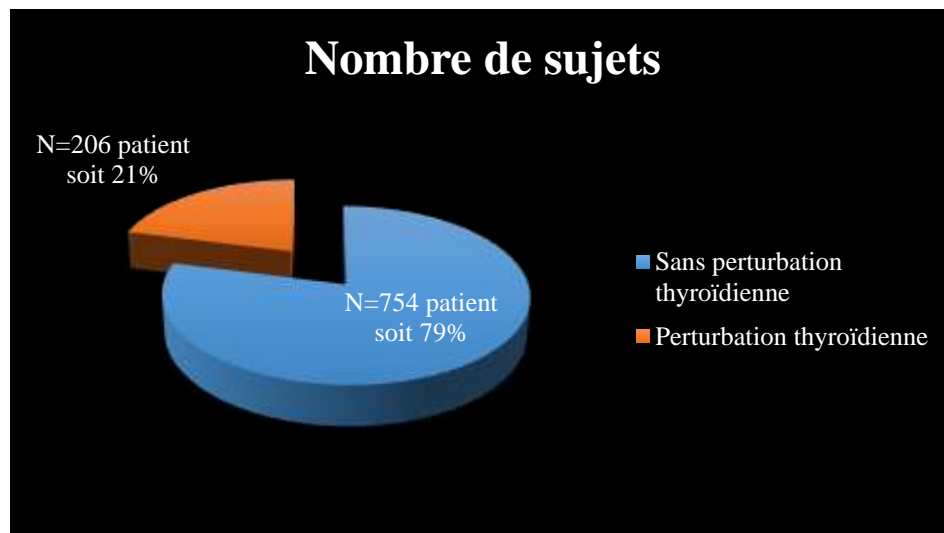


Figure 13. Répartition des patients avec et sans perturbation thyroïdienne.
N= 960 cas répartis entre cas avec et sans troubles thyroïdiens.

La population concernée par l'étude comprend 754 sujets sans perturbation thyroïdienne soit une prévalence estimée à 79% et 206 de sujets présentant une perturbation thyroïdienne soit une prévalence estimée à 21% (figure 13).

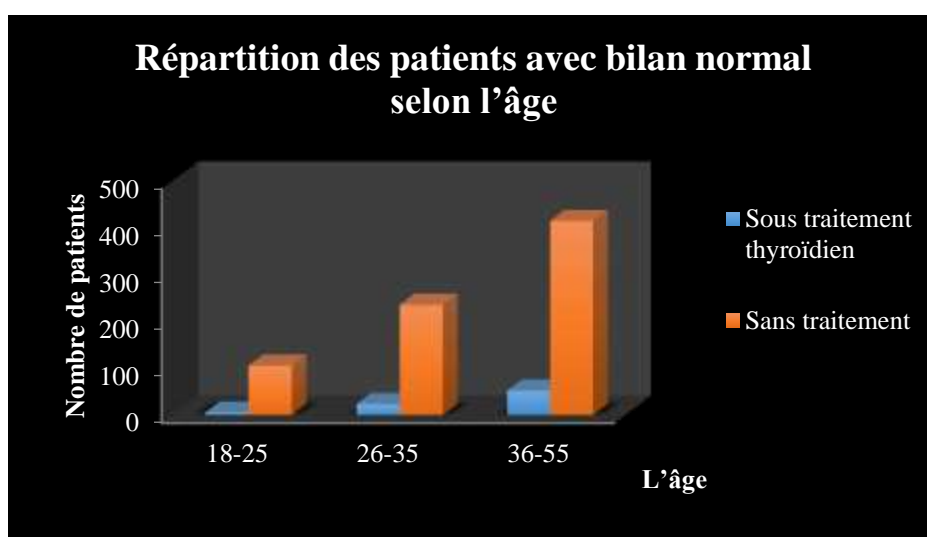


Figure 14. Répartition des sujets avec bilan normal selon l'âge.
N= 834 cas de bilan normal (patients sous traitement hypothyroïdien lévothyrox et hyperthyroïdien carbimazole, patients sans traitement).

834 sujets de la population d'étude représentent le nombre de cas qui ont un bilan thyroïdien normal où nous avons compté 754 de sujet sans traitement et 80 de sujets sous traitement (lévothyrox, carbimazole). Selon l'âge, d'après la figure 14, nous avons remarqué une augmentation progressive de patients avec un bilan normal (euthyroïdie). La tranche 36-55 ans est la plus touchée avec des nombres les plus élevés 52 cas sous traitement et 414 cas sans traitement de la population étudiée. Les cas non traités sont les plus touchés par rapports d'autres (figure14).

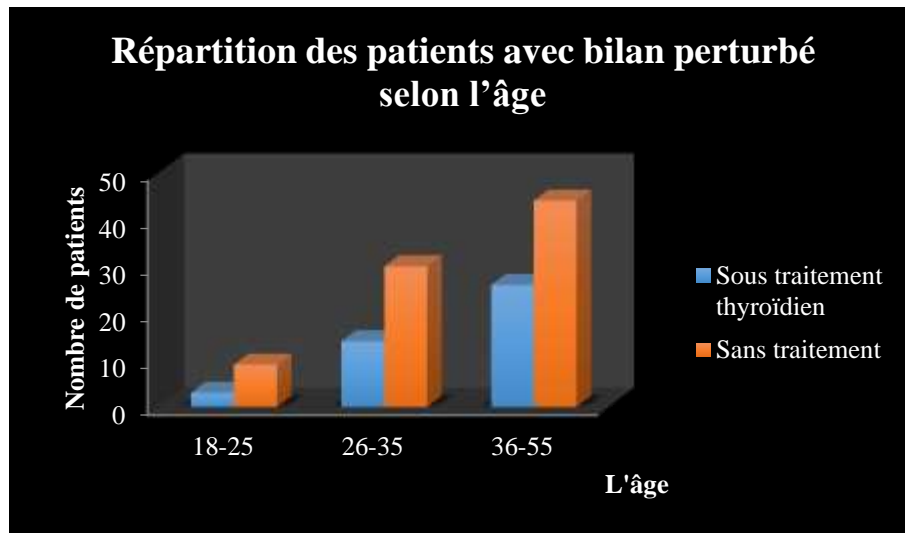


Figure 15. Répartition des sujets avec bilan perturbé selon l'âge.

N= 126 cas de bilan perturbé (patients sous traitement hypothyroïdien lévothyrox et hyperthyroïdien carbimazole, patients sans traitement).

126 sujets représentent le nombre de cas qui ont un bilan thyroïdien perturbé ou n'est pas encore réglée pour les cas traités (lévothyrox, carbimazole). D'après la figure 15, nous avons constaté une augmentation progressive de la perturbation de l'activité thyroïdienne, la tranche d'âge 36-55 ans est la plus touchée avec un nombre étant le plus élevé de 70 cas de la population étudiée. Les cas non traités sont les plus touchés par rapports aux patients sous traitements.

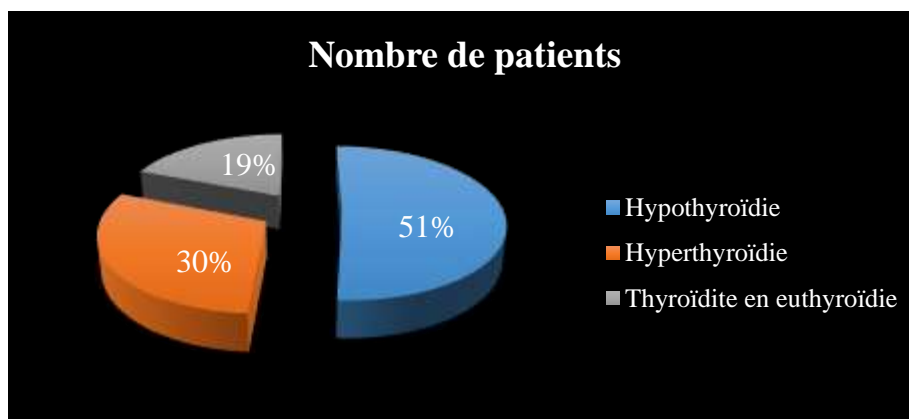


Figure 16. Répartition des différentes catégories de dysfonctionnement thyroïdien chez les patients non traités.

N= 42 d'Hypothyroïdie, N=25 d'hyperthyroïdie, N=16 de thyroïdite en euthyroïdie.

Sur le plan biologique le dosage hormonal a révélé un dysfonctionnement thyroïdien chez 83 patients non traités sur 960 sujets avec une hypothyroïdie chez 42 patients soit une prévalence estimée à 51% et une hyperthyroïdie chez 25 patients soit une prévalence estimée à 30% et 16 patients soit une prévalence estimée à 19% et une thyroïdite en euthyroïdie (figure16).

