

Cours commun de Résidanat
Sujet: 39

Les hyperthyroïdies

2020

Objectifs :

1. Expliquer les mécanismes physiopathologiques des hyperthyroïdies.
2. Expliquer les conséquences métaboliques et tissulaires des hyperthyroïdies.
3. Réunir les éléments cliniques et paracliniques permettant de poser le diagnostic d'une hyperthyroïdie.
4. Reconnaître les formes compliquées des hyperthyroïdies en appréciant leur degré de sévérité.
5. Etablir le diagnostic étiologique des hyperthyroïdies.
6. Préciser les particularités cliniques, paracliniques et évolutives des hyperthyroïdies selon leur étiologie et selon le terrain du patient (âge, sexe, grossesse, nouveau-né).
7. Préciser les modalités et les indications thérapeutiques des hyperthyroïdies en fonction de leur sévérité, de leur étiologie et du terrain du patient.
8. Planifier la surveillance à court et à long terme de l'hyperthyroïdie en fonction du traitement utilisé.

Introduction

L'hyperthyroïdie (HT) se définit par un hyperfonctionnement de la glande thyroïde qui se traduit généralement par l'élévation durable des hormones thyroïdiennes libres plasmatiques. Elle est responsable de manifestations cliniques multiples regroupées sous le terme de **thyrotoxicose** auxquelles peuvent s'associer des troubles variables en fonction de l'étiologie.

La prévalence est élevée mais variable selon les pays (0,2 à 1,9% toutes causes confondues). Une prédominance féminine nette est notée (10 femmes/1 homme).

Le diagnostic est basé sur les dosages hormonaux qui permettent de confirmer l'hyperthyroïdie. Les étiologies sont multiples dominées par la maladie de Basedow. Non traitée, l'hyperthyroïdie peut entraîner des complications redoutables qui peuvent être révélatrices de la maladie.

Objectif 1 : Expliquer les mécanismes physiopathologiques des hyperthyroïdies

Les mécanismes physiopathologiques sont multiples (Figure 1) :

A- Auto-immun

Il s'agit de la **maladie de Basedow** qui est liée à la stimulation de la glande thyroïde par des auto-anticorps stimulants dirigés contre le récepteur de la TSH (R-TSH).

Au cours de cette maladie, l'infiltrat inflammatoire intra-thyroïdien est riche en lymphocytes T (LT) CD4+ et CD8+. Les LT CD4+ activés spécifiques du R-TSH sont de type Th2. Ils vont activer les LB spécifiques du R-TSH. Ces derniers se différencient en plasmocytes producteurs d'anticorps anti-R-TSH. Ces anticorps sont pour la plupart de type stimulant. Ils se fixent sur le R-TSH induisant une augmentation de l'AMP-cyclique intracellulaire et mimant l'activité de la TSH.

B- Nodulaire toxique

Nodule thyroïdien autonome (isolé ou multiple) produisant de grandes quantités d'hormones.

C- Surcharge iodée

L'exposition à une quantité excessive d'iode peut entraîner :

- Dans un premier temps une réduction transitoire de la synthèse d'hormone thyroïdienne, c'est l'effet de Wolff-Chaikoff : phénomène d'auto-régulation.
- Dans un deuxième temps, il se produit un « phénomène d'échappement » de l'effet Wolff-Chaikoff à l'origine de libération de grandes quantités d'hormones thyroïdiennes.

La surcharge iodée peut être responsable d'une hyperthyroïdie selon deux mécanismes:

- **1er mécanisme (Type I ou forme fonctionnelle)**: fréquent dans les zones d'apports iodés faibles. Il s'agit d'une hyperthyroïdie liée à l'augmentation de la synthèse et la sécrétion d'hormones thyroïdiennes suite à un apport brutal d'iode chez des patients ayant une pathologie thyroïdienne sous-jacente. La thyroïde est dystrophique et hypervascularisée à l'échographie et la scintigraphie montre des zones de fixation au niveau des structures actives malgré la saturation.
- **2ème mécanisme (Type II ou forme lésionnelle)** : elle est liée à l'effet toxique de l'iode sur les thyrocytes entraînant une lyse des cellules thyroïdiennes et une thyroïdite. La thyroïde est d'aspect clinique normal, l'échographie montre une glande hypoéchogène et homogène et la scintigraphie est blanche (absence totale de fixation de l'iode).

D- Inflammatoire

Plusieurs formes de thyroïdites peuvent être responsables d'hyperthyroïdie. L'inflammation de la glande thyroïde va entraîner la lyse de follicules et le relargage des hormones thyroïdiennes contenues dans ces derniers. Cette inflammation peut être d'origine :

- Auto-immune : thyroïdites subaiguës du post-partum ou sporadique, thyroïdite de Hashimoto (Hashitoxicose)
- Infectieuse (virale : thyroïdite subaiguë de De Quervain (rare))
- Médicamenteuse : Amiodarone, lithium, interféron, interleukine 2, inhibiteurs de tyrosine kinase, nouvelles immunothérapies utilisées dans les cancers
- Post-radique (après administration d'iode radioactif)

E- Autres causes rares

- Adénome hypophysaire thyroïdique responsable d'une hypersécrétion de TSH
- Tératomes ovariens contenant du tissu thyroïdien
- Hyperthyroïdie médiée par la humanchorio-gonadotrophin (hCG), forme clinique visible au cours de la grossesse ou bien chez les patients atteints d'un choriocarcinome
- Carcinome thyroïdien folliculaire métastatique
- Thyrotoxicose médicamenteuse : prise factice d'hormones thyroïdiennes

Objectif 2- Expliquer les conséquences métaboliques et tissulaires des hyperthyroïdies

Les hormones thyroïdiennes ont des effets multiples par liaison des hormones thyroïdiennes à leur récepteur nucléaire (action génomique) :

- **Effets généraux:** Augmentation du métabolisme de base avec augmentation de la production de chaleur, d'énergie et de la consommation d'oxygène.

- **Effets tissulaires spécifiques :**
 - cardiovasculaire: vasodilatation (récepteurs musculaires lisses), augmentation de la contractilité cardiaque (effet inotrope positif) et de la fréquence cardiaque (effet chronotrope positif), d'où augmentation du débit cardiaque
 - système nerveux: effet sur le développement neuronal du fœtus, hypersensibilité au système nerveux sympathique (au niveau de la paupière supérieure est à l'origine de signes oculaires : rétraction de la paupière supérieure)
 - augmentation du remodelage osseux
 - stimulation de la lipogenèse et de la lipolyse au profit de cette dernière
 - stimulation de la protéolyse
 - stimulation de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse avec augmentation de la glycémie
 - Accélération du transit
 - Hyperfiltration glomérulaire
 - Rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de la TSH hypophysaire

Objectif 3- Réunir les éléments cliniques et paracliniques permettant de poser le diagnostic d'une hyperthyroïdie.

