

Cours De Résidanat

Sujet : 40

Les hypothyroïdies de l'adulte et de l'enfant

Objectifs

1. Expliquer les mécanismes physiopathologiques des hypothyroïdies congénitales et acquises.
2. Expliquer les répercussions physiopathologiques des hypothyroïdies en fonction de l'âge de survenue de la maladie.
3. Réunir les éléments anamnestiques et cliniques permettant de suspecter le diagnostic positif des hypothyroïdies en fonction de l'âge (nouveau-né, nourrisson, enfant, adulte)
4. Décrire les moyens d'exploration fonctionnelle hormonale d'une hypothyroïdie : dosages statiques et dynamiques.
5. Décrire les formes compliquées des hypothyroïdies en appréciant leur degré de gravité
6. Distinguer sur le plan clinique et paraclinique, une hypothyroïdie périphérique d'une hypothyroïdie centrale.
7. Réunir les éléments anamnestiques, cliniques et paracliniques permettant de rattacher une hypothyroïdie périphérique à son étiologie.
8. Reconnaître les particularités cliniques, paracliniques et évolutives des hypothyroïdies selon le terrain (âge, sexe, grossesse).
9. Rechercher, chez un patient présentant une hypothyroïdie d'origine auto-immune, les affections associées.
10. Préciser les particularités cliniques, paracliniques et évolutives de l'hypothyroïdie fruste (infraclinique).
11. Planifier la stratégie thérapeutique d'une hypothyroïdie en fonction du niveau périphérique ou central de l'atteinte, de sa sévérité, de son étiologie et du terrain du patient.
12. Planifier la surveillance au long cours, clinique et paraclinique d'une hypothyroïdie traitée.
13. Procéder à l'éducation thérapeutique d'un patient traité pour hypothyroïdie.
14. Décrire les modalités évolutives de l'hypothyroïdie congénitale en indiquant les éléments du pronostic.

I. INTRODUCTION:

L'hypothyroïdie est définie par l'ensemble des signes cliniques et biologiques secondaires à un défaut de synthèse des hormones thyroïdiennes ou exceptionnellement à une résistance tissulaire périphérique à celles-ci.

C'est une endocrinopathie fréquente. Elle peut toucher toutes les tranches d'âge. Deux formes cliniques majeures peuvent être distinguées :

- **L'hypothyroïdie congénitale**, dont la prévalence est d'environ 1 sur 3500 naissances. Elle représente l'anomalie congénitale endocrinienne la plus fréquente et la principale cause évitable de retard mental. Dans certaines régions du monde, la carence maternelle et fœtale en iode est pourvoyeuse d'un grand nombre d'hypothyroïdies fœtales, néonatales et de l'enfant.
- **L'hypothyroïdie acquise**, qui touche surtout le grand enfant et l'adulte. Elle atteint 1 à 10% de la population, selon les régions du monde. Elle est plus fréquente chez les femmes. La prévalence augmente avec l'âge dans les 2 sexes et dépasse 15% chez le sujet de plus de 60 ans.

La maladie peut être due à une anomalie **primitive** du fonctionnement de la glande thyroïde (hypothyroïdie primaire ou périphérique). Elle peut être **secondaire** à une insuffisance hypothalamo-hypophysaire (insuffisance thyroïdienne ou hypothyroïdie centrale).

Sur le plan clinique, le début insidieux explique le retard fréquent au diagnostic. Le diagnostic est facilement évoqué en présence de signes cliniques francs d'une hypothyroïdie (myxœdème) et est confirmé par les dosages hormonaux.

Le diagnostic tardif expose le patient aux complications, principalement au retard mental irréversible chez l'enfant et aux complications cardiovasculaires chez l'adulte. L'hypothyroïdie nécessite un traitement substitutif à vie et une surveillance régulière et au long cours. Le dépistage néonatal systématique dans la plupart des pays industrialisés a transformé le pronostic mental des enfants atteints d'hypothyroïdie.

II. PHYSIOPATHOLOGIE

A. MECANISME DES HYPOTHYROÏDIES

1. Mécanismes des hypothyroïdies congénitales

La glande thyroïde est reconnaissable chez le fœtus vers la 12^{ème} semaine de gestation, mais la production des hormones thyroïdiennes par la thyroïde fœtale est immature jusqu'à 16-18 SA.

Avant cette date, ce sont les hormones thyroïdiennes maternelles qui, en traversant le placenta, vont être impliquées dans la maturation du système nerveux central du fœtus. Seule la T4 maternelle traverse la barrière placentaire.

Même si la production des hormones thyroïdiennes par la thyroïde fœtale est décelable à partir de 18 SA, l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien demeure largement immature jusqu'au troisième trimestre et même au-delà de la naissance, surtout chez le prématuré.

Les hypothyroïdies congénitales, **présentes dès la naissance**, peuvent être permanentes ou transitoires.

1.1.- Pathogénie de l'hypothyroïdie congénitale permanente :

1.1.1.- Les hypothyroïdies congénitales permanentes primaires :

Elles peuvent être dues à une anomalie du développement de la glande thyroïde, à un trouble de l'hormonosynthèse ou exceptionnellement à une résistance à la TSH.

➤ Dysgénésies thyroïdiennes (70 à 85%)

- Les athyréoses, caractérisées par l'absence de tissu thyroïdien (20%).
- Les ectopies thyroïdiennes (50%), par défaut de migration de l'ébauche thyroïdienne, de localisation le plus souvent sublinguale.
- Plus rarement, les hypoplasies et les hémiagénésies thyroïdiennes (5 à 10%). Elles sont sporadiques dans la majorité des cas. Toutefois des formes familiales ont été rapportées dans 2 à 5% des cas, suggérant leur origine génétique.

➤ Troubles de l'hormonosynthèse (10 à 15%)

Ce sont des affections héréditaires se transmettant selon le mode autosomique récessif et pouvant toucher toutes les étapes de la synthèse, la sécrétion et l'action des hormones thyroïdiennes (Figure 1).

La glande thyroïde est en place, de taille normale, voire augmentée, réalisant un goitre.

L'hypothyroïdie est de degré variable.

Ces troubles englobent des défauts de :

- captation des iodures,
- oxydation de l'iodure en iode,
- organification des iodures,
- synthèse de la thyroglobuline,
- désiodation des iodotyrosines...

➤ Résistance à la TSH

Rare, due à des mutations inactivatrices du récepteur de la TSH.

1.1.2.- L'hypothyroïdie congénitale permanente centrale (insuffisance thyroïdienne d'origine hypothalamo-hypophysaire) :

Isolée ou entrant dans le cadre d'un hypopituitarisme. Liée à :

- Des anomalies embryologiques du développement hypothalamo-hypophysaire (syndrome d'interruption de la tige pituitaire).
- Des anomalies génétiques : mutations de facteurs de transcription impliqués dans le développement et la fonction de l'antéhypophyse, mutations inactivatrices du récepteur de la TRH, ou de la sous unité bêta de la TSH.

1.1.3.-L'hypothyroïdie «périphérique» par résistance aux hormones thyroïdiennes

Liée à une **mutation des récepteurs aux hormones thyroïdiennes** (mutations inactivatrices du récepteur bêta de la triiodothyronine (TR β)) ou à **des anomalies du transport tissulaire** de ces hormones.

1. 2.- Pathogénie de l'hypothyroïdie congénitale transitoire:

L'hypothyroïdie transitoire est le plus souvent secondaire à une origine environnementale ou iatrogénique:

- La carence en iode reste une cause importante d'hypothyroïdie sévère transitoire chez le nouveau-né, pouvant être associée à un goitre.
- Une surcharge iodée liée à des agents antiseptiques iodés, appliqués au nouveau-né ou à la femme enceinte ou allaitante, peut entraîner une hypothyroïdie transitoire chez le nouveau-né, surtout prématuré.
- Le traitement maternel par les antithyroïdiens de synthèse qui traversent la barrière placentaire, peut entraîner un blocage de la synthèse hormonale et provoquer la formation d'un goitre et le développement d'une hypothyroïdie chez le fœtus.
- Le passage transplacentaire d'anticorps maternels bloquant les récepteurs de la TSH, du fait d'une thyroïdite auto-immune maternelle est rare (< 2% des hypothyroïdies congénitales) et induit une hypothyroïdie néonatale transitoire.
- L'exposition d'une femme enceinte à l'iode radioactif peut léser la thyroïde fœtale.
- L'immaturité de l'axe thyroïdienne chez le prématuré induit un profil hormonal d'insuffisance thyroïdienne.

2. Mécanismes des hypothyroïdies acquises :

L'hypothyroïdie acquise peut être primitive (périphérique) ou centrale.

2.1. Atteinte primitive de la thyroïde (hypothyroïdie primaire) :

Il s'agit d'une destruction acquise de la thyroïde par :

2.1.1 -Un processus auto-immun (thyroïdite lymphocytaire chronique de Hashimoto (avec goitre), thyroïdite atrophique).