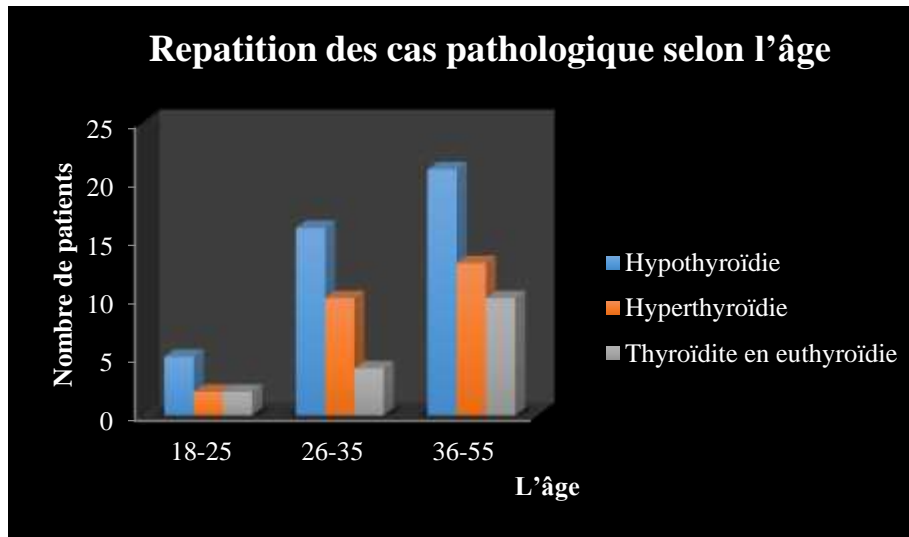


Figure 17. Répartition des cas pathologiques non traités selon l'âge.

L'étude s'étale entre un âge minimal de 18 ans et un âge maximal de 55 ans dont la moyenne d'âge était de 36.5 ± 11.1 ans.

La moyenne d'âge chez les patients atteint d'une hypothyroïdie et hyperthyroïdie et thyroïdites est 36.5 ± 11.1 ans avec des extrêmes d'âge allant de 18 à 55 ans. La tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 36 et 55 ans.

L'hypothyroïdie est la conséquence de l'insuffisance de production d'hormones thyroïdiennes donc d'après la figure 16 nous constatons que l'hypothyroïdie est la pathologie la plus fréquente de la thyroïde dans tous les tranche d'âges, sa prévalence augmente avec l'âge, particulièrement chez la femme dans la tranche d'âge 36 à 55 ans.

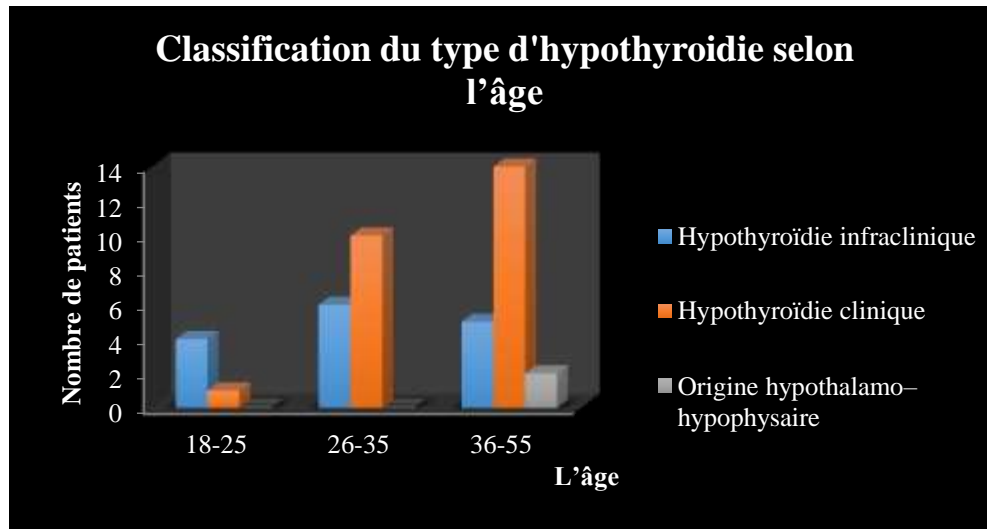


Figure 18. Classification du type d'hypothyroïdie selon l'âge.

La figure 18 permet de distinguer les formes d'hypothyroïdies selon l'âge, on observe que le nombre de patients de l'hypothyroïdie clinique patente est le plus élevé que d'autres types et sa prévalence augmente avec l'âge. En effet, nous avons comptées 25 cas dont le bilan montre que la FT₄ est basse, la TSH est alors plus élevée avec une valeur supérieure à 10 $\mu\text{UI/L}$ ce qu'on peut conclure une hypothyroïdie clinique (avérée) et surtout beaucoup plus représentée dans la tranche 36-55 ce qui correspond à 14 femmes.

15 femmes sont touchées par une hypothyroïdie infra clinique présentant une concentration élevée de TSH et un taux normal de T3 et T4. En ce qui concerne l'hypothyroïdie d'origine hypothalamo-hypophysaire, nous avons trouvé 02 patientes dont le bilan thyroïdien montre une FT₄ basse et un taux de TSH normale, ce qui témoigne de l'origine hypophysaire ou hypothalamique.

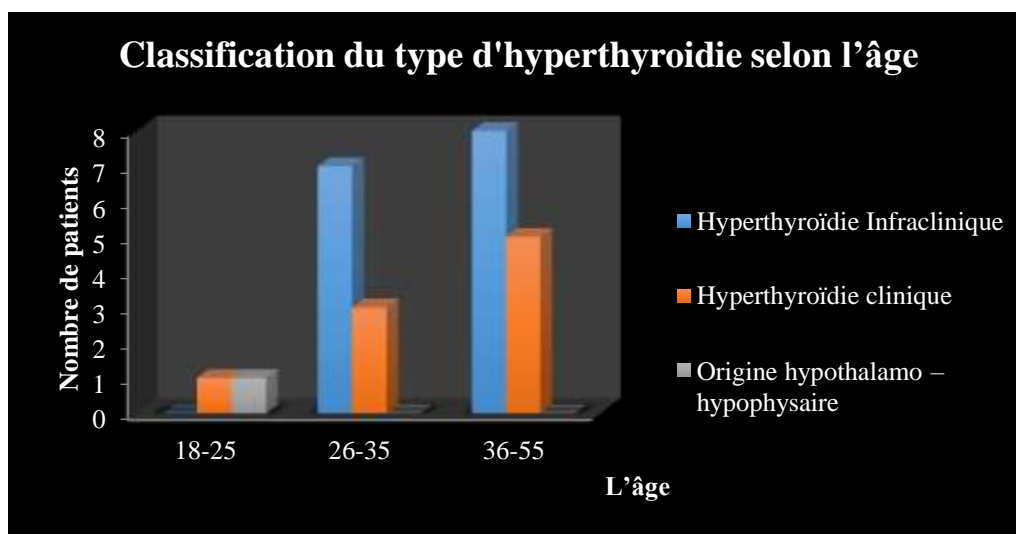


Figure 19. Classification du type d'hyperthyroïdie selon l'âge.

Nous avons 15 sujets atteints de l'hyperthyroïdie infraclinique ou occulte (encore appelée fruste ou asymptomatique), c'est la forme la plus représentée. Elle est plus présente chez 08 femmes âgées de 36-55 ans dont la T4 libre était dans les limites de la normale et celle de la TSH en dessous de la limite inférieure de la normale (figure 19). Nous avons également 09 sujets présente une hyperthyroïdie clinique (encore appelée patente ou avérée), dans le bilan thyroïdien présent une TSH basse avec une T4 et/ou T3 élevées. Une seule patiente avec une TSH normale et une T4 élevé qui peut évoquer une hyperthyroïdie d'origine hypothalamo-hypophysaire ou un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes.

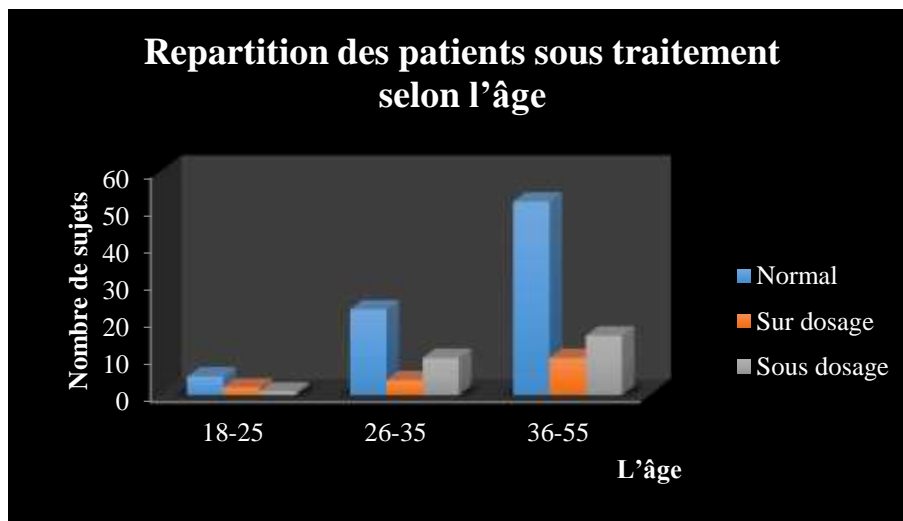


Figure 20. Répartition des patients sous traitement selon l'âge.