A- Manifestations cliniques

1. Troubles cardiovasculaires

- **Tachycardie** : de repos régulière, sinusale, exagérée par l'effort avec palpitations et parfois une dyspnée d'effort.
- Augmentation de l'intensité des bruits du cœur ("éréthisme"), souffle systolique de haut débit
- Pouls bondissant
- élévation de la pression artérielle systolique avec élargissement de la différentielle
- Hyperpulsatilité des gros axes artériels

2. **Amaigrissement** Rapide et souvent important, contrastant avec un appétit conservé ou augmenté (polyphagie).
3. **Troubles neuropsychiques**
 - Nervosité excessive, agitation psychomotrice, troubles de l'humeur, insomnie, état anxio-dépressifs
 - Tremblement fin et régulier des extrémités (manœuvre "du serment)
 - Réflexes ostéotendineux vifs
4. **Signes de dysrégulation thermique** thermophobie avec hypersudation, mains chaudes et moites
5. **Syndrome polyuro-polydipsique discret** conséquence de l'augmentation de la production de chaleur et de l'hyperfiltration glomérulaire
6. **Amyotrophie** prédominant aux racines, avec diminution de la force musculaire (signe "du tabouret")
7. **Diarrhée chronique** par accélération du transit avec parfois véritable diarrhée motrice
8. **Rétraction de la paupière supérieure**
9. **Signes gonadiques** : gynécomastie chez l'homme (rare)
10. **Troubles du cycle menstruel** (de tous types) chez la femme. La fertilité est le plus souvent conservée
11. **Prurit**

B- Examens complémentaires

1. Retentissement de la thyrotoxicose :

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

- Leuco-neutropénie avec lymphocytose relative
- Anémie (souvent hypochrome microcytaire), sans carence martiale avec parfois une pseudo polyglobulie (augmentation de la masse sanguine) ou une microcytose isolée
- élévation des enzymes hépatiques
- Diminution du cholestérol et des triglycérides
- élévation de la calcémie, augmentation de l'ostéocalcine sérique et des phosphatases alcalines, liée à l'accroissement du remodelage osseux
- élévation de la glycémie ou aggravation d'un diabète associé

2. Confirmation de la thyrotoxicose

2.1. Le dosage de la TSH sérique :

Il est à réaliser en 1^{ère} intention. Dans les formes typiques d'hyperthyroïdie, la concentration de TSH est souvent basse. Elle constitue le test le plus sensible et le plus spécifique des dysfonctions primitivement thyroïdiennes.

Dans les hyperthyroïdies d'origine centrale (adénome thyroïdienne) et en cas de résistance aux hormones thyroïdiennes) qui sont exceptionnelles, la TSH est normale ou légèrement augmentée, inapproprié à l'hyperhormonémie thyroïdienne.

2.2. Le dosage de la T4 libre (FT4) et/ou de la T3 libre (FT3):

Permet d'apprécier l'importance de la thyrotoxicose. Il est demandé en deuxième intention en fonction du résultat de la TSH et du contexte clinique.

Il existe des hyperthyroïdies à T3 seule élevée, cependant le dosage de la FT3 est rarement utile en pratique clinique.

Une TSH basse isolément, sans élévation des fractions libres des hormones thyroïdiennes, peut traduire une situation dite d'hyperthyroïdie subclinique, dont les risques potentiels au long cours, en particulier osseux et cardiaques sont détaillés dans l'encadré « Hyperthyroïdie subclinique » ou infraclinique ou fruste.

2.3. Diagnostics différentiels devant une TSH basse :

Une baisse de la TSH peut être constatée indépendamment de toute maladie thyroïdienne:

- Lors des premier et deuxième trimestres de la grossesse, en raison de l'activité thyroïdienne de l'hormone chorionique placentaire (hCG).
- Chez les patients en mauvais état général souvent hospitalisés en unité de soins intensifs
- Chez les patients traités par corticoïdes, dopaminergiques, analogues de la somatostatine ou bromocriptine

La TSH peut aussi être basse en cas d'hypothyroïdie centrale, mais dans ce cas la FT4 est également basse.

Objectif 4- Reconnaître les formes compliquées des hyperthyroïdies en appréciant leurs degrés de sévérité

A- La cardiomyopathie

Il s'agit des complications cardiaques de l'hyperthyroïdie. Elle peut être grave et révélatrice de la maladie. Elle touche surtout les sujets âgés ou ayant une cardiopathie antérieure. Elle peut se manifester par :

1. Troubles du rythme cardiaque

Troubles du rythme supra-ventriculaires à type de fibrillation auriculaire (FA), plus rarement flutter ou tachycardie atriale

2. Insuffisance cardiaque

Peut être à prédominance droite avec débit cardiaque élevé ou normal, ou d'emblée globale évoquée devant des œdèmes, hépatomégalie ou reflux hépato-jugulaire

3. Décompensation d'une insuffisance coronaire

L'hyperthyroïdie ne crée pas la maladie mais peut l'aggraver du fait de l'augmentation du débit cardiaque et des besoins en oxygène du myocarde.

B- Crise aiguë thyrotoxique

C'est une complication exceptionnelle mais grave de l'hyperthyroïdie. Elle peut se voir après thyroïdectomie en l'absence de préparation médicale et en cas d'hyperthyroïdie sévère et non traitée. Un facteur déclenchant est souvent retrouvé (infection, chirurgie, accident cardiovasculaire aigu, retrait du traitement antithyroïdien, prise d'iode : administration de produit de contraste iodé ou traitement par l'amiodarone (phase d'échappement), phase précoce du traitement par iode radioactif...). Elle se traduit par une exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie pouvant mettre en jeu le pronostic vital :

- hyperthermie majeure: associée à des sueurs profuses et à une déshydratation
- troubles cardiovasculaires (tachycardie sinusale supérieure à 140/min, fibrillation auriculaire)
- troubles neuropsychiques: agitation, psychose, coma
- atteinte digestive : vomissements, diarrhée aggravant la déshydratation secondaire à l'hyperthermie et l'hypersudation

C- Complications musculaires

Paralysie périodique thyrotoxique hypokaliémique : Il s'agit d'une complication potentiellement létale de l'hyperthyroïdie, caractérisée par une paralysie musculaire et une hypokaliémie parfois profonde secondaire à un transfert massif de potassium vers le secteur intracellulaire.

Myopathie thyrotoxique : Déficit musculaire très marqué accompagné d'amyotrophie symétrique prédominant aux racines des membres, dont la gravité est proportionnelle à celle de la thyrotoxicose.