La thyroïdite de Hashimoto est caractérisée sur le plan anatomopathologique par une destruction architecturale des follicules thyroïdiens, qui sont le siège d'un infiltrat formé de lymphocytes T et B, organisés en centres germinatifs ectopiques. Elle survient sur un terrain génétique de prédisposition et est favorisée par des facteurs environnementaux, qui déclenchent et aggravent la destruction de la glande.

➤ **Etiopathogénie de la thyroïdite de Hashimoto :**

○ *Facteurs génétiques :*

Les gènes HLA sont surtout représentés par les allèles B8, DR3, DR4, DR5, DQA1*0201/*0301 et DQB1*03.

- *Facteurs environnementaux:*

- Microorganismes à tropisme thyroïdien (mimétisme moléculaire).
- Excès d'apport d'iode dans l'alimentation, notamment lors de la prophylaxie de la carence en iode (une meilleure iodation de la thyroglobuline la rendrait plus immunogène).
- Radiations ionisantes : chez les populations exposées aux catastrophes nucléaires (Tchernobyl, Fushikama) ou les survivants des explosions atomiques de Hiroshima et Nagasaki au Japon.
- Le tabac : constitue plutôt un facteur aggravant que déclenchant.

- *Facteurs hormonaux*

La prédominance féminine de la thyroïdite de Hashimoto relève de facteurs hormonaux.

➤ **Immunopathologie de la thyroïdite de Hashimoto :**

Sous l'action d'une agression microbienne ou physique (radiation ionisante,...), les thyrocytes vont exprimer de façon aberrante les molécules HLA de classe II et des molécules de co-stimulation jouant le rôle de véritables cellules présentatrices d'antigène (CPA). Ces CPA vont activer les lymphocytes T (LT) CD4+auto réactifs qui vont se différencier surtout en LT helper 1 (LTh1) producteurs d'interleukine 2 (IL2) et d'interféron γ (IFN γ).

Ce microenvironnement cytokinique favorise la formation d'un infiltrat inflammatoire au niveau de la thyroïde, constitué essentiellement de LT CD4+ et CD8+ spécifiques des antigènes thyroïdiens, en particulier la peroxydase thyroïdienne (TPO) et la thyroglobuline (Tg).

Les LT CD8+ cytotoxiques induisent in vivo, l'apoptose des thyrocytes. L'expression aberrante de Fas-ligand sur les thyrocytes leur confère un caractère cytotoxique induisant la lyse des thyrocytes adjacents exprimant Fas, aboutissant à une apoptose fratricide.

Le rôle des auto-anticorps associés à la thyroïdite de Hashimoto dans la physiopathologie de la maladie est controversé. Les anticorps anti-Tg n'ont pas d'effet cytotoxique et leur rôle pathogène n'est pas établi. La cytotoxicité des anticorps anti-TPO n'a été démontrée qu'in vitro.

2.1.2- D'autres thyroïdites non auto-immunes peuvent entraîner une destruction du parenchyme thyroïdien :

- **Atteinte granulomateuse transitoire**, dans le cas de la thyroïdite subaiguë de De Quervain:
 - De nombreux virus ont été incriminés : coxsackie, oreillons, influenzae, adénovirus, etc.
 - La présence de divers anticorps antithyroïdiens (anti-TPO, anti-Tg, anti-récepteur de la TSH (R-TSH)) est possible au début de la maladie, mais témoigne seulement de la libération d'antigènes par les thyrocytes lysés. Ces anticorps n'ont pas de rôle pathogène.
 - Une association avec le groupe HLA-Dw35 a été rapportée.
 - Sur le plan anatomopathologique : l'atteinte débute par des phénomènes inflammatoires, qui régressent en laissant la place à une fibrose plus ou moins marquée, suivie par la régénération des vésicules et la reconstitution d'une architecture normale.
- **Infiltration fibreuse définitive du parenchyme thyroïdien**, dans le cas de la thyroïdite de Riedel : une fibro-sclérose avasculaire dépassant la capsule, envahit les structures de voisinage avec inflammation lympho-plasmocytaire. L'hypothyroïdie, inconstante, traduit la destruction complète de la glande.

2.1.3- La carence iodée est une cause fréquente d'hypothyroïdie dans de nombreuses régions du monde, notamment les régions montagneuses, éloignées du littoral.

2.1.4 – Les hypothyroïdies iatrogènes :

- Après **chirurgie thyroïdienne** avec résection de la totalité de la glande
- Après **traitement isotopique par l'¹³¹iode**
- Après **radiothérapie cervicale**.
- **Causes médicamenteuses :**

- L'apport massif d'**iode** peut bloquer l'organification de l'iode. La thyroïde se protège contre un excès aigu en iode en inhibant la métabolisation de l'iode : c'est l'effet de Wolff-Chaikoff qui entraîne une réduction intrinsèque immédiate de la synthèse des hormones thyroïdiennes. Cet effet est habituellement transitoire et ne dure que quelques jours. L'échappement à l'effet de Wolff-Chaikoff se fait par une diminution de la synthèse du NIS amenant ainsi à une diminution du contenu intracellulaire d'iode et à la diminution du taux de substances iodées freinatrices. L'incapacité de la thyroïde à s'adapter à l'effet de Wolff-Chaikoff, amène à une suppression persistante de la synthèse hormonale et aboutit à une hypothyroïdie. Les sources principales de surcharge iodée sont l'amiodarone et les produits de contraste radiologiques. L'hypothyroïdie induite par l'iode peut survenir sur une thyroïde saine, mais le risque est plus élevé en présence d'une maladie de la thyroïde préexistante, notamment une thyroïdite auto-immune. Après l'arrêt de l'amiodarone, la régression de l'hypothyroïdie est inconstante.
- **Le lithium** : utilisé dans le traitement des psychoses maniaco-dépressives. Comme l'iode, le lithium peut induire une thyroéopathie auto-immune.
- **Les cytokines (interféron)** : utilisées essentiellement dans le traitement des hépatites chroniques virales. L'hypothyroïdie est la conséquence d'une exacerbation d'une thyroïdite auto-immune latente.
- **Les antithyroïdiens de synthèse** : en cas de surdosage ou de traitement inadapté à l'évolution de la maladie.
- Une cause pharmacologique relativement récente d'hypothyroïdie iatrogène est le traitement par les **inhibiteurs de la tyrosine kinase**, notamment le **sunitinib**, employé dans le traitement du cancer du rein et des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), qui peut induire une hypothyroïdie par son action anti-angiogénique ou son activité antithyroperoxydase.

2.2. Hypothyroïdie acquise centrale (insuffisance thyroïdienne) :

Il s'agit d'un défaut de stimulation de la glande thyroïde par la TSH, sécrétée par les cellules thyroïdaires de l'hypophyse (origine hypophysaire) ou d'un défaut de sécrétion de la TRH (origine hypothalamique).

Elle est en général acquise chez l'adulte, secondaire à une pathologie hypophysaire ou hypothalamique (tumorale, vasculaire, post-chirurgicale, post-radique, granulomateuse, auto-immune, traumatique...).

B. CONSEQUENCES DE L'HYPOTHYROÏDIE:

1. Infiltration des tissus de l'organisme à l'origine d'un myxœdème:

40.2 L'hypothyroïdie occasionne une infiltration des tissus par des glycosamino-glycanes (acide hyaluronique et sulfate B de chondroïtine) au niveau de la peau, des phanères, des muqueuses, des séreuses, des muscles... Elle a notamment comme conséquences, une infiltration cutanéomuqueuse ferme et élastique et des épanchements généralement de faible abondance dans les séreuses (plèvre, péricarde...). Il existe également une altération de la fonction ventilatoire, secondaire à des facteurs obstructifs (macroglossie) et mécaniques (myopathie musculaire respiratoire et épanchement pleural).

2. Hypométabolisme:

- diminution du métabolisme basal et de la consommation d'oxygène, diminution de la température centrale,
- diminution du catabolisme lipidique avec une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase et du turn-over des LDL à l'origine d'une hyperlipidémie athérogène,
- diminution de la masse protéique musculaire,
- hypotonie vésiculaire,
- diminution du péristaltisme intestinal,
- diminution de l'érythropoïèse, diminution de l'absorption du fer et des folates,
- baisse de l'adhésivité plaquettaire et diminution de certains facteurs de la coagulation,
- ralentissement du métabolisme glucidique pouvant entraîner des hypoglycémies
- ralentissement du métabolisme hydrominéral : diminution la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal, expliquant les œdèmes.

3. Effet sur la peau : outre le myxœdème, il existe :

- Un défaut de conversion des caroténoïdes en vitamine A induisant une coloration jaune-orangée, plus marquée au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds.
- Une baisse de la sécrétion sudoripare et sébacée induisant une sécheresse cutanée.