L'étude s'étale entre un âge minimal de 18 ans et un âge maximal de 55 ans dont la moyenne d'âge était de 36.5 ± 11.1 ans.

123 patients de la population d'étude sont sous traitement (lévothyrox, carbimazole), parmi ce groupe de patients suivis, la majorité était sous L-Thyroxine dans 80 cas sont améliorés, leurs bilans thyroïdiens tend vers la normal surtout pour les femmes âgées de 36-55 ans. Parmi tous les bilans thyroïdiens perturbés, nous avons constaté 16 cas en surdosage et 27 en sousdosage, les femmes de la tranche d'âge 36-55 ans sont toujours les plus touchées avec un nombre de 10 cas surdosés et 16 cas sousdosés (figure 20).

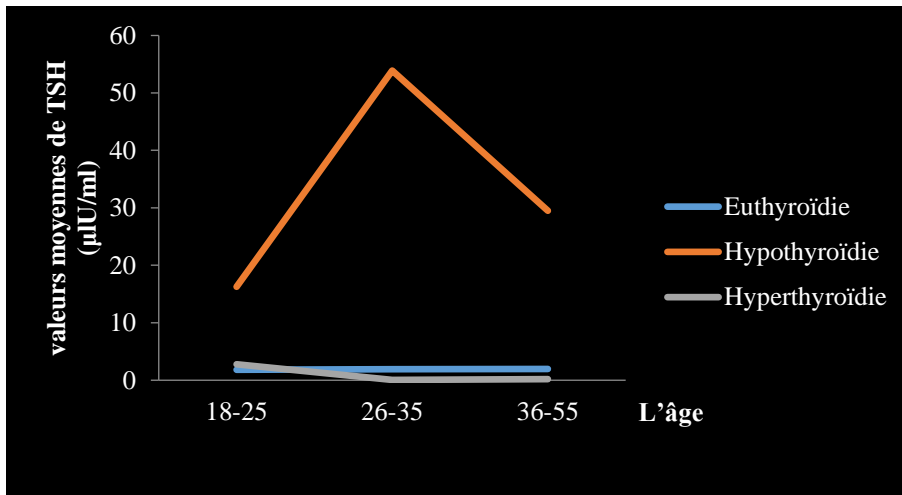


Figure 21. Valeurs moyennes de TSH selon l'âge.

Valeurs de référence = 0.39 - 6.16 µUI/ml.

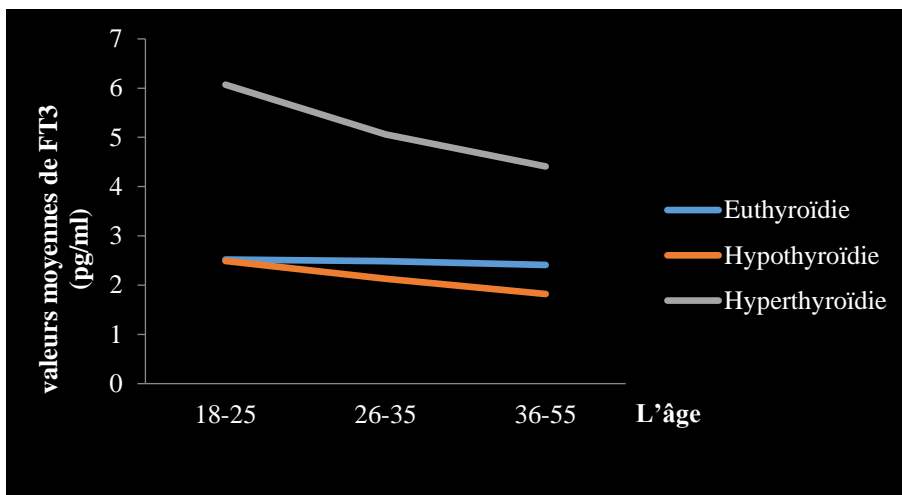


Figure 22. Valeurs moyennes de la FT3 selon l'âge.

Valeurs de référence = 1.4 - 4.2 pg/ml.

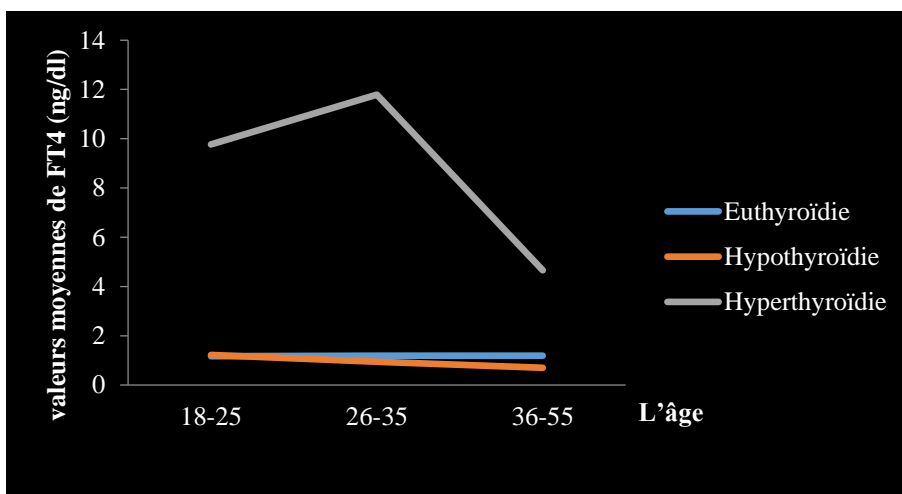


Figure 23. Valeurs moyennes de FT4 selon l'âge.

Valeurs de référence = 0.8 - 2.0 ng/dl.

Dans les cas d'euthyroïdie, la courbe présente un TSH normale (figure 21), la T3 et la T4 normales (figure 22 ; 23) ceci correspond à un état thyroïdien normal.

En se basant sur les valeurs référentielles, il est montré dans notre étude que l'hypothyroïdie est caractérisée par une augmentation de la TSH (figure 21) et par une sécrétion trop faible d'hormones T3 et T4, (figure 22 ; 23). La TSH est le paramètre de référence pour l'évaluation de la fonction thyroïdienne donc un taux trop élevé de TSH est le signe d'un manque de T4 dans le sang, alors en cas de diminution de la T4 dans le sang, l'hypophyse sécrète davantage de TSH pour stimuler la glande thyroïdienne.

En revanche, l'hyperthyroïdie se caractérise par une diminution de la TSH (figure 21) qui résulte d'une surproduction d'hormones par la glande thyroïde T3 T4 (figure 22; 23), Lorsque la TSH est faible, cela signifie que la thyroïde fabrique trop d'hormones thyroïdienne, plusieurs causes très différentes peuvent engendrer ce phénomène.

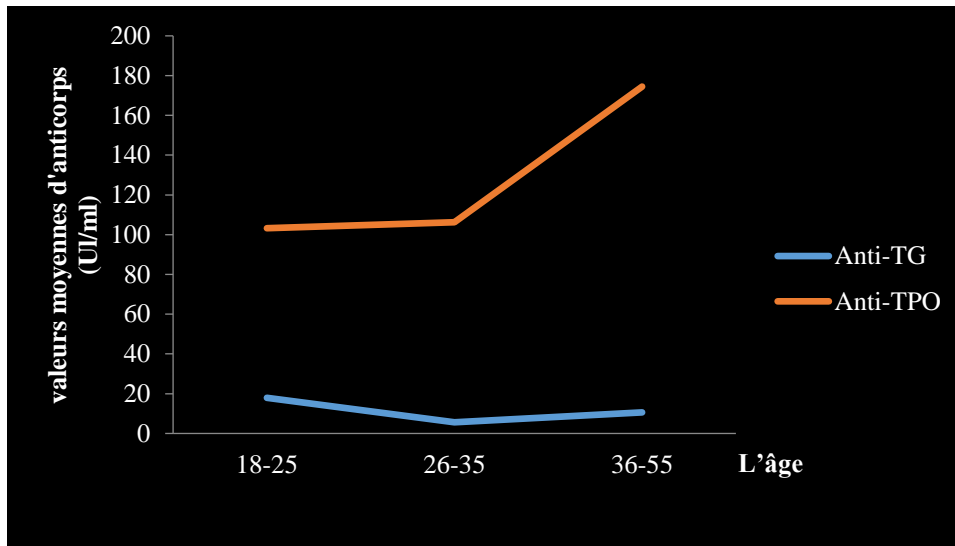


Figure 24. Les valeurs moyennes des anticorps antithyroïdiens selon l'âge.
Valeurs de référence : Anti-TPO = <20 UI / mL, Anti-TG <4 UI / mL, N= 16 cas de thyroïdite en euthyroïdie.