D- Complications psychiatrique

Accès maniaque, délire

E- Ostéoporose

Surtout chez les femmes ménopausées, dans les formes prolongées, dûe à l'action ostéoclastique prédominante des hormones thyroïdiennes. Elle prédomine au niveau du rachis avec risque de tassement vertébral.

F- Complications hépatiques

Elévation modérée des phosphatases alcalines, gamma-GT, des transaminases et de la bilirubine totale. En général, ces perturbations sont réversibles après euthyroïdie.

Objectif 5 : Etablir le diagnostic étiologique des hyperthyroïdies.

A- Démarche de l'enquête étiologique

Une fois le diagnostic de thyrotoxicose est établi, l'enquête doit être planifiée. Parfois le diagnostic est évident, mais dans d'autres situations le diagnostic repose sur les examens complémentaires.

1. Causes cliniquement évidentes

La cause de l'hyperthyroïdie apparaît parfois évidente :

La présence d'un goitre diffus, vasculaire et/ou d'une ophtalmopathie Basedowienne évoque la maladie de Basedow.

Une thyrotoxicose iatrogène est évoquée chez un patient traité à l'amiodarone, au lithium, à une thérapie immunomodulatrice (cytokines, inhibiteurs de tyrosine kinase, nouvelles immunothérapies anticancéreuses, etc.), dans les suites d'une imagerie avec injection de produits de contraste iodés.

2. Enquête paraclinique

Dans les autres situations des examens paracliniques s'imposent:

- Les anticorps antirécepteurs de la TSH (anticorps anti-RTSH) ont une sensibilité et une spécificité de près de 99 % pour la maladie de Basedow.
- Le dosage des anticorps antithyroperoxydase est demandé si une thyroïdite auto-immune est suspectée
- La thyroglobuline circulante est accrue dans toutes les variétés d'hyperfonctionnement thyroïdien. Son dosage est utile pour le diagnostic de la thyrotoxicose factice où sa concentration est basse.
- L'échographie-doppler de la glande thyroïde : dans la maladie de Basedow, le parenchyme est homogène hypoéchogène, hypervasculaire. Le nodule toxique se présente comme une formation hypoéchogène, hypervasculaire. Dans les thyroïdites subaiguës, des plages hypoéchogènes mal limitées sont fréquemment observées.
- La scintigraphie thyroïdienne (à l'iode 131 ou au technétium) est l'examen le plus utile pour déterminer le mécanisme des hyperthyroïdies de diagnostic difficile. Les contre-indications sont la grossesse et l'allaitement.

B- Etiologies

1. Hyperthyroïdies d'origine auto-immune

1.1. La maladie de Basedow (Graves' disease)

C'est la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie. Elle touche surtout la femme jeune. Il s'agit d'une maladie auto-immune due à des anticorps stimulant le récepteur de la TSH. Elle survient sur un terrain génétiquement prédisposé. Un facteur déclenchant est souvent retrouvé (stress, choc émotionnel). Elle peut être associée à d'autres maladies auto-immunes, chez le sujet ou sa famille. Elle évolue spontanément par poussées entrecoupées de remissions.

a- Clinique

Outre les signes de thyrotoxicose, elle associe :

- **Un goitre**

d'importance variable, diffus, homogène, élastique et vasculaire (présence d'un thrill à la palpation et d'un souffle à l'auscultation de la thyroïde).

- **Une orbitopathie ou ophtalmopathie Basedowienne**

Manifestation oculaire spécifique de la maladie, mais inconstante cliniquement (environ 50%, surtout en cas de tabagisme), dont l'exophtalmie et l'asynergie oculopalpébrale (signe de von Graefe) caractéristique où la paupière supérieure suit avec retard les mouvements du globe oculaire lors du regard vers le bas. Ces manifestations sont dues à une atteinte inflammatoire des muscles orbitaires (myosite), des tissus périoculaires et de la graisse rétro-orbitaires.

L'ophtalmopathie Basedowienne relève d'un mécanisme auto-immun dont l'antigène n'est pas encore déterminé de façon certaine. Il est probable qu'un auto-antigène commun au parenchyme thyroïdien et au tissu orbitaire est en cause.

Cette ophtalmopathie est sans relation avec le degré de thyrotoxicose. Elle peut précéder, accompagner ou suivre la thyrotoxicose. Elle peut être aggravée par :

- ✓ le tabac,
- ✓ le traitement de l'hyperthyroïdie par iode radioactif
- ✓ et le passage en hypothyroïdie

Elle comprend :

- ✓ **l'exophtalmie** : protrusion du globe oculaire, bilatérale mais souvent asymétrique, réductible dans les formes non compliquées, mesurable grâce à l'ophtalmomètre de Hertel
- ✓ **Des signes inflammatoires** : Œdème des paupières, hyperhémie conjonctivale, chémosis avec larmolement, prurit oculaire et photophobie

- **La dermopathie ("myxoedème pré tibial")** : elle est exceptionnelle et spécifique de la maladie de Basedow. Elle se manifeste par un placard rouge, surélevé et induré de la face antérieure des jambes, parfois des chevilles.

- **Une acropathie** (hippocratisme digital).

b- Examens complémentaires

Lorsqu'existent des manifestations oculaires spécifiques, le diagnostic de maladie de Basedow est évident. Dans les autres cas, le diagnostic repose sur:

- Le dosage des anticorps anti récepteur de la TSH, en sachant qu'en fin de traitement, leur persistance est un facteur prédisposant à la rechute tandis que leur disparition ne permet pas d'affirmer la guérison.
- L'échographie, montrant une glande globalement hypoéchogène et très vascularisée
- La scintigraphie, montrant une hyperfixation diffuse et homogène de l'isotope. Celle-ci n'est pas indispensable dans les formes typiques.

1.2. Autres hyperthyroïdies auto-immunes

a- La thyroïdite de Hashimoto (thyroïdite lymphocytaire chronique)

Elle peut rarement être responsable dans sa phase initiale d'une hyperthyroïdie (Hashitoxicose). Le goitre est irrégulier et ferme. Il est d'aspect hypoéchogène hétérogène et pseudonodulaire à l'échographie. La fixation de l'isotope est faible et hétérogène à la scintigraphie. Les anticorps anti-récepteur de la TSH sont négatifs et les anticorps anti thyropéroxydase (ATPO) sont fortement positifs.

b- La thyroïdite lymphocytaire subaiguë du post partum

C'est une variété de thyroïdite auto-immune d'évolution subaiguë. Elle touche environ 5% des femmes dans les semaines suivant l'accouchement. Elle peut passer inaperçue ou se manifester par une hyperthyroïdie transitoire. La glande est hypoéchogène à l'échographie et les ATPO sont positifs. La scintigraphie est blanche. L'évolution se fait vers une hypothyroïdie transitoire mais parfois définitive. La thyroïdite du post partum peut récidiver après chaque grossesse. Une thyroïdite subaiguë d'origine auto-immune peut être également observée en dehors du post-partum (thyroïdite lymphocytaire subaiguë sporadique ou silencieuse).