4. Effets cardio-vasculaires :

- perte des effets inotrope et chronotrope des hormones thyroïdiennes, occasionnant une diminution de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque au repos (mais qui augmentent à l'effort),
- diminution de la force contractile et de l'apport d'oxygène au myocarde,
- augmentation des résistances périphériques au repos (mais qui diminuent à l'effort), induisant une augmentation de la pression artérielle diastolique et une diminution de la vascularisation des tissus.

5. Effets sur la fonction gonadique et de reproduction :

- Le déficit en hormones thyroïdiennes induit indirectement une insuffisance gonadotrope, par le biais de la stimulation de la sécrétion hypothalamique de TRH (par feed-back négatif), qui stimule la sécrétion de prolactine, d'où des troubles de la fonction sexuelle dans les 2 sexes.
- Le déficit en hormones thyroïdiennes entraîne chez la femme adulte une altération de la sécrétion de progestérone, à l'origine de troubles du cycle menstruel.
- **Chez l'enfant d'âge pubertaire**, un retard pubertaire est habituel au cours d'une hypothyroïdie ancienne non traitée. Outre le déficit gonadotrope fonctionnel secondaire à l'hyperprolactinémie, une expression accrue d'une hormone hypothalamique inhibitrice de la gonadotrophine (GnIH) a été incriminée dans la survenue du retard pubertaire.
Une puberté précoce isosexuelle, de mécanisme physiopathologique mal élucidé, est beaucoup plus rare. Elle ne s'accompagne pas d'accélération de la croissance ni de la maturation osseuse à la différence des pubertés précoces centrales, car il n'y a pas de maturation précoce de l'axe gonadotrope.

6. Autres effets :

- augmentation du volume plasmatique par sécrétion inappropriée d'ADH, à l'origine d'une hyponatrémie de dilution.

7. Conséquences physiopathologiques spécifiques à l'enfant :

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables au développement du système nerveux central et à la croissance osseuse.

7.1.- Développement du système nerveux central :

Le développement normal du cerveau in utero et après la naissance dépend fortement d'un apport adéquat en hormones thyroïdiennes. Une hypothyroïdie peut être responsable de :

- *Déficit du système visuel* : par altération des zones possédant des récepteurs aux hormones thyroïdiennes (thalamus, cortex strié ou occipital et lobe pariétal postérieur).
- *Troubles de la mémoire* : l'hippocampe, impliqué dans la mémoire, est très vulnérable à une carence en hormones thyroïdiennes pendant la période post-natale précoce.
- *Retard psychomoteur et lenteur intellectuelle* : en cas de déficit en hormones thyroïdiennes, la transmission neuronale est perturbée en raison de la réduction de la myéline dans le cortex.

7.2. - Croissance et développement du squelette :

Chez le fœtus, les hormones thyroïdiennes ne sont pas indispensables à la croissance, mais elles le sont à la différenciation et à la maturation osseuse. Leur absence s'accompagne d'un retard d'apparition des points d'ossification épiphysaires.

Durant la période postnatale, les hormones thyroïdiennes deviennent indispensables à la croissance et continuent à contrôler la maturation et la différenciation osseuses. Elles agissent en synergie avec l'hormone de croissance (GH). Cette dernière favorise la chondrogénèse et la croissance du cartilage, tandis que les hormones thyroïdiennes permettent la maturation et l'ossification du cartilage. En outre, elles favorisent la sécrétion de GH et potentialisent les effets de l'IGF-1. Chez l'enfant, l'hypothyroïdie congénitale peut être responsable d'un nanisme dysharmonieux.

III. ETUDE CLINIQUE:

La présentation clinique varie avec l'âge.

A. SIGNES CLINIQUES CHEZ L'ENFANT :

1- L'hypothyroïdie congénitale :

La grossesse se déroule généralement sans incidents. Toutefois, on note dans certains cas, une diminution des mouvements actifs fœtaux, une prolongation du terme au-delà de 42 SA, un hydramnios et une bradycardie fœtale.

*A la naissance :

En l'absence de dépistage néonatal, seuls 1 à 4% des cas sont diagnostiqués à la naissance, Le nouveau-né peut n'avoir aucun symptôme, probablement du fait du passage trans-placentaire des hormones thyroïdiennes maternelles et d'une production thyroïdienne résiduelle chez certains fœtus.

Les manifestations cliniques s'installent au fur et à mesure que les hormones thyroïdiennes maternelles sont métabolisées.

Des signes d'orientation doivent être recherchés à l'anamnèse : antécédents familiaux d'hypothyroïdie, antécédent maternel de maladie de Basedow, de traitement par les antithyroïdiens de synthèse, de carence en iode ou de prise de médicaments riches en iode (amiodarone, antitussifs...) au cours de la grossesse.

Le diagnostic peut parfois être évoqué en présence de **signes** non spécifiques, dont l'association doit attirer l'attention :

- activité faible, réflexes archaïques paresseux, cri rare
- taille de naissance inférieure au 20^{ème} percentile, contrastant avec un poids normal ou élevé,
- faciès fripé, persistance d'un lanugo dorso-lombaire abondant et d'une chevelure abondante fournie, dense et bas implantée,
- cernes bleuâtres péribial et périnariaire,
- **fontanelles antérieure et postérieure larges,**
- **ictère néonatal prolongé** (durée supérieure à 8 jours).
- élimination tardive du premier méconium au-delà de 20 heures

***Le tableau clinique devient plus évident au cours des deux ou trois premiers mois :**

- comportement anormal : nourrisson trop sage, remuant peu, pleurant peu avec des pleurs rauques, dormant trop, anormalement mou, ne manifestant aucun éveil.
- anorexie : le nourrisson tète peu et s'endort lorsqu'il tète. Il en résulte une stagnation pondérale et surtout staturale.
- **la bouche est entrouverte avec macroglossie**, rendant la tétée laborieuse, lente entrecoupée de fausses routes avec toux et cyanose.
- respiration nasale difficile et bruyante.
- raucité du cri par infiltration myxœdémateuse des cordes vocales et du larynx,
- **hypotonie musculaire abdominale** avec une **hernie ombilicale**,
- **constipation opiniâtre**,
- **fontanelle antérieure très large**,
- tendance à l'hypothermie, marbrures cutanées.

Les symptômes d'alerte, retrouvés plus fréquemment associés dans l'athyréose, doivent faire évoquer le diagnostic d'hypothyroïdie : **macroglossie, marbrures cutanées, hernie ombilicale, fontanelle postérieure large et somnolence** doivent conduire à pratiquer les examens paracliniques pour confirmer le diagnostic.

***A la fin du troisième mois**, se constitue le tableau du **myxœdème congénital précoce**, associant :

- un nourrisson indifférent, inactif pendant l'examen
- un retard statural **dysharmonieux** (tête trop grosse pour le reste du corps, cou court, tronc court et trapu, thorax évasé, abdomen volumineux, distendu, souvent déformé par une hernie ombilicale).
- une dysmorphie faciale par immaturité de l'étage moyen : avec faciès arrondi, aux traits grossiers, paupières bouffies, sourcils rares, nez ensellé à la base et épaissi à son extrémité, lèvres infiltrées, entrouvertes laissant apparaître une langue volumineuse large et épaisse (**macroglossie**),
- une **brachyskélie** (membres courts), avec des mains larges aux doigts boudinés
- des masses musculaires fermes et un poids excessif pour la taille,
- une peau sèche, pâle, épaissie et infiltrée, froide.
- **un retard des acquisitions psychomotrices.**

Ce tableau de « crétinisme hypothyroïdien » désormais historique, a disparu dans les pays qui ont mis en place un programme de dépistage néonatal. Il faut cependant rester vigilant car de rares cas d'hypothyroïdie congénitale peuvent échapper au dépistage néonatal (test faussement négatif). Ce dépistage n'est pas encore réalisé en Tunisie.

***Chez l'enfant** : Ce tableau se voit le plus souvent en cas d'ectopie thyroïdienne, dont le volume et les sécrétions hormonales sont initialement compatibles avec une croissance normale ou subnormale, mais qui s'épuisent progressivement.

- Le **retard statural à vitesse de croissance ralentie, classiquement dysharmonieux, avec brachyskélie et hypertrophie des masses musculaires** (mollets) est souvent au premier plan.
- Un retard d'éruption dentaire
- Une retard scolaire et des difficultés d'apprentissage,
- Une frilosité et une constipation acquises,
- Une dépilation et une infiltration cutanéomuqueuse plus ou moins marquées,
- Un retard pubertaire.

2. –L'hypothyroïdie acquise chez l'enfant

Elle peut se manifester par :

- un retard de croissance isolé
- une prise excessive de poids ou une obésité d'apparence isolée

- cette obésité s’accompagne souvent d’une petite taille à la différence de l’obésité commune, généralement associée à une avance staturale.
- une chute des résultats scolaires avec lenteur de l’idéation.