La courbe présente une augmentation progressive des concentrations d'Anti-TPO selon l'âge, Lorsque les concentrations en anticorps anti-TG et anti-TPO sont anormalement élevés (surtout d'anti-TPO), cela signifie qu'il existe un dysfonctionnement de l'immunité thyroïdienne. Seul le médecin pourra interpréter les résultats et donne un diagnostic. Les Anticorps anti-TG et anti-TPO sont un indicateur de thyroïdite avec infiltration lymphocytaire (thyroïdite d'Hashimoto). La courbe montre des valeurs plus élevées d'Anti-TPO, les valeurs moyenne était de 103,25 UI/ml pour la tranche d'âge 18-245 ans et de 106,18 UI/ml pour la tranche d'âge 26-35ans, les valeurs de la tranche 36-55 ans sont les plus élevées atteinte une valeur moyenne de 174,47 UI / mL. Les anti-TPO très élevés ce qui laisse penser à une thyroïdite d'origine auto immune (Syndrome d'Hashimoto). Avec cette thyroïdite, il faut s'attendre à ce qu'une hypothyroïdie se déclare dans le futur.

Discussion

Le résultat principal de cette étude est qu'il existe un grand nombre de prescriptions d'un bilan thyroïdien, il y avait 960 bilans prescrits dans ce contexte. Nous avons vu que la fréquence des bilans thyroïdiens prescrits par les médecins a atteint 53% en 2017, généralement les bilans biologiques thyroïdiens sont indiqués dans le dépistage et le diagnostic surtout en cas de suspicion de pathologie thyroïdienne à travers les symptômes initiaux du patient ou pour la surveillance d'une pathologie thyroïdienne connue comme le suivi des dysthyroïdies traitées, mais également dans le suivi des patients traités par des médicaments constituant un facteur de risque de dysthyroïdie, un bilan thyroïdien systématique est prescrit avant et pendant (tous les 6 mois) un traitement avec amiodarone, interféron ou lithium (**Goichot, 2016**) [47]. Pourtant, beaucoup de problèmes féminins peuvent s'expliquer par un problème de thyroïde (syndrome prémenstruel, à certains cas de règles irrégulières).

Le bilan thyroïdien est beaucoup plus demandé chez les sujets âgée, l'âge moyen était de 36 ans, les perturbations de la biologie thyroïdienne sont très fréquentes chez les patients âgés, les troubles d'un bilan thyroïdien peuvent être rencontrés à causes des conséquences de comorbidités sur l'hormonémie thyroïdienne, aussi devant des troubles cognitifs ou des troubles de l'humeur chez le sujet âgé (**Goichot, 2016**) [47], elles sont généralement secondaires aux maladies souvent multisystémiques que présentent ces patients ou aux médicaments prescrits. Les principaux dosages biologiques thyroïdiens sont représentés par les hormones thyroïdiennes : TSH, T4 et T3, ainsi que les anticorps thyroïdiens.

Après le diabète, les troubles de la thyroïde sont les deuxièmes troubles endocriniens les plus fréquents chez les femmes en âge de procréer. Dans le cadre de la suspicion d'une pathologie thyroïdienne, 83 bilans ont été réalisés, il y avait 42 hypothyroïdies, 25 hyperthyroïdies et 16 thyroïdites en euthyroïdie.

D'après nos résultats, nous avons remarqués que l'hypothyroïdie est le trouble le plus fréquent de la thyroïde. Son incidence augmente avec l'âge, elle affecte plus volontiers les femmes (sex-ratio de 1/10), notamment après la ménopause (**Ladsous, Wémeau, 2010**) [24]. L'âge est reconnu comme le facteur pronostique le plus important, une hypothyroïdie fréquente du sujet âgée nécessite un avis médical spécialisé, un inventaire des bénéfices par rapport aux risques et en effet indispensable (**Modigliani, 1998**) [25].

L'hypothyroïdie a été constatée souvent avec une baisse anormale des hormones sécrétées par la glande thyroïde (T3, T4) mais on a attiré l'attention sur le fait que le dosage de la TSH est le meilleur et le plus fiable pour dépister les dysthyroïdies, le diagnostic biologique d'hypothyroïdie repose sur l'élévation de la TSH, qu'il y ait ou non abaissement de la T4 libre. Selon les résultats de laboratoire, les valeurs

moyennes de TSH atteint 16,27 μ IU/ml pour la tranche 18-25 ans, 53,89 μ IU/ml pour la tranche 26-35 ans, et 29,49 μ IU/ml pour la tranche 36-55 ans. Dans le cadre d'une simple suspicion clinique, l'intérêt d'un dosage couplé de T4 libre est discutabile (**Popelier et Delbot, 1998**) [21].

Nos résultats sont en concordance avec une étude de cohorte menée pendant 20 ans en Angleterre (Wickham Study Grande-Bretagne de 1974 à 1994), ce dernier, a montré que l'incidence d'une hypothyroïdie survient chez la femme avec une morbidité de 3,5/1 000/an chez la femme et celle de l'hyperthyroïdie spontanée était de 0,8/1000. L'âge moyen de survenue est de 60 ans (**Schlienger, 2009**) [26].

Dans plusieurs études, les étiologies les plus souvent retrouvées de l'hypothyroïdie étaient auto-immune, dans les régions avec apport suffisant d'iode, la thyroïdite chronique auto-immune (Syndrome d'Hashimoto) est la principale étiologie d'une hypofonction thyroïdienne. Certains médicaments peuvent aussi provoquer une hypothyroïdie, le plus courant est l'amiodarone, un médicament à visée cardiaque qui peut stimuler ou endommager la thyroïde.

L'hypothyroïdie est souvent due à une atteinte de la glande elle-même (hypothyroïdie primaire), mais peut être secondaire à un dysfonctionnement hypothalamique ou hypophysaire (hypothyroïdie centrale) (**Laboureau-Soares Barbosa, Rodien, Illouz, Rohmer, 2009**) [23].

Une dysfonction primitive de la glande thyroïde est confirmée de manière fiable par un dosage de la TSH. L'hypothyroïdie primaire est la plus fréquente (environ 2 % de la population), par la généralisation du dosage de la TSH, le mode actuel de découverte le plus fréquent est le bilan systématique ou le bilan pour asthénie (**Young, 2011**) [28].

La prévalence de l'hypothyroïdie est plus importante chez les femmes, celle-ci peut être avérée fréquemment symptomatique; parmi les cas d'hypothyroïdies, nous avons calculés 25 de femmes atteinte d'une hypothyroïdie clinique ou patente, vient à tous âge, la tranche la plus touchée est celle de 36-55 ans, les bilans thyroïdiens nous a montré la FT4 est basse, la TSH est alors plus élevée, supérieure à 10 μ UI/ml, débute souvent entre 30 et 60 ans, la prévalence augmente constamment avec l'âge (**Côté, 2011**) [45].

En revanche, 15 de femmes atteintes de l'hypothyroïdie infraclinique et celle-ci est définie un degré d'hypothyroïdie primaire souvent peu ou asymptomatique, c'est le couple FT4 et TSH qui a posé le diagnostic dans lequel il existe une concentration légèrement élevée de la TSH en présence de taux sanguins dans leurs normes de référence des hormones thyroïdiennes T4 et T3. Le piège diagnostique est une TSH normale ou une TSH comprise entre 4 et 10 mUI/L, qui fait faussement conclure à une hypothyroïdie primaire fruste.

La conséquence la plus importante de l'hypothyroïdie infra-clinique est sa forte probabilité d'évolution vers l'hypothyroïdie clinique patente. L'hypothyroïdie infra-clinique est le plus souvent un stade précoce de l'hypothyroïdie. Cette évolution vers l'hypothyroïdie avérée peut être liée aux facteurs prédictifs importants telle une TSH initiale élevée ($> 10 \mu\text{UI/ml}$), des anticorps antithyroperoxydase (anti-TPO), et des antécédents thyroïdiens ou des traitements susceptibles d'entraîner une hypothyroïdie (amiodarone, lithium, interféron). Environ un tiers des hypothyroïdies frustes va évoluer vers une hypothyroïdie avérée. Un autre tiers verra son taux de TSH se normaliser spontanément (**HAS, 2007**) [27].

Plusieurs études ont montré que l'hypothyroïdie infra-clinique peut progresser vers l'hypothyroïdie clinique patente approximativement dans 2 à 5% des cas par an. Cela signifie que jusqu'à 50% des patients présentant une hypothyroïdie infra-clinique vont développer une hypothyroïdie patente en l'espace d'une décennie (seulement 4% auront leur TSH normalisée) (**Kurland, 2016**) [29]. Le risque est accru après l'âge de 60 ans et en présence d'anticorps anti-TPO positifs. Après une évolution de quatre ans, si ces deux facteurs sont présents, il y a une probabilité de 80 % d'évolution vers l'hypothyroïdie clinique. Plus la TSH est élevée, plus le risque augmente (**Côté, 2011**) [45].