2. La pathologie nodulaire toxique

La pathologie nodulaire thyroïdienne existe dans les régions carencées en iode. La pathologie nodulaire « toxique » se manifeste à un âge plus avancé que la maladie de Basedow et se traduit par un syndrome de thyrotoxicose sans atteinte oculaire.

2.1. Le goitre multinodulaire toxique (GMNT)

C'est l'évolution naturelle des goitres multinodulaires anciens. L'hyperthyroïdie peut être déclenchée par un apport massif d'iode. L'examen clinique montre un goitre multinodulaire (GMN), confirmé par l'échographie. La scintigraphie montre un ou plusieurs nodules chauds (toxiques).

2.2. L'adénome toxique

Elle est dûe dans la plupart des cas à une mutation somatique activatrice du récepteur de la TSH. L'examen clinique permet de palper un nodule unique. A l'échographie, le nodule est tissulaire ou partiellement kystique. La scintigraphie est nécessaire au diagnostic. Elle montre un nodule chaud et extinctif (Figure 2).

3. Les hyperthyroïdies iatrogènes

3.1. Iode

Les produits de contraste iodés et surtout certains médicaments comme l'amiodarone (Cordarone®: 75 mg d'iode/cp) peuvent être responsables d'une hyperthyroïdie par un mécanisme lésionnel ou fonctionnel (voir objectif 1).

Un bilan thyroïdien est indispensable avant le début du traitement et lors de la surveillance des patients traités par amiodarone.

Les hyperthyroïdies à l'amiodarone ne doivent pas être confondues avec le profil hormonal habituel sous ce traitement qui comprend une élévation de la FT4 avec TSH et FT3 normale.

Dans la mesure du possible, il faudrait éviter les produits de contraste et médicaments iodés chez les patients porteurs de goitres nodulaires.

3.2. Interféron

Les interférons sont des cytokines intervenant dans la régulation de l'immunité. Les dysthyroïdies sous interféron sont fréquentes (5 à 40 % selon les séries) et surviennent surtout chez les patients prédisposés porteurs d'anticorps antithyroïdiens. Elles ne disparaissent pas toujours après l'arrêt du traitement.

3.3. Lithium

Le lithium, utilisé dans le traitement des troubles bipolaires, peut être responsable ou révéler une dysthyroïdie (hypo ou hyperthyroïdie).

4. La thyroïdite subaiguë de De-Quervain

Affection d'origine virale, atteignant généralement toute la glande mais pouvant être localisée. Elle survient souvent dans les suites d'un syndrome grippal. L'examen retrouve un goitre douloureux. La vitesse de sédimentation et la C-Réactive Protéine sont augmentées.

Elle s'accompagne d'une phase initiale d'hyperthyroïdie (par lyse des cellules) suivie d'une phase d'hypothyroïdie, puis récupération d'une fonction thyroïdienne normale en 2 ou 3 mois. Le diagnostic est essentiellement clinique, mais peut être appuyé par l'échographie (aspect hypoéchogène), voire la scintigraphie dans les cas difficiles (absence de fixation).

5. Thyrotoxicose factice

La prise d'hormones thyroïdiennes dans un but amaigrissant, non toujours avouée par le patient, peut entraîner une thyrotoxicose dite "factice". L'attention peut être attirée par la profession du patient (accès facile aux médicaments), l'absence de dystrophie thyroïdienne. Le diagnostic est confirmé par la scintigraphie (absence de fixation) et le dosage de la thyroglobuline qui est effondrée, traduisant la mise au repos de la glande.

6. Causes rares d'hyperthyroïdie

- Syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (par mutation du récepteur β aux hormones thyroïdiennes)

- L'adénome hypophysaire sécrétant de la TSH (adénome thyroïdienne)
- Métastases massives sécrétantes d'un cancer thyroïdien vésiculaire différencié
- Moles hydatiformes et choriocarcinome par sécrétion de l'hCG
- Goitre ovarien toxique

Objectif 6 : Préciser les particularités cliniques, paracliniques et évolutives des hyperthyroïdies selon leur étiologie et selon le terrain du patient (âge, sexe, grossesse, nouveau-né).

A- Formes cliniques selon l'étiologie

Ophtalmopathie Basedowienne sévère ou maligne

C'est une urgence thérapeutique qui peut mettre en jeu le pronostic visuel. Il peut s'agir de :

- Une exophtalmie importante (maligne), non réductible, avec inocclusion palpébrale exposant la cornée : risque d'ulcération cornéenne voire de panophtalmie.
- Paralysie complète d'un ou plusieurs muscles oculomoteurs pouvant occasionner une diplopie.
- Neuropathie optique par compression du nerf optique.
- Hypertonie oculaire.

Un examen ophtalmologique spécialisé est indispensable avec mesure de l'acuité visuelle, examen de la cornée, état de la papille, étude de l'oculomotricité et du champ visuel.

L'IRM orbitaire permet de mesurer le degré de protrusion, de visualiser l'hypertrophie des muscles et de la graisse retro orbitaires et d'apprécier le risque de compression du nerf optique.

B- Formes cliniques selon le terrain

1. Chez l'enfant

Il s'agit généralement d'une maladie de Basedow soit :

- Néonatale par passage transplacentaire des anticorps maternels anti-récepteur de la TSH qui disparaît en 3 mois.
- Acquise : les manifestations sont une avance staturale et de l'âge osseux avec manifestations d'hyperactivité et éventuellement des signes oculaires de la maladie de Basedow.

2. Chez la femme enceinte

L'hyperthyroïdie de la femme enceinte n'est pas une cause d'interruption thérapeutique de grossesse, mais il faut éviter cette situation. L'hyperthyroïdie au cours de la grossesse est associée à un risque augmenté de fausse couche, d'accouchement prématuré, de retards de

croissance intra-utérins, de pré-éclampsie et d'insuffisance cardiaque. Une contraception efficace est ainsi indiquée chez les femmes en hyperthyroïdie.

L'hyperthyroïdie au cours de la grossesse est soit due à une thyrotoxicose gestationnelle (2% des grossesses) ou à une maladie de Basedow (0,2% des grossesses).