B. SIGNES CLINIQUES CHEZ L’ADULTE :

Type de description : forme complète et non compliquée de l’hypothyroïdie par myxœdème primitif de la femme adulte.

Il s’agit de la situation la plus fréquente. Le début est insidieux, lentement progressif.

1. Signes généraux :

- Asthénie physique avec lenteur et limitation des activités quotidiennes.
- Asthénie psycho-intellectuelle avec trouble de la mémoire, lenteur de l’idéation, désintérêt et somnolence diurne, avec une tendance dépressive.
- Frilosité.
- Prise de poids modeste contrastant avec une anorexie.

2. Signes cutané-muqueux et phanériens :

Ils sont caractéristiques de l’hypothyroïdie. Ils sont dominés par le **myxœdème**.

➤ Myxœdème:

C’est une infiltration cutané-muqueuse pseudo-œdémateuse, ferme et élastique, ne prenant pas le godet (faux œdème), entraînant un aspect caractéristique :

- visage arrondi, bouffi, paupières infiltrées, lèvres épaissies, nez élargi,
- mains et pieds infiltrés avec doigts boudinés,
- comblement des creux sus-claviculaires et axillaires,
- infiltration des muqueuses : macroglossie, voix rauque, ronflement, hypoacousie, vertiges et bourdonnements d’oreilles.

➤ Autres troubles cutanés et phanériens :

- peau froide, sèche, desquamante avec tendance à l’hyperkératose des genoux et des coudes,
- diminution de la sudation,
- teint caroténoïde (jaune orangé) des paumes des mains et des plantes des pieds,
- cheveux et ongles secs, fragilisés et cassants.
- raréfaction du tiers externe des sourcils (signe de la « queue des sourcils »).
- raréfaction de la pilosité axillaire et pubienne

3. Signes cardio-vasculaires :

- bruits du cœur assourdis,
- bradycardie,

- tendance à l'hypotension artérielle systolique. Cependant, il peut exister une HTA diastolique modérée, d'où un pincement de la différentielle.

4. Signes neuro-musculaires :

- crampes musculaires et myalgies
- baisse de la force musculaire prédominant au niveau des ceintures scapulaire et pelvienne (signe du tabouret positif).
- parfois, on peut observer une pseudo-hypertrophie musculaire, du fait de l'infiltration des masses musculaires.

3. ralentissement des réflexes ostéo-tendineux.

- syndrome du canal carpien (par infiltration de la gaine du nerf médian).
- plus rarement, paresthésies des extrémités en rapport avec une neuropathie périphérique.

5. Autres signes :

- **Signes ostéo-articulaires** : Arthrose touchant surtout les grosses articulations : genoux, poignets, chevilles. Epanchements articulaires fréquents contenant un liquide visqueux, riche en acide hyaluronique.
- **Signes digestifs** : Constipation, ballonnement abdominal fréquent, lithiase vésiculaire et manifestations dyspeptiques.
- **Baisse de la libido**. La **galactorrhée** est fréquente chez la femme.
- L'examen respiratoire est normal dans cette forme non compliquée.

La palpation cervicale constate **l'absence de goitre**, dans cette forme prise comme type de description.- L'examen recherchera des signes cliniques d'une **maladie auto-immune associée** (vitiligo, insuffisance ovarienne prématurée, anémie de Biermer...).

IV. EXAMENS PARACLINIQUES

A. - EXAMENS COMPLEMENTAIRES D'ORIENTATION:

Ils témoignent du retentissement de l'hypothyroïdie et ne sont pas spécifiques.

1. - Examens biologiques :

- Anémie modérée, normochrome et normocytaire, plus rarement macrocytaire ou microcytaire,
- Hypercholestérolémie avec élévation du LDL-cholestérol et baisse du HDL-cholestérol. Une hypertriglycéridémie est possible,
- Tendance à l'hyponatrémie,
- Les enzymes musculaires (CPK, LDH) peuvent être élevées, de même que les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT),

- Une hyperprolactinémie modérée ($> 25 \text{ ng/ml}$) est fréquente,
- Parfois, élévation de l'acide urique.

2. – Examens cardiovasculaires : incluant l'ECG, la radiographie du thorax et l'échographie cardiaque au besoin.

Ces explorations permettent de rechercher les 3 composantes du cœur myxœdémateux:

- bradycardie sinusale,
- péricardite et infiltration myocardique, responsable de cardiomégalie
- insuffisance coronarienne.

3. Examens radiologiques:

Ils ont un intérêt dans l'hypothyroïdie congénitale.

3.1 - Le retard de la maturation osseuse (signe constant) :

- A la naissance, on note sur les radiographies du bassin, du genou et du pied, un **retard d'apparition des points d'ossification** normalement présents à la naissance, qui signe le début anténatal de l'hypothyroïdie.

- Point fémoral inférieur (Béclard).
- Point tibial supérieur (Todd).
- Cuboïde.
- Point astragalien.

- Plus tard, on note un retard de l'âge osseux, qui est plus important que le retard statural.

(âge osseux < âge statural < âge chronologique).

- L'évaluation de l'âge osseux au-delà de l'âge de 2 ans, se fait sur une radiographie de la main et du poignet gauche comparée à un Atlas de référence (le plus utilisé est l'Atlas de Greulich et Pyle).

3.2 - La dysgénésie épiphysaire bilatérale et symétrique, siège au niveau de la tête fémorale, qui est aplatie et fragmentée (pseudo-ostéochondrite). Les cols fémoraux sont courts et en coxavara.

3.3 - Autres signes radiologiques:

- La radiographie du crâne peut montrer des **sutures béantes, une condensation de la base du crâne, une persistance des os wormiens, ou une selle turcique ballonnée.**
- Les radiographies du rachis peuvent montrer des vertèbres cunéiformes et une densification anormale.

B. BILAN HORMONAL DE CONFIRMATION :

Le diagnostic positif de l'hypothyroïdie repose sur les dosages hormonaux de base (**TSH et FT4**).

1. Le **dosage ultrasensible (us) de la TSH par la méthode immuno-radiométrique (IRMA)** est l'examen de référence. Il est réalisé de première intention. Les prélèvements veineux peuvent être faits à n'importe quel moment de la journée, les variations nyctémérales n'ayant pas de répercussion en clinique. Dans l'hypothyroïdie primaire, la TSHus est généralement > 10 mU/l.
2. Le **dosage de thyroxine libre (FT4)** : La découverte d'une élévation de la TSH doit être contrôlée par un dosage de la FT4 par méthode radio-immunologique (RIA).
3. Le dosage de T3 libre n'a pas intérêt pour le diagnostic positif de l'hypothyroïdie.
4. Le test de stimulation de la TSH par la TRH n'a plus de place pour le diagnostic positif, de l'hypothyroïdie primaire, avec l'avènement des dosages ultrasensibles.

Chez l'enfant, les valeurs sont différentes de celles de l'adulte. Elles sont régulièrement décroissantes avec l'âge et il faut donc interpréter les valeurs en fonction de celui-ci.

- En pratique, on demande un dosage de la FT4 et un dosage de la TSH (VN = 0,3 à 5 mU/l). Le diagnostic positif repose sur la mise en évidence de taux abaissés d'hormones thyroïdiennes dans le plasma, associées à une TSH élevée, en cas d'hypothyroïdie primaire franche.

La TSH est normale ou basse (inappropriée aux taux des hormonémies périphériques) en cas d'hypothyroïdie secondaire ou centrale.

L'amplitude et le temps du pic au cours du test au TRH peut avoir une valeur d'orientation vers le niveau hypophysaire ou hypothalamique de l'atteinte centrale.

Un taux de TSH élevé (> 10 mU/l) avec un taux de FT4 inférieur à la limite basse du laboratoire (< 9 pmol/l) confirme l'hypothyroïdie primaire dans sa forme franche et permet d'en apprécier la sévérité.

C.- EXAMENS PARACLINIQUES A VISEE ETIOLOGIQUE:

Ces examens ne sont pas utiles au diagnostic positif :

40.4
40.6

1. - **Le dosage des anticorps antithyroïdiens** : aide au diagnostic de la maladie auto-immune thyroïdienne.
 - Les anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO), positifs dans 75% des cas, constituent un test biologique plus sensible que les anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg), qui sont positifs dans 50% des cas.
2. - **L'iodémie ou l'iodurie** ont un intérêt dans les formes liées à unecarence iodée ou une surcharge iodée. Ces dosages sont réalisés dans le cadre d'études épidémiologiques

3. - Les examens morphologiques sont inutiles dans la majorité des hypothyroïdies primaires de l'adulte, mais peuvent avoir un intérêt pour établir le diagnostic étiologique chez l'enfant.

- Echographie cervicale: précise l'emplacement, le volume et l'aspect de la glande thyroïde. Dans la thyroïdite auto-immune de Hashimoto, on observe une thyroïde hypoéchogène, globuleuse avec des travées hyperéchogènes et des contours bosselés. La vascularisation est variable, mais rarement intense.