Dans notre étude, 25 sujets atteints de l'hyperthyroïdie ou nous avons également vu que l'hyperthyroïdie est le fonctionnement inverse de l'hypothyroïdie et en plus le risque d'atteindre une hyperthyroïdie augmente avec l'âge, la tranche la plus touchée est celle de 36-55 ans. En effet, chez la personne âgée, l'hyperthyroïdie se développe souvent insidieusement et mime d'autres pathologies.

Les résultats obtenues du bilan thyroïdien chez cet échantillon de femmes montrent une augmentation des hormones thyroïdiennes (T3 ; T4) avec des valeurs basses de TSH dont la tranche d'âges 18-25 ans atteinte une valeur moyennes de $2,78 \mu\text{IU/ml}$, et de $0,06 \mu\text{IU/ml}$ pour la tranche d'âges 26-35 ans et de $0,18 \mu\text{IU/ml}$ pour la tranche d'âges 36-55 ans.

Cette hyperthyroïdie chez les patients peut être due aux facteurs exogènes comme un traitement freinateur ou un surdosage involontaire ou subreptice d'un traitement substitutif mais aussi plusieurs maladies très différentes peuvent engendrer ce phénomène. A l'origine, il peut s'agir d'une thyroïde gonflée, d'un nodule, d'une inflammation, voire d'une maladie de Basedow, dans la très grande majorité des cas (85 %), c'est la maladie de Basedow qui est à l'origine de l'hyperthyroïdie (**Gaulin et Guelmane, 2013**) [2].

Parmi les cas d'hyperthyroïdie, nous avons 09 sujets présente une hyperthyroïdie hyperthyroïdie clinique (encore appelée patente ou avérée), généralement cette forme correspondant à l'association de signes cliniques francs et d'une biologie perturbée (TSH basse, T4 et/ou T3 élevées).

Nous avons également 15 sujets atteints de l de l'hyperthyroïdie infraclinique ou occulte (encore appelée fruste ou asymptomatique), le laboratoire transmet fréquemment des résultats où la TSH est abaissée avec des valeurs de T3 et de T4 libres normales.

En théorie, elle est définie par une diminution isolée de TSH sans élévation des hormones thyroïdiennes T4L et T3L (**ANAES, 2000**) [35], les causes extrathyroïdiennes de diminution isolée de la TSH sont habituellement facilement exclues par l'interrogatoire ou le contexte clinique : insuffisance hypophysaire, grossesse, certains médicaments (essentiellement les hormones thyroïdiennes, les autres causes étant anecdotiques : corticoïdes à fortes doses, dopamine, bêtabloquant). Les maladies générales graves peuvent perturber à des degrés variables le bilan thyroïdien et être à l'origine d'une diminution de la TSH dans les formes les plus sévères (**Goichot, Luca, Vinzio, Schlienger, 2008**) [46].

Nous avons aussi cité 03 sujets à différentes âge de la population d'études dans leurs bilans thyroïdiens présentent des discordances de TSH, T4L/T3L, elles ne sont généralement pas liées à une maladie thyroïdienne. Elles sont cependant le plus souvent liées à des perturbations non spécifiques du bilan thyroïdien dans le cadre d'une maladie générale, à des médicaments (notamment l'amiodarone) ou à des artefacts de dosages.

Certaines situations peuvent être évoquées cliniquement (insuffisance hypophysaire avec une T4L basse mais une TSH normale), plus rare mais néanmoins existante, l'hypothyroïdie peut aussi être secondaire, parmi les sujets d'hypothyroïdiens, nous avons que 02 femmes dans la tranche 36-55 ans présentent une atteinte hypothalamo-hypophysaire également appelée « insuffisance thyroïdienne » ou « hypothyroïdie secondaire ou centrale », les études effectuées de la thyroïde ont démontrés que les hypothyroïdies d'origine centrale sont infiniment moins fréquentes (rapport de 1/1000) (**Ladsous, Wémeau, 2010**) [24].

Le résultat de leur bilan thyroïdien présent une concentration normale de la TSH avec une augmentation de la FT4, ceci est vraisemblablement liées à un désordre des fonctions hypothalamo-hypophysaires, dans ce cas, hypothyroïdie secondaire est due surtout à un dysfonctionnement de l'hypophyse, une glande du cerveau, dont les sécrétions en thyroïdostimuline (TSH) sont insuffisantes. L'insuffisance thyroïdienne est beaucoup plus rare que l'hypothyroïdie primaire, avec une prévalence estimée à 0,005 %. Elle constitue moins de 5 % des hypothyroïdies (**Young, 2011**) [24].

Très rares situations de résistance aux hormones thyroïdiennes (T4L élevée avec TSH normale ou augmentée), en 2016 dans la tranche d'âge 18-25 ans, nous avons trouvées un seul cas particuliers présente une hyperthyroïdie d'origine hypothalamo-hypophysaire ou un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes, présenté par une concentration plasmatique de TSH normale avec un T4 libre élevé. C'est rare qu'on trouve une élévation plasmatique de la T4 libre qui peut être associée à un hypométabolisme tissulaire, secondaire au caractère non fonctionnel du récepteur tissulaire aux hormones thyroïdiennes.

Ces cas sont généralement rares peuvent être due à une maladie héréditaire de transmission autosomique dominante caractérisée par l'insensibilité de tissus, normalement réactifs, à une stimulation thyroïdienne, la résistance à l'action d'une hormone se définit par l'absence de réponse fonctionnelle d'un tissu à une stimulation hormonale physiologique (**Vlaeminck-Guillem, Wémeau 1997**) [48].

Parmi les cas pathologiques, 16 sujets présentent une thyroïdite en euthyroïdie, les anticorps anti-TPO ont été dosés dans 9 cas de patients et 4 fois en association avec les AC anti-TG, les anticorps anti-TG ont été demandés 3 fois seuls avec la TSH dans le suivi d'une thyroïdite non traitée. Le bilan thyroïdien montre une augmentation sévère des anticorps anti-TPO avec des taux plasmatiques normaux de la TSH et de la T3, T4, les valeurs moyenne était de 103,25 UI/ml pour la tranche d'âge 18-25 ans et de 106,18 UI/ml pour la tranche d'âge 26-35ans, les valeurs de la tranche 36-55 ans sont les plus élevée atteint une valeur moyenne de 174,47 UI / mL. Les anti-TPO très élevés laissent penser à une thyroïdite d'origine auto immune (Hashimoto), avec cette thyroïdite il faut s'attendre à ce qu'une hypothyroïdie se déclare dans le futur, dans ce cas le corps du malade se met à produire des anticorps qui luttent contre la thyroïde. Cette dernière s'en trouve ralentie et ne produit plus assez d'hormones. Au fil du temps, la maladie progresse et la quantité d'hormones diminue.

Les anticorps anti-TPO sont surtout observés dans la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Basedow, également les anti-TG sont présents dans de nombreuses pathologies thyroïdiennes auto-immunes, mais à une fréquence moindre que les anticorps anti-TPO (**Albarède, Guyard1, Burg, Nga Pham, 2006**) [48].

La thyroïdite de Hashimoto, elle entraîne surtout une hypothyroïdie, bien que tous les individus atteints de la maladie Hashimoto n'aient pas de symptômes d'hypothyroïdie les antithyroïdiens ont démontré comme étant des marqueurs d'une future de la maladie thyroïde, la plupart des médecins savent que l'hypothyroïdie est une maladie auto-immune (**Kurland, 2016**) [29].

123 patients de la population d'étude sont sous traitement thyroïdien (lévothyrox, carbimazole) dans 80 bilan tend vers la normal, sauf 16 cas surdosé, le surdosage est présentait avec une diminution de la TSH chez les cas sous lévothyrox, et anti-TPO élevé dans certains sujets, par contre les cas sous carbimazole présentent une augmentation de la TSH. 27 cas sousdosé, dans la TSH était élevée chez les cas sous lévothyrox, pour les cas sous carbimazole, la TSH était diminué. Parmi tous les bilans thyroïdiens prescrits aux malades traités, la majorité était sous la lévothyroxine, le traitement est généralement purement substitutif et le plus souvent poursuivi à vie.

La lévothyroxine peut être prescrite dans différentes situations pour le traitement des hypothyroïdies quelles que soit leur origine, un traitement substitutif des hypothyroïdies avérées ou frustes, dans ce cas-là le lévothyrox permet de compenser le ralentissement de certaines fonctions chez ces patients atteints d'hypothyroïdie, il est indiqué comme substitut de la thyroxine naturelle lorsque celle-ci est insuffisante, il est aussi prescrit aux situations où l'on souhaite freiner la TSH (goitre et nodules thyroïdien, exploration Thyroïdienne). Par contre le carbimazole est antithyroïdien, les médecins donnent ce genre de médicament pour traiter l'hyperthyroïdie, réduisant la production des hormones thyroïdiennes.