2.1. La thyrotoxicose gestationnelle transitoire

Elle concerne 2% des grossesses. Elle est due à l'effet stimulant de l'hormone chorionique gonadotrope (hCG) sur le récepteur de la TSH (effet « TSH-like » de l'hCG). Elle passe souvent inaperçue mais peut parfois nécessiter une hospitalisation.

Elle se manifeste au premier trimestre de la grossesse par des signes d'hyperthyroïdie (tachycardie, nervosité excessive...) et s'accompagne dans les formes sévères de vomissements ("hyperemesis gravidarum").

Les anticorps antithyroïdiens sont négatifs ce qui permet de la distinguer de la maladie de Basedow. Elle régresse spontanément à la 2ème partie de la gestation parallèlement à la baisse physiologique de l'hCG.

2.2. La Maladie de Basedow chez la femme enceinte:

Le passage transplacentaire d'anticorps crée une hyperthyroïdie fœtale et néonatale. C'est pour cela qu'il faut une surveillance échographique de la thyroïde fœtale mensuelle à partir de 18 semaines d'aménorrhée si les anticorps anti récepteurs de la TSH sont positifs. Ces anticorps doivent être recherchés même en cas de maladie de Basedow traitée avant la grossesse par IRA ou chirurgie.

3. Chez le sujet âgé

La thyrotoxicose peut évoluer à bas bruit et se manifester uniquement par une altération importante de l'état général, avec fonte musculaire sévère, cachexie et insuffisance cardiaque ("forme apathique"). Le tableau clinique peut être trompeur car certains signes de la thyrotoxicose peuvent être mis sur le compte de la sénescence comme le tremblement, la labilité de l'humeur, l'atteinte cardiaque ou osseuse.

Une thyrotoxicose, même minime et peu symptomatique, peut être responsable de troubles du rythme et/ou une insuffisance cardiaque chez le sujet âgé. Il faut donc penser à cette affection dans ces situations.

Il s'agit le plus souvent d'un goitre multi-nodulaire toxique ou d'un adénome toxique.

C- Formes frustes (ou subcliniques ou infracliniques)

Les manifestations de l'hyperthyroïdie subclinique sont discrètes. Cependant, les complications osseuses et cardiaques peuvent être au 1er plan. A la biologie, la TSH est diminuée et la FT4 est normale.

Objectif 7 : Préciser les modalités et les indications thérapeutiques des hyperthyroïdies en fonction de leur sévérité, de leur étiologie et du terrain du patient.

Les thyrotoxicoses sont habituellement traitées en ambulatoire, mais il faut identifier les situations nécessitant une prise en charge immédiate voire une hospitalisation :

- Crise aiguë thyrotoxique,
- Cardiothyroïose
- Orbitopathie maligne
- Maladie de Basedow évolutive chez une femme enceinte.

A- Moyens thérapeutiques

1. Moyens thérapeutiques de l'hyperthyroïdie

1.1. Moyens non spécifiques

- repos, éventuellement arrêt de travail, sédatifs
- bêta bloquants avec respect des contre-indications habituelles : le propranolol (Avlocardyl®) est souvent choisi car il est non cardio-sélectif (réduit la tachycardie, les tremblements, l'agitation) et inhibe la conversion de T4 en T3 par action sur la monodésiodase de type 1 (La T3 étant biologiquement 10 fois plus active que la T4). La posologie recommandée est entre 60 à 160 mg/jour en 3 à 4 prises.

1.2. Moyens spécifiques

1.2.1. Les antithyroïdiens de synthèse (ATS)

- Dérivés du thiouracile :
 - Benzylthiouracile = Basdène® (BTU, cp à 25mg)
 - Propylthiouracile = Propylex® (PTU, cp à 50 mg), non commercialisé en Tunisie
- Imidazolines :
 - Thiamazole = Thyrozol® 10 et 20 mg
 - Carbimazole = Neomercazole® 5 et 20 mg, non commercialisé en Tunisie

Mode d'action des ATS

Les ATS agissent en inhibant la synthèse hormonale par blocage de la thyroperoxydase, enzyme clé dans la synthèse des hormones thyroïdiennes. L'effet est obtenu après un délai de 10 à 15 jours.

De plus, le PTU inhibe la monodésiodase de type 1 et la conversion de T4 en T3
L'effet sur l'hyperthyroïdie disparaît à l'arrêt du traitement.

Posologies

La dose initiale d'ATS est fonction de la sévérité biologique de l'hyperthyroïdie: En moyenne: Basdène*25: 6 à 12 cp/j en 3 à 4 prises /j ou Thyrozol* 10 à 30 mg/j en monoprise (30 à 40 mg/j dose maximale).

1.2.2. Traitement par iode radioactif (Iode 131)

Il a pour but de détruire les zones hyperfonctionnelles de la thyroïde par irradiation interne. C'est un traitement simple (qui peut être fait en ambulatoire) et sans danger (pas de risque génétique ou de cancérisation secondaire). Un délai de 1 à 2 mois est nécessaire à son action.

Si le patient est sous ATS, ces derniers doivent être arrêtés quelques jours avant la cure pour ne pas entraver l'action de l'iode radioactif.

Après la cure d'iode, le patient doit éviter le contact rapproché avec les enfants et les femmes enceintes.

En cas d'ophtalmopathie Basedowienne sévère et active, la cure d'iode radioactif doit être planifiée et encadrée par une corticothérapie pour éviter l'exacerbation d'une ophtalmopathie.

Contre-indications de l'iode radioactif :

- Grossesse : Une grossesse doit être éliminée avant la cure et une contraception efficace doit être instaurée pendant au moins 6 mois
- L'allaitement

1.2.3. Traitement chirurgical

- Thyroïdectomie totale en cas de maladie de Basedow ou de goitre multinodulaire toxique, après préparation médicale ayant pour objectif de normaliser le taux de FT4 afin d'éviter une crise thyrotoxique liée au relargage des hormones thyroïdiennes lors de la manipulation de la thyroïde au cours de l'intervention chirurgicale.

Cette chirurgie comprend un risque de lésion des parathyroïdes (crises de tétanies par hypocalcémie transitoire ou définitive) et des nerfs récurrents (dysphonie).

- Lobectomie du côté de la lésion en cas d'adénome toxique.

1.3. Autres traitements de l'hyperthyroïdie

- Iode stable (Lugol) : Il permet d'inhiber le transport et l'organification de l'iode, la sécrétion des hormones thyroïdiennes (phénomène wolff-Chaikoff) et de réduire la vascularisation du goitre. Un phénomène d'échappement survient après huit à dix jours de traitement.
- Glucocorticoïdes : Ils inhibent la sécrétion des hormones thyroïdiennes et la conversion de T4 en T3
- Cholestyramine : A un effet de chélation des hormones thyroïdiennes dans la circulation entérohépatique.