Dans les troubles enzymatiques de l'hormonogenèse thyroïdienne, elle montre un parenchyme glandulaire homogène ou hétérogène et la présence de formations pseudokystiques.

- Scintigraphie de la thyroïde : indispensable pour le diagnostic étiologique. C'est un examen fonctionnel qui permet un diagnostic étiologique plus précis que l'échographie. La scintigraphie à l' ^{131}I ou à l' ^{123}I donne des informations fonctionnelles plus précises, mais la scintigraphie au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ est plus souvent utilisée du fait de la meilleure disponibilité du radiotraceur.

La scintigraphie a pour but de préciser la présence ou l'absence de tissu glandulaire, de déterminer son siège : (normal ou ectopique) et son volume (normal, augmenté ou diminué hypoplasie). Le tissu thyroïdien étant parfois présent mais non fixant.

Sa réalisation ne doit jamais retarder le début du traitement. La scintigraphie devrait être effectuée avant d'instituer le traitement ou au plus tard dans la semaine qui suit le début du traitement. Si elle n'a pas pu être faite avant le début du traitement, on peut arrêter le traitement sans risque pendant 1 mois, à partir de l'âge de 4 ans.

4. - Autres explorations : des explorations plus spécialisées seront demandées en fonction du contexte clinique:

- Dosage de la thyroglobuline : son taux reflète l'existence ou non de tissu thyroïdien fonctionnel.
- Test au perchlorate, à la recherche d'une trouble de l'organification de l'iode.
- Etude génétique en présence de cas familiaux...

V. FORMES CLINIQUES

A. FORMES SYMPTOMATIQUES

1. - Hypothyroïdie fruste :

1.1 - Hypothyroïdie fruste de l'adulte :

L'hypothyroïdie fruste, ou *occulte* ou *infra-clinique*, est définie biologiquement, par l'association d'un **taux de TSH élevé au-delà d'une limite fixée généralement à 4 mUI/l, et d'un taux normal de T4 libre**, en présence ou non de signes cliniques d'hypothyroïdie. **Ce taux doit être confirmé par un deuxième dosage réalisé 2 à 3 mois après le premier.**

- Lorsque le taux de TSH est < 10 mU/l, la majorité des patients sont asymptomatiques.
- Aucun autre examen complémentaire n'est nécessaire pour **confirmer le diagnostic** d'hypothyroïdie fruste. Le test de stimulation par la TRH n'a plus de place dans cette indication. S'il est réalisé, il peut montrer une réponse explosive de la TSH > 20 mU/l.
- Les Ac anti-TPO sont utiles dans cette forme, pour en préciser l'étiologie et prendre une décision thérapeutique.
- La **prévalence** de cette forme fruste est plus élevée chez les femmes âgées de plus de 60 ans, dans les zones de carence endémique en iode, en cas d'antécédents de dysthyroïdie ou de prise de médicaments pouvant induire une hypothyroïdie (amiodarone, lithium, interféron).
- Bien qu'infra-clinique, cette forme d'hypothyroïdie peut avoir des **répercussions cliniques et/ou biologiques**, notamment:
 - Cardiaques : altération de la fonction diastolique et réduction des capacités contractiles à l'effort, réversibles sous traitement substitutif.
 - Neuro-psychiatriques : des troubles mnésiques, des troubles de l'humeur de type dépression et des problèmes de concentration semblent être plus prévalents chez les patients âgés avec une hypothyroïdie infraclinique.
 - La dyslipidémie est la perturbation la plus fréquente et souvent révélatrice de l'hypothyroïdie: élévation de la cholestérolémie totale et du LDL-cholestérol, partiellement réversibles après traitement substitutif.

Les **recommandations pour le dépistage** varient selon les sociétés savantes. Les recommandations de la Haute Autorité de Santé Française et de la Société Française d'Endocrinologie en 2007 précisent:

- Il n'y a pas lieu de réaliser un dépistage systématique de l'hypothyroïdie fruste.
- Un dépistage ciblé est indiqué dans les situations à risque :
 - femme âgée de plus de 60 ans, ayant des antécédents de maladie thyroïdienne,
 - patients originaires de zones d'endémie,
 - présence d'anticorps antithyroïdiens
 - antécédents de chirurgie ou d'irradiation thyroïdienne ou cervicale

- traitement à risque thyroïdien (amiodarone, lithium, interféron ou autres cytokines).

L'évolution d'une hypothyroïdie fruste peut se faire :

- dans 1/3 des cas : stabilité du statut hormonal
- dans 1/3 des cas : normalisation spontanée du taux de TSH.
- Dans 1/3 des cas : évolution vers une hypothyroïdie avérée (la présence d'anticorps anti-TPO, le niveau initial d'élévation de la TSH et un antécédent d'irradiation cervicale sont des facteurs prédictifs importants d'évolution vers l'hypothyroïdie avérée).

La décision thérapeutique doit tenir compte des répercussions cliniques et biologiques et du risque d'évoluer vers une hypothyroïdie avérée.

1.2 - Hypothyroïdie fruste de l'enfant :

Elle peut être congénitale ou acquise, permanente ou transitoire.

* **En période néonatale** : elle est définie par une TSH comprise entre 6 et 20 mUI/L et des taux normaux de FT4.

Elle peut se voir :

- chez certains nouveau-nés à risque : prématurés ou malades, petits pour l'âge gestationnel, nés après fécondation in vitro (FIV) ou issus de grossesses multiples.
- chez les nouveau-nés atteints de malformations et les nouveau-nés de mère dysthyroïdienne.
- dans les mutations monoalléliques des gènes DUOX2 (codant pour un cofacteur de la thyroperoxydase) et les mutations monoalléliques du récepteur de la TSH qui donnent des hypothyroïdies frustes, souvent transitoires, alors que les mutations bialléliques donnent des hypothyroïdies sévères.
- des dysthyroïdies auto-immunes frustes ou franches sont observées en présence d'anomalies génétiques : trisomie 21 (syndrome de Down), syndrome de Klinefelter, syndrome de Turner, syndrome de délétion 22q11.2.
- des dysthyroïdies non auto-immunes sont observées dans certains syndromes génétiques : syndrome de Prader-Willi, syndrome de Williams.

***Chez l'enfant** : la prévalence de l'hypothyroïdie fruste est estimée entre 1,5 et 3%.

Après la période néonatale, elle est définie par une TSH entre 4,5 et 10 mUI/.

- **la thyroïdite de Hashimoto** est l'une des causes les plus fréquentes d'hypothyroïdie fruste persistante chez l'enfant et l'adolescent, en particulier lorsqu'ils sont atteints de maladies génétiques, telles que le syndrome de Down ou le syndrome de Turner, ou d'autres maladies auto-immunes (maladie cœliaque, diabète de type 1).

- Autres causes chez l'enfant :
 - Surpoids, obésité
 - Carence iodée et surcharge iodée

- Médicaments : interféron alpha, lithium, anti-épileptiques (carbamazépine, valproate, phénytoïne...)
- Exposition aux radiations dans l'enfance (radiothérapie)
- Perturbateurs endocriniens environnementaux : dioxines, perchlorates, bisphénol A, phtalates...
- Idiopathique

L'évolution naturelle de l'hypothyroïdie fruste de l'enfant dépend de son étiologie. Elle est le plus souvent transitoire. Le risque d'évolution vers l'hypothyroïdie définitive est le plus élevé dans la thyroïdite de Hashimoto. La surveillance à long terme est nécessaire en particulier en période d'augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes, notamment à la puberté.

2. Formes monosymptomatiques trompeuses :

Hypothyroïdies révélées par un seul signe pouvant égarer le diagnostic :

- Syndrome œdémateux
- Syndrome dépressif
- Syndrome aménorrhée-galactorrhée
- Syndrome du canal carpien
- Syndrome d'apnées du sommeil
- Trouble du rythme, bloc auriculo-ventriculaire isolé
- Anémie résistante au traitement martial
- Hypercholestérolémie.

3. - Goitre fœtal/néonatal:

Certaines étiologies d'hypothyroïdie congénitale s'accompagnent d'un goitre. Le diagnostic est le plus souvent précoce, dès la naissance, voire dès la période fœtale à l'échographie anténatale. Ce goitre peut occasionner une détresse respiratoire par compression de la trachée ainsi que des troubles de la déglutition.

B. - FORMES SELON LE TERRAIN

1. - Forme de l'homme

40.8

Elle peut se manifester par les troubles de la fonction sexuelle : baisse de la libido, dysfonction érectile et infertilité

2.- Forme de la femme enceinte

L'hypothyroïdie au cours de la grossesse est estimée à 0,5% pour la forme patente et 2 % pour la forme fruste.

Dans la majorité des cas, l'hypothyroïdie relève d'un mécanisme auto- immun : elle est liée à une thyroïdite auto-immune asymptomatique, dont témoigne la présence d'anticorps anti-TPO ou anti-Tg. Elle peut également être la conséquence d'une carence en iode modérée ou sévère.