L'équilibre hormonal est parfois difficile à trouver. Sous dosé, il ne marche pas. Surdosé, il peut être à l'origine d'effets cardiaques graves. Cependant les contrôles réguliers (prises de sang pour dosage de la TSH) sont nécessaires pour trouver la bonne dose, variable d'un patient à l'autre.

Des études observationnelles ont montré que dans la vie réelle, 40 % des patients sous L-Thyroxine sont mal équilibrés dont la moitié sont surdosés avec probablement les mêmes risques que ceux de l'hyperthyroïdie infra-cliniques décrits plus haut (**Goichot, 2016**) [47]. La lévothyroxine, est recommandée et que les tests de laboratoire sont aisément disponibles pour la mesure de la lévothyroxine (T4) libre et de la thyroïdostimuline hormone (TSH). Cependant des études transversales ont montré qu'environ 45% de patients sont surtraités et sous-traités (**Portmann, 2009**) [49].

Généralement les causes qui posent ce problème de sous et surdosage d'un traitement lié au patient lui-même, peut-être le patient n'a pas respecté la durée ou le moment idéal de la prise médicamenteuse, les répercussions d'un dosage excessif ou insuffisant ainsi que les éventuelles interférences médicamenteuses et alimentaire.

Un traitement de 3 mois il faut absolument faire un contrôle afin de voir si le dosage est adapté, mais le médecin ne modifie pas un traitement sans faire l'analyse : TSH, T3L et T4L. En cas de modification du taux de TSH sous traitement substitutif par lévothyroxine, les causes doivent être recherchées avant de décider une modification du traitement (**ANSM, 2013**) [50].

Conclusion

Les perturbations thyroïdiennes sont fréquentes et présentent une incidence croissante, elles touchent plus particulièrement des femmes, leur prise en charge nécessite au départ un bilan thyroïdien. Le bilan comporte le dosage de la TSH de la T4 libre et par fois T3 libre.

Au cours de notre étude nous avons démontré et révélé certaines complications physiologiques de l'activité thyroïdienne. Parmi les 960 bilans biologiques présentés au laboratoire d'analyses médical, 206 patients sont avérés atteints de troubles thyroïdiens. Seules 83 femmes sont sans traitement médicamenteux dont certaines sont atteintes de dysthyroïdie (l'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdies) et d'autres présentent une infection inflammatoire de la glande thyroïde (thyroïdite).

Nous avons donc pu constater que l'hypothyroïdie est la pathologie la plus fréquentes des dysthyroïdie chez le sujet âgé suite à une insuffisance de la production d'hormones par la glande thyroïde, c'est une maladie en général chronique, de plus la maladie affecte plutôt les femmes dont l'âge moyen de survenue est observé dans la tranche d'âge 36-55 ans comme elle peut survenir à tout âge. Ce qui a comme conséquence une complication chez le patient au traitement ainsi que des changements dans son mode de vie.

Il faut être très prudent pour interpréter les perturbations de la biologie thyroïdienne en raison de la très grande fréquentation chez le sujet âgé. Ces perturbations doivent être distinguées d'une dysthyroïdie vraie (hypo- ou hyperthyroïdie). En cas de doute, il est préférable de reconstrôler les tests thyroïdiens après quelques semaines plutôt que de traiter abusivement un patient souvent fragilisé par la maladie. Un tel traitement pourrait en effet entraîner une hypo- ou hyperthyroïdie.

Une bonne hygiène de vie avec une alimentation saine peut prévenir les dysfonctionnements et les dérèglements de cette glande endocrine, donc la prévention est la meilleure chose qu'on puisse faire pour rester en bonne santé, les gens continuent de se porter assez bien. Il vaut mieux avoir une alimentation saine apportant suffisamment d'iode, de sélénium et de zinc et éviter le stress au quotidien. Une pharmacovigilance en cas de prise de médicaments, tels que l'amiodarone ou le lithium et un dépistage avec un bilan hormonal doivent être recommandés et appliqués avec rigueur par la population féminine.

Références bibliographiques

- [1] **Ryndak-Swiercz A** (2010). Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde ; Les maladies de la thyroïde. Ed Elsevier Masson SAS, 62, Paris, France : 3-11.
- [2] **Gaulin MM et Guelmane** (2013). Les maladies thyroïdiennes, Le guide de la thyroïde. Ed Fine Media, 204, rond-point du Pont de Sèvres - 92649 Boulogne-Billancourt cedex : 42-73
- [3] <https://tatianaetlathyroide.wordpress.com/quest-ce-que-cest-que-la-thyroide-2/>
- [4] **V. Vlaeminck-Guillem** (2017) Chapitre 02-Structure Et Physiologie Thyroïdiennes, Endocrinologie-Nutrition :1B-16B.
- [5] https://fr.wikipedia.org/wiki/Glande_thyro%C3%AFde
- [6] https://fr.wikipedia.org/wiki/Hormone_thyro%C3%AFdienne
- [7] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Triiodothyronine>
- [8] <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/20983/ch01.html>
- [9] **Patricia Fisher Ghanassia**, Edouard Ghanassia (2012). Endocrinologie nutrition. 6^e édition Vernazobre-Grego, 99 bd de l'Hôpital 75013 Paris : 512 pages
- [10] <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/trh-tsh-hormones-thyroïdiennes-antithyroïdiens-synthese/hormones-thyroïdiennes-t4-t3/>
- [11] <http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/physiologie2an-thyroide.pdf>
- [12] **Françoise Brucker-Davis**, Sylvie Hiéronimus, Patrick Fénelichel (2016). Thyroïde et environnement. La presse médicale, n°1, 45: 78–87
- [13] **Elisabeth Modigliani**, Marguerite Legrand, Régis Cohen (1998). Pathologie thyroïdienne en pratique courante. Doin Initiative Santé, Paris, 26, avenue de l'Europe : 157pages
- [14] **P. Rodien**, A. Bourdelot, F. Savagner (2009). Actualités en endocrinologie thyroïdienne. Endocrinologie-Nutrition : 1C-5C
- [15] **Camille Buffet**, Camille Vatier (2011). Hyperthyroïdie. Endocrinologie Diabétologie Nutrition. Ed Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, France : 65-78
- [16] http://194.167.35.92/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-integres/MI6_regulation_hormonale_chronobiologie/Ressources_locale/physio_hormone/PCEM2_MI6_Physio_Thyroid.pdf
- [17] **M. d'Herbomez** (2010). Évaluation biologique de la fonction thyroïdienne, Les maladies de la thyroïde. Ed Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, France :12-18
- [18] **S. Laboureau-Soares Barbosa**, F. Boux de Casson, V. Rohmer (2009). Exploration fonctionnelle de la glande thyroïde (en dehors de l'imagerie). Endocrinologie-Nutrition :1E-11E
- [19] <http://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-7651.html>

- [20] <http://www.cancer-environnement.fr/274-Perturbateurs-endocriniens.ce.aspx>
- [21] **M Popelier et T Delbot** (1998). Hypothyroïdie. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris). Encyclopédie Pratique de Médecine, 3-0480, 5p
- [22] **M. Gurnell** (2009). Maladie et traitement, Endocrinologie. Ed De Boeck Université, rue des Minimes, 39, B-1000 Bruxelles : 67-169
- [23] **Laboureau-Soares Barbosa S, Rodien P, Illouz F et Rohmer V** (2009). Hypothyroïdie acquise de l'adulte. Endocrinologie-Nutrition : 1B – 8B.
- [24] **Dr Miriam Ladsous**, Pr Jean-Louis Wémeau (2010). Hypothyroïdie de l'enfant et de l'adulte. La revue Du Praticien ; Vol 60 : 419 – 424.
- [25] **Elisabeth Modigliani** (1998). Pathologie thyroïdienne selon le terrain, Pathologie thyroïdienne en pratique courante. Doin Initiative Santé, Paris, 26, avenue de l'Europe : 117-138
- [26] **Jean-Louis Schlienger** (2009). Hypothyroïdie acquise de l'adulte. Endocrinologie-Nutrition : 1B-11B
- [27] Haute Autorité de santé (2007). Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. Recommandations professionnelles : 13p
- [28] **Jacques Young** (2011). Hypothyroïdie, Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. Ed Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, France : 357-369
- [29] **Dr. Norbert Kurland** (2009-2016). Traitement-hypothyroïdie-Hashimoto-auto-immune. Fibrokur.Com
- [30] **S Albarède, A Guyard, E Burg, B Nga Pham** (2006). Contrôle national de qualité en auto-immunité : anticorps anti-thyroïdiens. Annales de Biologie Clinique, Volume 64, N° 5
- [31] **Aubène Léger** (2001). Hypothyroïdie, Pathologie thyroïdienne. 4^e Edition Médecine-Sciences Flammarion, 4, Rue casimir_Delavigne 75006 Paris, France : 122-144
- [32] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Hypothyro%C3%AFdie>
- [33] **Michel Petit, Jacques Altman, Paul Belon** (2005). Endocrinologie diabétologie. Ed Masson SAS, 21, Rue Camille Desmoulins, Paris, France : 118pages
- [34] **Pr Jérôme Clerc, Dr Hervé Monpeyssen** (2011). Hyperthyroïdie. La revue du praticien ; Vol. 61 : 1-17
- [35] Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) (2000). Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte. Service des Recommandations et Références Professionnelles, 159, rue nationale - 75640 paris cedex : 37 page.
- [36] <http://www.em-consulte.com/en/article/74920>
- [37] **Jacques Young** (2011). Hyperthyroïdie, Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. Ed Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, paris, France : 340-356