2. Moyens thérapeutiques de l'ophtalmopathie Basedowienne

- Sélénium : oligo-élément
- Traitements immuno-modulateurs :

- Glucocorticoïdes : Ils inhibent la sécrétion des hormones thyroïdiennes et la conversion de T4 en T3
- Immunothérapie : Rituximab
- Chirurgie et radiothérapie orbitaire

B- Indications thérapeutiques

1. Maladie de Basedow

Les trois options thérapeutiques sont possibles. Le choix entre ATS, iode radioactif et chirurgie dépend de plusieurs facteurs:

- Le volume du goitre : En cas de goitre volumineux, compressif ou de présence de nodules suspects de malignité, on optera pour le traitement chirurgical après préparation médicale (ATS, lugol avant la chirurgie).
- L'existence de complications:
 - Hyperthyroïdie sévère /Cardiothyroïdose/Crise aiguë thyrotoxique : Traitement radical après préparation médicale, de préférence l'iode
- L'observance thérapeutique et la possibilité de suivi régulier du patient : si malobservance du traitement ou suivi régulier du patient non possible, éviter les ATS.

Si le traitement médical est choisi, la durée du traitement sera entre 12 et 18 mois afin de minimiser le risque de rechute à l'arrêt des ATS. En cas de rechute ou de résistance aux ATS, un traitement par iode radioactif sera proposé.

2. Nodule toxique et goitre multinodulaire toxique

Un traitement radical s'impose (Chirurgie ou iode radioactif). L'iode radioactif est préféré chez le sujet âgé. Le risque d'hypothyroïdie secondaire est moindre que dans la maladie de Basedow car seules les zones hyperfonctionnelles sont détruites.

3. Hyperthyroïdies induites par l'iode

Arrêt du produit responsable après accord du cardiologue en cas de traitement par amiodarone (à remplacer par une autre classe d'antiarythmique), bêta bloquants et sédatifs. Le choix du traitement selon le mécanisme (ATS ou corticoïdes) doit être discuté en milieu spécialisé.

4. Thyroïdite subaiguë

Bêta bloquants et anti-inflammatoires non stéroïdiens ou corticoïdes dans les formes sévères (0,5 mg/kg/j puis des doses dégressives sur 2 à 3 mois).

C- Traitement des formes particulières

1. Cardiothyroïdose

La prise en charge se fera en collaboration avec un cardiologue. Une hospitalisation est souhaitable chez les personnes âgées et/ou dont l'état cardiaque est précaire.

En cas de troubles du rythme, le propranolol est le traitement de choix. Les anticoagulants sont nécessaires vu le risque thromboembolique. La cardioversion n'est pas indiquée tant que l'hyperthyroïdie n'est pas contrôlée.

En cas d'insuffisance cardiaque, les tonicardiaques, diurétiques, vasodilatateurs sont utiles mais souvent insuffisants à eux seuls. Le propranolol peut être prescrit mais il faut surveiller la tolérance myocardique. Les anticoagulants doivent être administrés en cas de trouble du rythme et/ou d'insuffisance cardiaque globale.

Parallèlement, le traitement de la thyrotoxicose est indispensable. Les ATS sont prescrits au début puis un traitement radical devra être envisagé, de préférence l'iode radioactif en raison de la gravité de la complication et du terrain. En attendant l'effet de l'iode, il faudra reprendre les ATS.

2. Crise aiguë thyrotoxique

- Hospitalisation en unité de soins intensifs
- Mesures générales :
 - o Hydratation et correction des troubles électrolytiques
 - o Lutte contre l'hyperthermie (vessie de glace)
 - o Sédation (benzodiazépines)
 - o Anticoagulation
- ATS à forte dose (par sonde gastrique si nécessaire)
- Propranolol par voie intraveineuse
- Corticoïdes par voie intraveineuse, cholestyramine, Lugol
- Echanges plasmatiques en cas d'échec des autres mesures.

3. L'orbitopathie Basedowienne

Le traitement antithyroïdien n'a pas d'effet direct sur l'orbitopathie qui mais l'obtention et le maintien de l'euthyroïdie peut améliorer l'état orbitaire en évitant toute hypothyroïdie iatrogène. L'iode 131 est susceptible d'aggraver l'orbitopathie. L'arrêt du tabac (facteur aggravant) est indispensable.

La décision thérapeutique doit prendre en compte la sévérité et le stade évolutif de l'atteinte.

* *Orbitopathie non compliquée*: collyres protecteurs, port de verres teintés, conseil de dormir avec la tête surélevée, sélénium (effets sur la réduction des symptômes oculaires).

* *Orbitopathie maligne*: décision thérapeutique en milieu spécialisé.

Pendant la phase active de la maladie, les phénomènes inflammatoires peuvent régresser en réponse à un traitement immuno-modulateur, alors qu'en phase inactive ces traitements sont inefficaces quelle que soit la sévérité résiduelle de l'orbitopathie.

On dispose de:

- Traitement immuno-modulateur pour les formes actives : corticothérapie par voie générale (bolus intraveineux), immunothérapie (le rituximab)

- Radiothérapie orbitaire, chirurgie de décompression, chirurgie plastique et reconstructive en cas de séquelles importantes et après l'épisode inflammatoire.

4. Hyperthyroïdie chez la femme enceinte

Elle doit être traitée et surveillée en milieu spécialisé. Il faut trouver l'équilibre entre les risques de l'hyperthyroïdie maternelle et de l'hypothyroïdie fœtale iatrogène. L'évaluation du risque d'hyperthyroïdie fœtale est également nécessaire en cas de maladie de Basedow chez la mère.

4.1. Thyrotoxicose gestationnelle transitoire :

- Repos
- Béta-bloquants si nécessaires
- Correction des troubles hydro-électrolytiques en cas de vomissements

Une régression spontanée est attendue à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse.

4.2. Maladie de Basedow :

Les ATS passent la barrière placentaire et la thyroïde est fonctionnelle à partir de la 20^{ème} semaine d'aménorrhée.

- Formes mineures: moyens adjuvants (repos) en attendant une rémission spontanée qui se produit souvent en 2^{ème} partie de grossesse (période de tolérance immunitaire).
- Formes plus sévères: on peut employer les ATS à faible dose de façon à maintenir la FT4 à la limite supérieure de la normale (éviter l'hypothyroïdie fœtale iatrogène par ATS). Le PTU (ou le benzylthiouracile) est préféré au méthimazole à cause des aplasies du scalp et d'autres malformations associées à ce dernier. L'emploi du propranolol est possible.
- Forme grave: la thyroïdectomie est possible à partir du 2^{ème} trimestre après préparation médicale. Elle est exceptionnellement indiquée.