La grossesse peut révéler une forme fruste, par incapacité de la thyroïde d'accroître sa production hormonale, à l'occasion des besoins augmentés pendant la grossesse.

Le diagnostic d'hypothyroïdie est difficile pendant la grossesse, du fait de la similitude des symptômes avec ceux rapportés au cours de la grossesse (prise de poids, asthénie, constipation...).

- Le diagnostic biologique repose sur le dosage de la **TSH**, car la FT4 diminue physiologiquement au cours du 2^{ème} et du 3^{ème} trimestre.

- L'hypothyroïdie, quelle qu'en soit l'étiologie, expose au cours de la grossesse à des complications maternelles et fœtales: fausses couches précoces, anémie, hypertension artérielle, hématome rétro-placentaire, rupture prématurée des membranes, hémorragie de la délivrance... Par ailleurs, la présence d'anticorps anti TPO est fortement associée à la survenue d'avortements spontanés.

- Une augmentation des doses de L- thyroxine et une surveillance rapprochée de la fonction thyroïdienne (tous les mois) sont recommandées, dès le diagnostic de grossesse chez la femme traitée pour hypothyroïdie.

- Le dépistage de l'hypothyroïdie chez une femme enceinte est indiqué chez les femmes à risque (ATA 2017):

1. ayant une histoire d'hypo ou d'hyperthyroïdie ou présentant des signes récents de dysthyroïdie
2. porteuses d'un goitre ou ayant des ATPO positifs
3. ayant des antécédents d'irradiation cervicale ou de chirurgie thyroïdienne
4. âge > 30 ans
5. ayant un diabète de type 1 ou une autre maladie auto-immune
6. ayant un antécédent d'avortement, de prématurité ou d'infertilité
7. multipares (>2)
8. ayant une histoire familiale de dysthyroïdie auto-immune
9. ayant une obésité morbide ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$)
10. traitées par l'amiodarone, le lithium ou ayant récemment reçu un produit de contraste iodé
11. vivant dans une région de carence modérée à sévère en iode

3. - Forme du sujet âgé

L'hypothyroïdie du sujet âgé est fréquente : 5 à 15% après l'âge de 65 ans. Le diagnostic est difficile en raison de la fréquence des formes pauci-symptomatiques et de la similitude des manifestations du vieillissement avec celles de l'hypothyroïdie (ralentissement psychique, troubles mnésiques, hypoacousie, frilosité, réduction des activités quotidiennes...). Elle est souvent diagnostiquée au stade de complications. L'étiologie la plus fréquente est le myxœdème primitif.

C.- FORMES ETIOLOGIQUES :

1. Les hypothyroïdies primaires :

1.1. - Hypothyroïdies primaires congénitales permanentes :

1.1.1 Dysgénésie thyroïdienne : 70 à 85 % des hypothyroïdies congénitales. Elles sont 2 à 3 fois plus fréquentes chez les filles que chez les garçons.

- **Athyréose :** Elle donne un tableau grave dès la naissance, responsable du myxœdème de l'enfant. Les hormones thyroïdiennes sont indétectables et la TSH est très élevée. Le diagnostic est confirmé par l'échographie thyroïdienne, la scintigraphie et le dosage de thyroglobuline qui confirment l'absence de parenchyme thyroïdien.
- **Ectopie :** la plus fréquente. Le tissu glandulaire est situé sur le trajet du canal thyrogllosse, le plus souvent au niveau de la base de la langue. Les signes d'hypothyroïdie se déclarent à un âge variable en raison d'une sécrétion hormonale résiduelle variable. Le diagnostic est confirmé par l'échographie thyroïdienne et la scintigraphie, qui montrent la présence de parenchyme thyroïdien en dehors de la loge thyroïdienne.

1.1.2 Troubles de l'hormonogenèse : 10 à 15%

L'âge du diagnostic est variable allant de la période néonatale à l'âge pubertaire.

L'interrogatoire révèle souvent la notion de cas familiaux. La transmission est généralement autosomique récessive.

Cliniquement :

- Les signes d'hypothyroïdie sont de gravité variable, selon l'importance du déficit hormonal.
- Ils s'associent souvent à un goitre. le plus souvent homogène, parfois nodulaire surtout en cas de diagnostic tardif.
- Le volume du goitre diminue sous traitement.

Selon le niveau de blocage enzymatique, on distingue :

- **Défaut d'organification de l'iode :** c'est le plus fréquent. Il peut être dû une mutation du gène codant pour la thyroperoxydase, enzyme principale responsable du couplage et de l'organification de l'iode, et/ou une mutation de son cofacteur la dual oxydase (DUOX ou THOX).

Un trouble partiel de l'organification de l'iode peut également être observé en cas de mutations du gène codant pour la pendrine (PDS ou SLC26A4), transporteur d'iode situé à la membrane apicale de la cellule folliculaire. Il détermine la triade complète appelée syndrome de Pendred associe un goitre avec ou sans hypothyroïdie, une surdité de transmission, et des anomalies osseuses de l'oreille interne.

- **Défaut de captation des iodures :** par mutations du symporteur iode-sodium (NIS), entraînant l'impossibilité de prélever l'iode du plasma vers la cellule thyroïdienne.
- **Défaut de couplage des tyrosines.**
- **Troubles de la synthèse ou de l'hydrolyse de la thyroglobuline.**
- **Défaut de la déshalogénase ou de la désiodinase...**

Le diagnostic de trouble de l'hormonogénèse repose sur la scintigraphie, couplée au test au perchlorate, qui permet de distinguer un trouble complet (baisse de la captation de l'iode de 85 à 90%), d'un trouble partiel (baisse de 10 à 15%). L'étude systématique des défauts spécifiques n'est pas réalisée en routine car elle n'influe ni sur le conseil génétique ni sur le traitement. Les analyses de génétique moléculaire peuvent être réalisées en présence de cas familiaux ou de phénotypes suggestifs.

1.1.3 Résistance à la TSH :

Maladie rare, secondaire à des mutations du récepteur de la TSH. La TSH est élevée, la T4 est normale ou abaissée. Il n'y a pas de captation d'iode à la scintigraphie thyroïdienne. La thyroglobuline est détectable, à l'opposé de l'athyréose.

1.1.4 Résistance aux hormones thyroïdiennes:

-**Résistance aux hormones thyroïdiennes :** par des mutations inactivatrices du récepteur bêta de la T3 (TR β) qui apparaissent de novo, ou sont transmises de façon autosomique dominante. Cette entité ne constitue pas une cause d'hypothyroïdie au sens propre du terme. La distribution tissulaire variable des deux types de récepteurs aux hormones thyroïdiennes (TR α et TR β) peut induire des signes d'hypométabolisme dans certains tissus et des signes thyrotoxiques dans d'autres.

- **Anomalie du transport des hormones thyroïdiennes** (mutation du transporteur 8 du monocarboxylate (MCT8), un transporteur spécifique de l'hormone thyroïdienne T3).

1.2 - Hypothyroïdies primaires congénitales transitoires

- **Une hypothyroïdie, même légère, chez une femme enceinte** induira une atteinte du potentiel psycho-intellectuel de son enfant, en l'absence de dysfonctionnement thyroïdien chez celui-ci.

Trois à 25 pour mille de toutes les femmes enceintes sont hypothyroïdiennes. L'hypothyroïdie durant la grossesse est le plus souvent dûe à une thyroïdite auto-immune préexistante ou induite par la grossesse.

Elle peut aussi être liée à :

-une carence en iode sévère : L'apport en iode chez la femme enceinte devrait atteindre un minimum de 200 $\mu\text{g}/\text{jour}$.

- un traitement maternel par les antithyroïdiens de synthèse pour une maladie de Basedow.
- le passage transplacentaire d'anticorps contre le récepteur de la TSH.
- un traitement par des médicaments riches en iode au cours de la grossesse (amiodarone, antitussifs....).

Une surveillance systématique de la fonction thyroïdienne et de la présence des auto-anticorps antithyroïdiens doit être faite avant et pendant la grossesse.

1.3. -- Les hypothyroïdies primaires acquises :

1.3.1 Thyroïdites auto-immunes :

Trois entités apparentées sont possibles :

➤ Thyroïdite lymphocytaire chronique atrophique ou myxœdème primitif (Thyroïdite de Hashimoto dans sa forme atrophique) :

- C'est une pathologie fréquente essentiellement féminine, qui survient surtout après la ménopause, et est d'installation insidieuse.
- Elle se traduit par un tableau clinique d'hypothyroïdie évoluée décrit dans la forme type d'hypothyroïdie de l'adulte, associé à une thyroïde de volume réduit.
- Le diagnostic étiologique est difficile à ce stade, car le titre des anticorps antithyroïdiens diminue au fil du temps, parallèlement à la diminution de la masse parenchymateuse thyroïdienne fonctionnelle. Ils sont habituellement négatifs à ce stade d'atrophie thyroïdienne.