- [38] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/endocrino.pdf>
- [39] **Pr Marc Klein**, Pr Laurent Brunaud (2008). Goitre et nodule thyroïdien. La revue du praticien Vol 58 :1249-1259
- [40] **Jacques Young** (2011). Goitre et nodule thyroïdien, Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. Ed Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, paris, France : 309-324
- [41] **P. Perimenis** (2010). Thyroïde et grossesse, Les maladies de la thyroïde. Ed Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, Paris ; France : 131-140
- [42] <http://www.bio-m-r.com/produit.php?id=78>
- [43] **Aubène Léger** (2001). Exploration in vitro, Pathologie thyroïdienne. 4^e Edition Médecine Sciences Flammarion, 4, Rue casimir Delavigne 75006 Paris : 18-39
- [44] **Stefan Fischli** (2013). Hypothyroïdie. Forum Med Suisse ; 13(21):401–407
- [45] **Dr Gilles Côté** (2011) Les problèmes thyroïdiens. Med Actuel DPC ; Vol. 11 N° 7 : 33-36
- [46] **Bernard Goichot**, Florina Luca, Stéphane Vinzio, Jean-Louis Schlienger (2008). Dysthyroïdies frustes ou infracliniques. mt, vol. 14, n° 5-6 :298-305
- [47] **Bernard GOICHOT(2016)**. Prescrire et interpréter le bilan thyroïdien en médecine générale, 9 pages .mt : 22 (4) : 259-64.
- [48] **Virginie Vlaeminck-Guillem Jean-Louis Wémeau** (1997). Syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes : bases moléculaires et pathogéniques. m/s : médecine/sciences, n° 12, vol. 13 :1419-27
- [49] **Dr Luc Portmann** (2009) Comment prescrire les hormones thyroïdiennes?, Revue Médicale Suisse, 5 : 758-62
- [50] **ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (2013).Etat des lieux de l'utilisation de la lévothyroxine en France : 1- 16

Annexes

Réactifs et matériaux fournis dans le kit (DiaMerta)

TSH ELISA

1. Calibrateurs (7 flacons de 1 mL chacun)

2. Contrôle (1 flacon, 1 ml)

3. Conjugué (1 flacon, 13 ml)

Anticorps de chèvre anti-TSH conjugué au raifort peroxydase HRP

Anticorps de souris anti-TSH biotinylé

4. Microplaque de 96 puis revêtue (1 microplaque cassable)

-Microplaque enduite de streptavidine

5. Substrat TMB (1 flacon, 15 ml)

H₂O₂-TMB 0,26 g /

6. Solution d'arrêt (1 flacon, 15 ml)

Acide sulfurique 0,15 mol / L

7. 50X Conc. Solution de lavage (1 flacon, 20 ml) NaCl 45 g / L, Tween-20 55 g / L + l'eau distillée

FT4 ELISA

1. Calibrateurs (6 flacons, 1 ml chacun)

2. Conjugué (1 flacon, 12 ml) T4 conjugué à la peroxydase de raifort (HRP)

3. Microplaque revêtue (1 microplaque cassable)

Anticorps anti-T4 adsorbé sur microplaque

4. Substrat TMB (1 flacon, 15 ml) H₂O₂-TMB (0,26 g / L)

5. Solution d'arrêt (1 flacon, 15 ml) Acide sulfurique 0,15 mol / L (éviter tout contact avec la peau)

6. 50X Conc. Solution de lavage (1 flacon, 20 ml) NaCl 45 g / L, Tween-20 55 g / L REF DCE006-0

FT3 ELISA

1. Calibrateurs (6 flacons, 1 ml chacun)

2. Conjugué (1 flacon, 12 ml) T3 conjugué à la peroxydase de raifort (HRP) 3. Microplaque revêtue (1 microplaque cassable) Anticorps anti-T3 adsorbé sur microplaque

4. Substrat TMB (1 flacon, 15 ml) H₂O₂-TMB 0,26 g / L

5. Solution d'arrêt (1 flacon, 15 ml)

Acide sulfurique 0,15 mol / L

6.50X Conc. Solution de lavage (1 flacon, 20 ml)

NaCl 45 g / L, Tween-20 55 g / L REF DCE006-0

Anti TPO1.Calibrateurs anti TPO (6 flacons de 1,2 mL chacun)

Tampon phosphate 0,1 M, NaN₃ <0,1%, sérum humain

2. Contrôles (2 flacons de 1,2 mL chacun, prêts à l'emploi)

Tampon phosphate 0,1 M, NaN₃ <0,1%, sérum humain

3.Diluant d'échantillon (1 flacon, 100 ml)

Tampon phosphate 0,1 M, NaN₃ <0,1%

4.Conjugué (1 flacon, 15 ml)

Anti h-IgG conjugué à la peroxydase, BSA 0,1%, Proclin <0,0015%

5.Microplaque enduite (1 microplaque cassable enduite d'antigène Thyroperoxydase)

6.Substrat TMB (1 flacon, 15 ml)

H₂O₂-TMB (0,26 g / L)

7.50X Conc. Solution de lavage (1 flacon, 20 ml) NaCl 45 g / L; Tween-20 55 g /

8.Solution d'arrêt (1 flacon, 15 ml)

Acide sulfurique 0.15M

Thyroglobuline

1.Calibrateurs de thyroglobuline (6 flacons, 1 mL chacun)

2.Réactif à la biotine (1 flacon, 13 ml)

Anticorps monoclonal biotinylé anti-Tg

3.Réactif enzymatique (1 flacon, 13 ml)

Anticorps anti-Tg IgG marqué au raifort peroxydase (HRP)

4.Microplaque revêtue (1 microplaque cassable)

Microplaque enduite de streptavidine

5.Substrat TMB (1 flacon, 12 ml)

H₂O₂-TMB 0,26 g / L (éviter tout contact avec la peau)

6.Solution d'arrêt (1 flacon, 15 ml)

Acide sulfurique 0,15 mol / L (éviter tout contact avec la peau)

7. 50X Conc. Solution de lavage (1 flacon, 20 ml)

Solution tamponnée

Anti TG

1.Calibrateurs (6 flacons de 1,2 mL chacun)

Tampon phosphate 0,1 M, NaN₃ <0,1%, sérum humain

2. Contrôles (2 flacons de 1,2 mL chacun, prêts à l'emploi)

Tampon phosphate 0,1 M, NaN₃ <0,1%, sérum humain

Contrôle négatif, Contrôle positif

3. Diluant d'échantillon (1 flacon, 100 ml)

Tampon phosphate 0,1 M, NaN₃ <0,1%

4. Conjugué (1 flacon, 15 ml)

Anti h-IgG conjugué à la peroxydase de raifort (HRP), BSA 0,1%, Proclin <0,0015%

5. Microplaque revêtue (1 microplaque cassable)

Microplaque enduite de Thyroglobuline antigénique

6. Substrat TMB (1 flacon, 15 ml)

H₂O₂-TMB (0,26 g / L) (éviter tout contact avec la peau)

7. Solution d'arrêt (1 flacon, 15 ml)

0,15 M d'acide sulfurique (éviter tout contact avec la peau)

8. 50X Conc. Solution de lavage (1 flacon, 20 ml)

NaCl 45 g / L ; Tween-20 55 g / L

Matérielle

-Centrifugeuse

- Portoir

-Micropipettes graduées

-Gants

-Embouts

-Laveur de microplaques

-Papier absorbant

-Plaque de microtitrage (96puits)

-Lecteur de microplaques (450 nm, 620-630 nm).

Tableau 1. Répartition des patients selon les années.