Objectif 8 : Planifier la surveillance à court et à long terme de l'hyperthyroïdie en fonction du traitement utilisé.

A- Selon les traitements utilisés

1. Les anti-thyroïdiens de synthèse (ATS)

1.1. Effets indésirables : (voir annexe)

- Allergies cutanées (allergie croisée possible entre les différents ATS)
- élévation des enzymes hépatiques
- Neutropénie
- Agranulocytose, imprévisible (d'origine immuno-allergique) : rare (0,1%) mais grave
- Vasculites à ANCA (anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles)

1.2. Surveillance :

- Dosage de la FT4 entre la 2^{ème} et la 4^{ème} semaine de traitement (La TSH se normalise plus tardivement)

- Une fois l'euthyroïdie obtenue, dosage de la FT4 et de la TSH tous les 3 à 4 mois
- La pratique de l'hémogramme (NFS) avant traitement, puis tous les dix jours durant les deux premiers mois du traitement, ou immédiatement en cas de fièvre ou d'angine, est recommandée. La surveillance des hémogrammes peut détecter une leuco-neutropénie qui conduit à interrompre le traitement en cas de baisse des neutrophiles inférieure à 1200 éléments/mm³. Une leuco-neutropénie préexistante (neutrophiles > 1200 éléments/mm³), souvent associée à la maladie de Basedow, ne contre-indique pas la mise en route prudente du traitement.

L'agranulocytose (<500/mm³) constitue une contre-indication définitive à tout ATS.

- La surveillance systématique des fonctions hépatiques n'est pas de pratique habituelle du fait de la rareté des atteintes hépatiques. En revanche, l'apparition d'un ictère, de selles décolorées, d'urines foncées, de nausées, doit conduire le patient à consulter en urgence. Un taux de transaminases à plus de trois fois la normale ou un franc syndrome de cholestase impliquent l'arrêt du traitement, ou le changement prudent de la classe de l'ATS. Il est conseillé d'informer les patients des principaux effets indésirables des ATS et de leurs signes annonciateurs, et de les inciter à arrêter leur traitement et à consulter en urgence si ces symptômes apparaissent.

2. Traitement chirurgical

- Risque hémorragique
- Risque d'hématome
- Risque de lésion des parathyroïdes nécessitant une surveillance de la calcémie (Hypocalcémie par hypoparathyroïdie transitoire ou définitive)
- Risque de dysphonie voire paralysie récurrentielle par atteinte des nerfs récurrents

3. Traitement par iode radioactif

- Surveillance du bilan thyroïdien pour dépister le risque de passage en hypothyroïdie

B- Selon l'étiologie et le terrain

1. Maladie de Basedow

Après ATS, la rechute survient dans 40 à 60% des cas, surtout dans la 1^{ère} année. La surveillance des patients doit être prolongée: des récurrences ou une hypothyroïdie peuvent survenir des années après l'épisode initial.

L'hypothyroïdie post iode radioactif ou post opératoire doit être substituée et le traitement par LT4 doit être ajusté en fonction de la TSH.

2. Hyperthyroïdie chez la femme enceinte

- Surveillance rapprochée de la mère (toutes les 2 à 4 semaines): dosage des hormones et des anticorps anti-récepteurs de la TSH en cas de maladie de Basedow

- Surveillance rapprochée du fœtus par échographie pour dépister une hyperthyroïdie fœtale (tachycardie, goitre, avance de maturation osseuse) par passage transplacentaire d'anticorps ou un goitre fœtal par passage transplacentaire d'ATS.
- Après l'accouchement :
 - surveillance de la mère: risque de rebond de l'hyperthyroïdie
 - surveillance du nouveau-né: thyrotoxicose néonatale ou hypothyroïdie iatrogène
 - Les ATS sont sécrétés dans le lait (le PTU moins que les imidazolés), mais à faibles doses, l'allaitement peut être autorisé (un avis spécialisé est nécessaire)

Conclusion :

L'hyperthyroïdie est une pathologie fréquente qui peut mettre en jeu le pronostic vital par ses complications. La MB est l'étiologie la plus fréquente. Une prise en charge spécifique avec une surveillance prolongée est nécessaire.

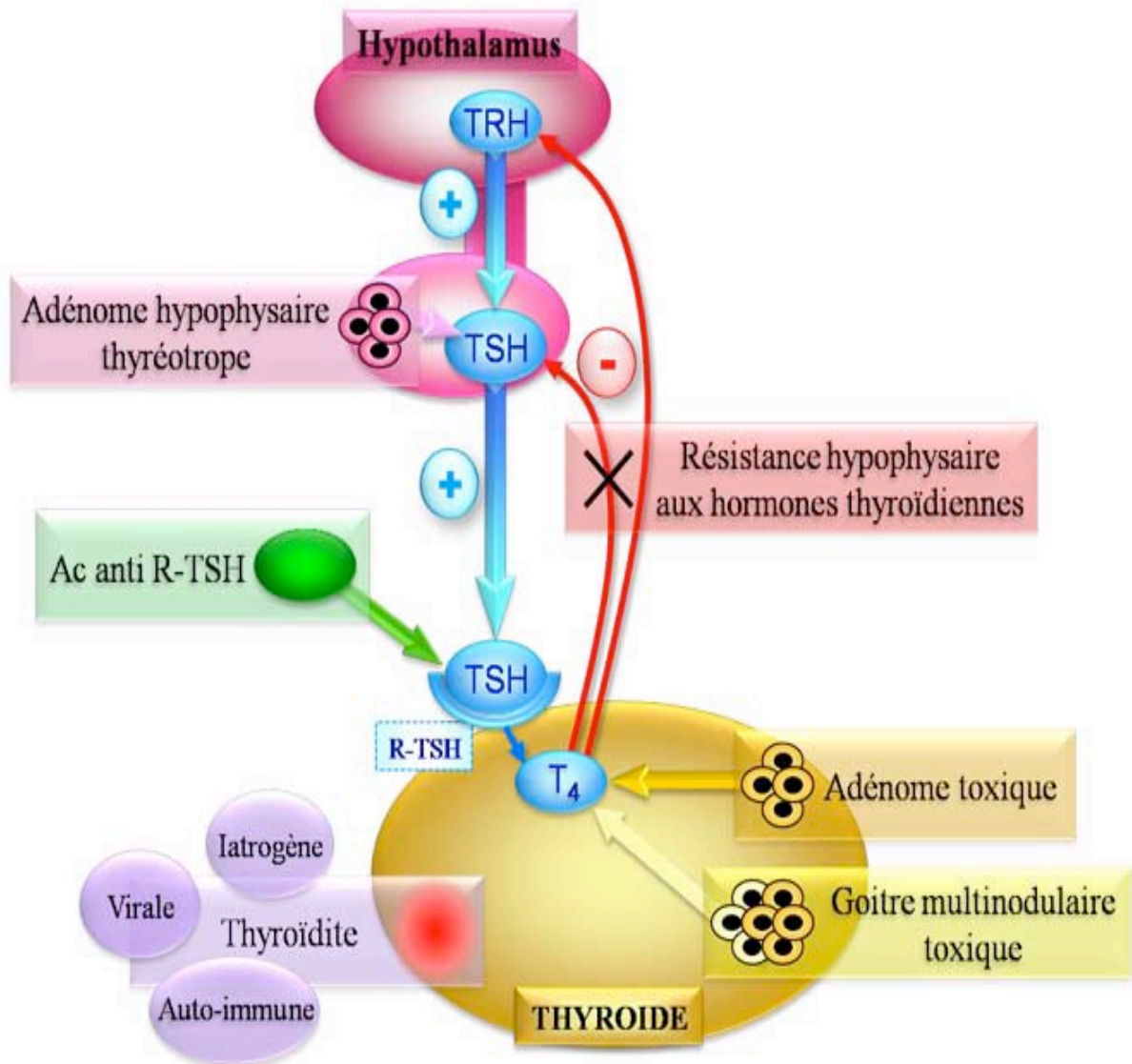
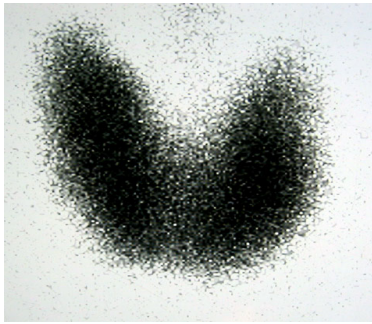
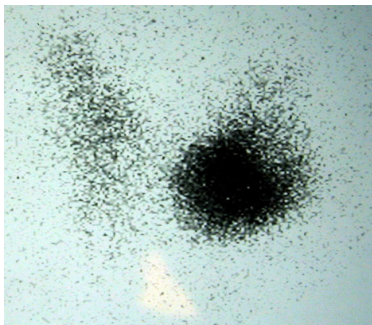