➤ Thyroïdite lymphocytaire chronique de Hashimoto dans sa forme avec goitre

C'est la pathologie thyroïdienne la plus fréquente. Elle correspond à la forme hypertrophique des thyroïdites lymphocytaires chroniques- Elle prédomine chez la femme et son incidence est plus élevée quand les apports alimentaires sont riches en iode. Chez l'enfant et l'adolescent surtout, cette forme de thyroïdite représente l'étiologie la plus fréquente de goitre sporadique depuis que le déficit en iode a disparu.

Clinique :

- Elle est évoquée en présence d'un petit goitre constant, diffus, parfois asymétrique, indolore, de volume modéré, de consistance: ferme, non compressif, hétérogène, parfois pseudo-nodulaire.
- L'évolution du goitre est très variable: stabilité, atrophie progressive ou plus rarement, augmentation du volume pouvant mimer une maladie tumorale.
- La fonction thyroïdienne est rarement perturbée initialement et le malade peut longtemps rester asymptomatique. Elle peut passer par une phase transitoire d'hyperthyroïdie (Hashitoxicose). L'évolution naturelle se fait vers l'hypothyroïdie, d'abord préclinique puis plus franche au fil du temps.

- Le diagnostic étiologique repose sur le dosage des Ac anti-TPO, présents à un d'un titre élevé (positifs dans 95 % à 100 % des cas). La détermination des anticorps anti-Tg est peu utile car leur positivité et leur taux sont moindres que ceux des anti-TPO. Le titre des anticorps antithyroïdiens, initialement franchement élevé, diminue au fil du temps.
- L'échographie thyroïdienne est inutile lorsque le goitre est diffus. En présence d'un goitre nodulaire, l'aspect échographique est caractéristique : thyroïde modérément augmentée de volume, hypoéchogène, hétérogène, d'aspect pseudo-nodulaire.

➤ Thyroïdite subaigüe silencieuse ou indolore:

Elle touche surtout la femme entre 30 et 50 ans. L'hypothyroïdie est habituellement transitoire (70 % des cas). Une évolution vers l'hypothyroïdie permanente est observée dans 20 % des cas. Les Ac antithyroïdiens sont positifs dans 50% des cas.

La thyroïdite du post-partum (TPP) : est une variante de la thyroïdite subaigüe silencieuse ou de la thyroïdite de Hashimoto, survenant dans le post-partum.

Elle survient dans la première année suivant un accouchement ou une fausse couche.

Il s'agit d'une affection fréquente (5 à 9 % des accouchées). La prévalence est plus élevée chez les diabétiques de type 1, les femmes porteuses d'anticorps en début de grossesse, les fumeuses et les femmes ayant présenté un épisode identique lors d'une grossesse précédente.

Elle peut être précédée d'une phase courte de thyrotoxicose débutant le plus souvent 1-4 mois après l'accouchement. Le risque de récurrence au décours des grossesses suivantes est important (70 %).

➤ *Le diagnostic de thyroïdite auto-immune, implique la recherche chez le malade et son entourage familial d'autres maladies auto- immunes, entrant dans le cadre :*

• **Des polyendocrinopathies auto-immunes (PEAI) de type 1:** pouvant associer à la thyroïdite de Hashimoto (18% des cas), une hypoparathyroïdie, un diabète de type 1 (DT1), une maladie d'Addison et/ou une candidose chronique récidivante. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'une mutation du gène AIRE.

• **Des PEA de type 2 :** pouvant associer à la thyroïdite de Hashimoto, essentiellement une insuffisance surrénale auto-immune (maladie d'Addison), un DT1, une insuffisance ovarienne prématurée. L'association à la thyroïdite de Hashimoto d'une maladie d'Addison constitue le **syndrome de Schmidt**.

• **D'un syndrome auto-immun multiple :** Le screening des maladies auto- immunes est nécessaire à la recherche d'un **vitiligo** (facilement diagnostiqué par l'examen clinique), d'une **anémie de Biermer** (macrocytose, myélogramme, Ac anti-cellules pariétales gastriques, fibroscopie digestive), d'un **syndrome de Gougerot-Sjogren** (test de Shirmer, facteur rhumatoïde,

Ac anti-SSA et anti-SSB), d'une **myasthénie** (EMG, test à la prostigmine, Ac anti R-Acétylcholine et anti-muscles striés), d'une **maladie coéliquale** (Ac anti-peptides désamidés de la gliadine, anti-transglutaminase et anti-endomysium, biopsie jéjunale), d'une **cirrhose biliaire primitive** (Ac anti-mitochondries)...

1.3.2 *Thyroidites non auto-immunes :*

➤ Thyroidite subaiguë de De Quervain :

- Elle survient le plus souvent quelques semaines après un épisode d'une affection virale des voies respiratoires supérieures.
- L'hypothyroïdie passe généralement cliniquement inaperçue. Elle succède à une phase de thyrotoxicose discrète à rechercher par l'interrogatoire : palpitations, fatigue, tremblement ou perte de poids, souvent peu identifiés par le patient.

Pendant la phase thyrotoxique, les signes locaux et généraux inflammatoires sont au premier plan : cervicalgies uni ou bilatérales irradiant vers les oreilles ou la mandibule, dysphagie, myalgies, état fébrile d'importance variable, sudation nocturne...

➤ Thyroidite chronique de Riedel

- Elle est extrêmement rare. Elle touche surtout la femme.
- Elle représente la localisation thyroïdienne d'une maladie fibro-scléreuse, localisée ou généralisée.
- Elle est à évoquer devant un goitre dur, souvent fixé, adhérent aux organes de voisinage, compressif. L'hypothyroïdie secondaire à une fibrose étendue peut s'associer à une hypoparathyroïdie. D'autres manifestations de fibrose sont parfois associées, (médiastinale, rétropéritonéale, glandes salivaires et lacrymales...).

1.3.3 *Hypothyroïdies iatrogènes*

➤ Hypothyroïdie post-chirurgicale :

L'hypothyroïdie peut être secondaire à une thyroïdectomie totale ou subtotale, quelle qu'en soit l'indication, facilement retrouvée à l'interrogatoire.

➤ Hypothyroïdie après traitement à l'iode radioactif (IRA-thérapie):

Le risque d'hypothyroïdie est fonction de la dose administrée. La fréquence à un an atteint 60% si la dose d' ^{131}I iode > 15 mCi.

Elle peut être

- Transitoire précoce, survenant 2 à 6 mois après une IRA-thérapie, généralement précédée d'une phase thyrotoxique.
- Ou définitive, dont l'incidence augmente avec le temps.

➤ Hypothyroïdie post radique (radiothérapie externe cervicale):

Le risque d'hypothyroïdie est fonction de la dose administrée.

Elle se voit particulièrement au cours de l'irradiation pour maladie de Hodgkin lymphome, ou cancer de la sphère ORL (cancer du cavum).

Le délai d'apparition est variable de 3 mois à 6 ans.

Une radiothérapie cervicale impose donc une surveillance régulière et prolongée de la fonction thyroïdienne

➤ Hypothyroïdie secondaire à une prise médicamenteuse

Plusieurs médicaments peuvent être à l'origine d'une hypothyroïdie, surtout les produits iodés, le lithium et l'interféron.

d) Maladies infiltratives de la thyroïde

La localisation thyroïdienne des lymphomes, leucémies, granulomatoses (tuberculose, sarcoïdose, histiocytose), amylose est rare. Elle sera évoquée en présence de signes systémiques spécifiques, associés à une hypothyroïdie.

2. Les hypothyroïdies centrales : insuffisance thyroïdienne

L'infiltration myxœdémateuse et le goitre sont absents.

L'hyponatémie est plus profonde, car aggravée par une insuffisance corticotrope associée.

Le diagnostic positif repose sur **une FT4 basse et une TSH normale, basse ou modérément élevée (inappropriée).**

Le **déficit thyroïdienne est rarement isolé.** Son diagnostic implique l'exploration des autres axes hypophysaires à la recherche d'autres déficits associés.

Les principales causes sont :

- Congénitales chez l'enfant :

L'hypothyroïdie centrale congénitale est très rare (1/100 000 naissances vivantes).

Elle s'associe presque toujours à d'autres déficits d'hormones hypophysaires dans le cadre d'un pan-hypopituitarisme plus ou moins complet, lié à :

- Un syndrome d'interruption de la tige hypophysaire
- Des mutations inactivatrices du récepteur de TRH, ou de la sous unité bêta de la TSH, ou de facteurs de transcription hypophysaire (Pit-1, Pro-Pit 1, LHX 3, HESX-1). L'insuffisance thyroïdienne est plus rarement isolée, liée à des mutations inactivatrices du récepteur de la TRH.