Année	Effectif	Pourcentage %
2015	59	6%
2016	250	26%
2017	505	53%
Janvier et Février 2018	146	15%
Total	960	100%

Tableau 2. Répartition des patients selon l'âge

Année	Nombre de cas	Tranche d'âges		
		18-25	26-35	36-55
2015	59	9	17	33
2016	250	32	76	142
2017	505	67	168	270
Jan et Fév 2018	146	14	41	91
Total	960	122	302	536

Tableau 3. Répartition des patients sans et avec perturbation thyroïdienne

Sujets	Effectif	%	Tranche d'âges		
			18-25	26-35	36-55
Sans perturbation thyroïdienne	754	79 %	105	235	414
perturbation thyroïdienne	206	21 %	17	67	122
Total	960	100 %	122	302	536

Tableau 4. Répartition des sujets avec bilan normal selon l'âge

Sujets	Effectif	Tranche d'âges		
		18-25	26-35	36-55
sous traitement thyroïdien	80	5	23	52
Sans traitement	754	105	235	414
Total	834	110	258	466

Tableau 5. Répartition des sujets avec bilan perturbé selon l'âge

Sujets	Effectif	Tranche d'âges		
		18-25	26-35	36-55
Sous traitement	43	3	14	26
Sans traitement	83	9	30	44
Total	126	12	44	70

Tableau 6. Répartition des cas pathologiques selon l'âge

Pathologie	Effectif	%	Tranche d'âges		
			18-25	26-35	36-55
Hypothyroïdie	42	51 %	5	16	21
Hyperthyroïdie	25	30 %	2	10	13
Thyroïdite en euthyroïdie	16	19 %	2	4	10
Total	83	100 %	9	30	44

Tableau 7. Classification des types d'hypothyroïdies selon l'âge

Type d'hypothyroïdie	Tranche d'âges			Total
	18-25	26-35	36-55	
Hypothyroïdie infraclinique (fruste)	4	6	5	15
Hypothyroïdie clinique (patente)	1	10	14	25
Origine hypothalamo–hypophysaire	0	0	2	2

Tableau 8. Classification du type d'hyperthyroïdie selon l'âge

Types d'hyperthyroïdie	Tranche d'âges			Total
	18-25	26-35	36-55	
Hyperthyroïdie Infraclinique	0	7	8	15
Hyperthyroïdie clinique	1	3	5	9
Origine hypothalamo –hypophysaire	1	0	0	1

Tableau 9. Répartition des sujets malades sous traitement selon l'âge

Traitement	Nombre de cas	Tranche d'âges		
		18-25	26-35	36-55
Normal	80	5	23	52
Sur dosage	16	2	4	10
Sous dosage	27	1	10	16
Total	123	8	37	78

Tableau 10. Variation des taux des anticorps antithyroïdiens chez les patients atteints de thyroïdite en euthyroïdie

patients	18-25		26-35		36-55	
	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	/	181,56	10,21	/	/	26,85
2	17,92	24,94	4,57	74,99	/	104,49
3	/	/	/	189,52	/	527,60
4	/	/	2,09	54,03	/	21,97
5	/	/	/	/	8,63	/
6	/	/	/	/	/	68,88
7	/	/	/	/	1,17	157,41
8	/	/	/	/	21,86	/
9	/	/	/	/	/	240,58
10	/	/	/	/	/	248
Moyenne	17,92	103,25	5,62	106,18	10,55	174,47

Hypothyroïdie

Patients 2015	[26 ; 35]				
	TSH (0.39–6.16) μIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	6,33	3,05	1,48	117,40	/
2	11,05	2,97	1,23	/	/
3	9,90	3,93	1,06	/	/

Patients 2015	[36 ; 55]				
	TSH (0.39–6.16) μIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	0,47	1,04	0,76	/	1,97
2	30,15	1,01	0,11	/	/
3	7,66	2,47	0,85	4,68	/

Patients 2016	[18 ; 25]				
	TSH (0.39–6.16) μIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	6,30	2,75	1,09	/	/

Patients 2016	[26 ; 35]				
	TSH (0.39–6.16) μIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	183,61	1,41	0,60	/	/
2	327,00	1,66	1,12	/	/
3	75,02	1,37	0,51	/	/

Patients 2016	[36 ; 55]				
	TSH (0.39–6.16) μIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	7,40	1,37	0,45	/	/
2	13,29	1,52	1,23	/	/
3	10,58	3,14	1,22	/	471,72
4	7,35	1,32	0,87	/	/
5	18,06	0,84	0,67	/	/
6	121,00	2,35	0,93	3,02	/
7	19,67	2,23	0,72	/	/
8	49,03	0,35	0,24	/	/

Patients 2017	[18 ; 25]				
	TSH (0.39–6.16) μIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	6,29	2,81	1,40	/	/
2	7,21	2,65	1,16	/	/

Patients 2017	[26 ; 35]				
	TSH (0.39–6.16) μIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	100,00	0,43	0,22	/	/
2	60,40	1,93	0,52	5,53	/
3	19,91	2,34	1,01	/	/
4	7,71	1,46	1,32	/	/
5	15,44	1,71	0,85	/	/
6	7,07	2,09	1,35	/	/
7	11,09	2,06	1,20	/	/
8	9,51	2,77	0,66	/	281,41
9	8,15	2,35	0,93	/	18,65

Patients 2017	[36 ; 55]				
	TSH (0.39–6.16) μIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	8,88	2,48	0,94	/	/
2	37,43	2,88	0,66	/	/
3	100,00	1,11	0,28	/	/
4	48,59	1,30	0,17	/	/
5	8,55	1,75	0,86	/	/
6	7,81	2,48	0,98	/	/
7	13,50	2,33	0,59	/	/
8	47,30	2,13	0,84	/	/

Patients 2018	[18 ; 25]				
	TSH (0.39–6.16) µIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	6,29	2,84	1,77	/	/
2	55,25	1,39	0,70	/	109,17

Patients 2018	[26 ; 35]				
	TSH (0.39–6.16) µIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	10,12	2,54	0,97	/	/

Patients 2018	[36 ; 55]				
	TSH (0.39–6.16) µIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	5,54	2,30	0,71	/	/
2	56,69	1,78	0,59	/	/

Hyperthyroïdie

Patients 2015	[26 ; 35]				
	TSH (0.39–6.16) µIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	0,32	2,68	1,06	/	/

Patients 2015	[36 ; 55]				
	TSH (0.39–6.16) µIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	0,25	1,68	1,52	/	/

Patients 2016	[18 ; 25]				
	TSH (0.39–6.16) μIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	5,55	4,78	14,02	/	50,52

Patients 2016	[26 ; 35]				
	TSH (0.39–6.16) μIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	0,01	3,76	1,75	60,20	/

Patients 2016	[36 ; 55]				
	TSH (0.39–6.16) μIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	0,01	1,87	1,46	/	/
2	0,37	1,79	1,45	/	/
3	0,08	2,77	0,92	/	/
4	0,11	2,73	1,25	/	/
5	1,34	6,06	13,67	/	3,24

Patients 2017	[18 ; 25]				
	TSH (0.39–6.16) μIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	0,01	7,35	4,52	/	/

Patients 2017	[26 ; 35]				
	TSH (0.39–6.16) μIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	0,01	2,49	1,47	/	/
2	0,03	14,15	100,00	/	/
3	0,05	4,27	2,02	/	25,1
4	0,01	3,80	1,85	/	/
5	0,07	2,40	1,17	/	/
6	0,01	3,38	2,12	/	/
7	0,06	3,07	1,68	/	/

Patients 2017	[36 ; 55]				
	TSH (0.39–6.16) μIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	0,04	2,68	1,32	/	/
2	0,01	6,65	3,27	/	/
3	0,01	3,13	1,89	/	/
4	0,01	5,75	3,80	/	/
5	0,01	2,49	1,42	/	/

Thyroiditis en euthyroidie

Patients 2016	[18 ; 25]				
	TSH (0.39–6.16) μIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	2,69	2,69	1,00	/	181,56

Patients 2016	[26 ; 35]				
	TSH (0.39–6.16) μIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	5,59	3,17	0,85	10,21	/
2	2,68	1,84	0,99	4,57	74,99

Patients 2016	[36 ; 55]				
	TSH (0.39–6.16) μIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	1,10	1,96	0,82	/	26,85
2	3,51	2,09	1,40	/	104,49
3	1,87	2,25	0,99	/	527,60
4	1,32	1,40	0,80	/	21,97

Patients 2017	[18 ; 25]				
	TSH (0.39–6.16) μIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	2,45	2,49	0,88	17,92	24,94

patients 2017	[26 ; 35]				
	TSH (0.39–6.16) μIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	3,47	2,41	1,16	/	189,52
2	2,95	2,00	1,14	2,09	54,03

patients 2017	[36 ; 55]				
	TSH (0.39–6.16) μIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	2,84	2,47	0,97	8,63	/
2	2,87	2,55	0,92	/	68,88
3	0,73	2,23	1,12	1,17	157,41
4	3,10	2,13	1,20	21,86	/
5	1,70	2,18	1,79	/	240,58
6	3,99	2,37	0,99	/	248

Patients 2018	[26 ; 35]				
	TSH (0.39–6.16) μIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	0,01	10,61	4,80	/	/

Patients 2018	[36 ; 55]				
	TSH (0.39–6.16) μIU/ml	FT3 (1.40–4.20) pg/ml	FT4 (0.80–2.00) ng/dl	ACTG <4,00 UI/ml	TPO <20,00 UI/ml
1	0,01	16,04	4,49	/	/
2	0,04	3,72	24,06	/	261,58