Figure 1 : Mécanisme des hyperthyroïdies

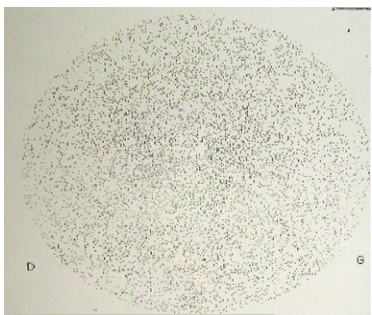
N° Validation : 0839202052



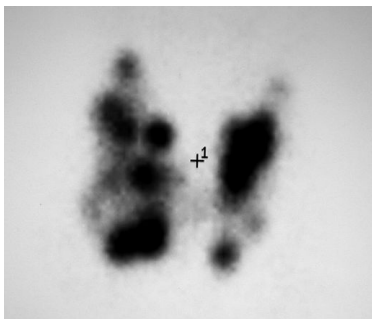
Maladie de Basedow



Nodule toxique



Scintigraphie blanche (Thyroïdite/Surcharge iodée/Thyrotoxicose factice)



Goitre multinodulaire toxique

Figure 2 : Traduction scintigraphique des thyrotoxicoses

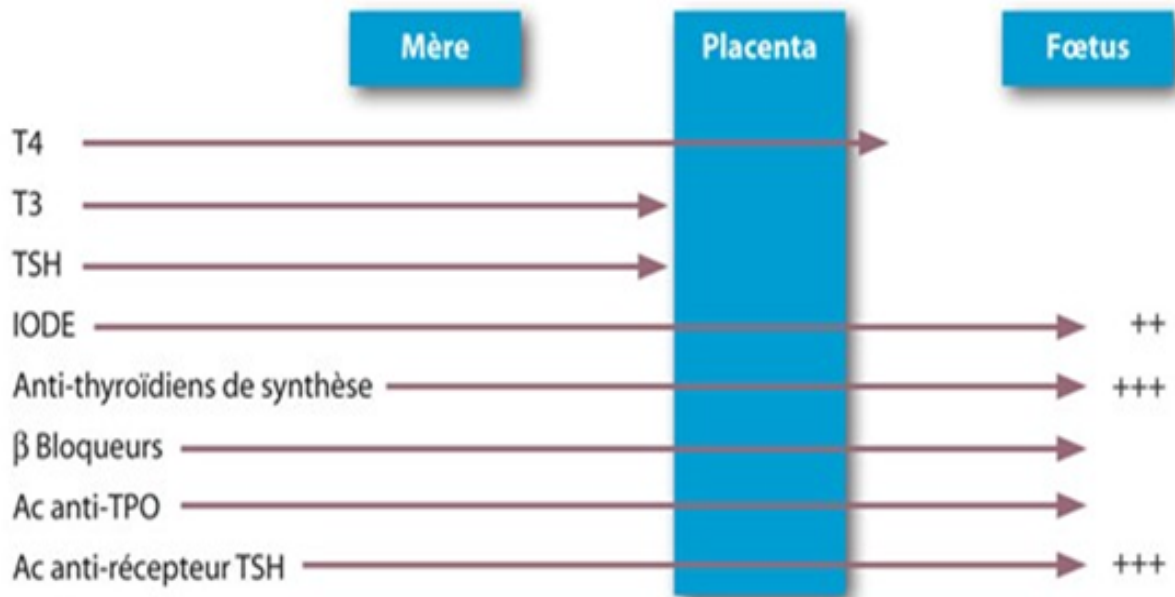


Figure 3 : Passage transplacentaire des composants thyroïdiens

Annexe : Principaux effets indésirables des antithyroïdiens de synthèse

➤ **Effets indésirables communs (1 à 5 % des cas) :**

Rash cutané, urticaire

Épigastalgies

Arthralgies

Leuconéutropénie transitoire

Modification du goût, hypoguesie

Perturbations mineures du bilan hépatique

Apparition d'ANCA (anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles), sans symptomatologie clinique (pas de recherche systématique recommandée)

➤ **Effets indésirables rares et sévères (< 1 %) :**

Agranulocytose aiguë (0,2 à 0,5 %)

Hypoplasie médullaire, pancytopenie (0,01 %)

N° Validation : 0839202052

Hépatites (0,01 à 0,03 %) cytolytiques (plutôt sous propylthiouracile) ou cholestatiques (plutôt sous imidazolés)

Vascularites à ANCA (anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles) (très rare)