- Acquis chez le grand enfant et l'adulte:

- **Tumorales** (macroadénome hypophysaire, craniopharyngiome...),
- **Iatrogènes** (chirurgie ou radiothérapie de la région hypothalamo-hypophysaire),

- **vasculaire** (syndrome de Sheehan)
- traumatiques,
- infiltratives (sarcoidose, histiocytose, tuberculose).

L'imagerie (IRM) hypothalamo-hypophysaire est l'examen clé pour le diagnostic étiologique.

C. - FORMES COMPLIQUEES :

En l'absence de traitement, l'hypothyroïdie peut exposer à la survenue de complications :

1.- Complications cardiovasculaires :

40.10

- *Troubles de la conduction* à type de BAV ou de bloc de branche. Ils sont rares et régressifs sous traitement substitutif.

- *Insuffisance coronaire* : Elle est souvent asymptomatique, masquée par la bradycardie, mais elle risque de se démasquer lors de l'instauration du traitement substitutif. Elle est principalement à craindre chez le sujet âgé.

- *Péricardite myxoédémateuse* : le plus souvent représentée par un épanchement péricardique minime, asymptomatique, généralement bien toléré. La tamponnade est rare. Le diagnostic est évoqué cliniquement et radiologiquement (cardiomégalie) et confirmé par l'échographie cardiaque (épanchement péricardique).

- *Cardiomyopathie myxoédémateuse* : donne rarement une insuffisance cardiaque, se voit surtout en cas de cardiopathie sous-jacente.

2.- Complications respiratoires : syndrome d'apnées du sommeil :

Il touche 25% des patients.

3.- Complications musculaires :

Myopathie avec hypertrophie musculaire diffuse. La biologie montre une élévation importante des CPK et LDH. Elle peut être majorée par l'utilisation de statines prescrites pour une hypercholestérolémie secondaire.

4.- Complications neuro-psychiatriques :

- Tendance dépressive et suicidaire.
- Accès paranoïaque
- Hallucinations auditives et visuelles

Ces complications psychiatriques peuvent être révélatrices. Le traitement permet généralement la régression de ces signes sans recours aux psychotropes.

- Syndrome cérébelleux, vestibulaire.

- Encéphalopathie de Hashimoto : rare, survient plus fréquemment chez les femmes. Les manifestations neurologiques sont variées : les troubles cognitifs sont les plus fréquents, associant amnésie antérograde et désorientation temporo-spatiale. Une épilepsie est également fréquente. L'installation de ces troubles est rapide et associée à un syndrome confusionnel. Les caractéristiques de cette affection sont : l'association à des titres souvent très élevés d'anticorps antithyroïdiens ainsi que son caractère cortico-sensible (amélioration des symptômes par un traitement aux corticoïdes).

5.- Coma myxœdémateux :

- Le coma myxœdémateux est une urgence thérapeutique. La mortalité est de 20 à 30%. C'est une pathologie rare qui survient habituellement chez un personne âgée, le plus souvent de sexe féminin, ayant une hypothyroïdie non traitée ou après l'arrêt intempestif du traitement. Il est favorisé par le froid, une infection, une pathologie intercurrente (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque ou respiratoire, etc.) ou la prise de certains médicaments (amiodarone, anesthésiques, bêtabloquants, diurétiques, tranquillisants...).
- Il est évoqué devant l'installation d'un coma calme avec une hypothermie centrale sévère et une défaillance cardio-pulmonaire avec les signes classiques d'hypothyroïdie sont présents.
- Une hyponatrémie sévère (< 120 mmol/l), une hypoxie, une hypocapnie, une augmentation des enzymes musculaires (CPK et LDH), une hypoglycémie et une anémie.
- La prise en charge doit se faire en urgence, en unité de soins intensifs. Le meilleur traitement reste préventif.

6. Complications de l'hypothyroïdie congénitale:

Sans traitement, l'hypothyroïdie congénitale entraîne un retard de croissance (un nanisme dysharmonieux) et un ralentissement important du développement psychomoteur et des apprentissages.

40.14

Facteurs qui conditionnent le pronostic:

- *Facteurs liés à la maladie:*
Le début de l'hypothyroïdie, sa sévérité, le retard du diagnostic, le retard de mise sous traitement, l'observance thérapeutique et le délai de normalisation de la TSH.
- *Facteurs liés au traitement:*
 - a- *Age du début du traitement* : Un traitement institué avant l'âge de 1 mois permet de préserver le pronostic neurologique.
 - b- *Dose initiale.*
 - c- *Délai de normalisation de la TSH sous traitement substitutif.*
 - d- *Observance thérapeutique.*

VI. TRAITEMENT

Les objectifs thérapeutiques varient en fonction du terrain et de l'origine de l'hypothyroïdie.

A. – MOYENS THERAPEUTIQUES

1. - *L-thyroxine : LT4*

C'est la forme de réserve, qui est convertie en T3.

- Son absorption digestive est rapide, et meilleure lorsqu'elle est prise **à jeun**.
- Sa demi-vie de 7 jours. Une **prise quotidienne** garantit une concentration plasmatique stable même en cas d'oubli occasionnel.
- Elle ne passe pas la barrière placentaire. Elle est retrouvée dans le lait maternel mais ne contre-indique pas l'allaitement.

Présentations:

- L-thyroxine : cp à 100 µg, goutte s à 5 µg, ampoule injectable à 200 µg.
- Lévothyrox® : cp à 25, 50, 75, 100, 125 et 150 µg.
- Berlthyrox® : cp à 50, 100 et 150 µg.
- Interactions médicamenteuses : potentialisation des AVK et des antidépresseurs, diminution de l'effet des hypoglycémifiants. La cholestyramine (Questran*) diminue l'absorption des hormones thyroïdiennes.

Les besoins en hormones thyroïdiennes sont majorés en cas d'obésité, de grossesse, d'association à certains médicaments (pansements digestifs, inhibiteurs de la pompe à protons, sel ferreux, estrogènes), en cas de maladies associées (maladie cœliaque), d'une déperdition hormonale (dialyse, syndrome néphrotique), ou d'un excès de catabolisme (médicaments inducteurs enzymatiques).

- *L Triiodothyronine (LT3)*

- La LT3 (CYNOMEL®, cp à 25 µg), n'a qu'une seule indication : remplacement temporaire de la LT4, arrêtée 1 mois avant la réalisation d'une scintigraphie corps entier à l'¹³¹Iode, sous «stimulation par la TSH» chez les sujets ayant subi une thyroïdectomie totale pour cancer thyroïdien. La demi vie courte de la LT3 permet de ne l'arrêter que 15 jours avant l'examen. Son utilisation a diminué dans les pays disposant de la TSH recombinante pour la stimulation thyroïdienne.
- La préparation contenant LT3 + LT4 (EUTHYRAL®) n'est pas commercialisée en Tunisie. Elle a peu d'intérêt puisque la T3 endogène provient de la conversion périphérique de la T4.

B. -INDICATIONS

1. - Stratégie thérapeutique dans la forme non compliquée du sujet adulte:

Avant d'initier le traitement, il faut dépister et traiter une éventuelle insuffisance coronarienne, une insuffisance surrénalienne ou une anémie profonde.

- La posologie initiale est de 25 à 50 µg/j puis augmentée par palier de 25 µg tous les 15 jours, jusqu'à obtenir une TSH dans les limites normales. La dose habituelle est de 100 à 150 µg/j (1,5 à 2 µg/kg/j).

Le patient doit être **éduqué** sur les éléments suivants:

Le traitement est substitutif, à vie.

La prise est unique, le matin à jeun, à distance de toute alimentation (au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner).

2. – Autres indications thérapeutiques:

➤ Hypothyroïdie fruste:

***Chez l'adulte, trois situations sont à distinguer en pratique :**

- Si TSH > 10 mUI/l : le traitement est recommandé.
- Si TSH < 10 mUI/l : le traitement est recommandé si
 - anti-TPO positifs
 - Signes cliniques d'hypothyroïdie
 - Signes biologiques (hypercholestérolémie) :

40.11

Si non il est recommandé de surveiller la TSH à 6 mois puis tous les ans.

***Le traitement de l'hypothyroïdie fruste de l'enfant** est recommandé en présence d'un goitre, qui peut diminuer sous traitement, de symptômes d'hypothyroïdie et de TSH élevée (>10 mUI/l).

En période néonatale, les conséquences d'une hypothyroïdie fruste sur le développement neurocognitif, cardiovasculaire et sur la croissance étant mal connus, le traitement peut être envisagé en cas d'élévation légère et persistante des taux de TSH chez les nouveau-nés à risque (prématurés, jumeaux, faible poids de naissance ou nouveau-nés de mères atteintes de thyroïdite auto-immune...), avec réévaluation ultérieure de la fonction thyroïdienne.

Après la période néonatale (>28 jours), la prise en charge doit être adaptées selon l'étiologie et le risque de progression vers une hypothyroïdie franche. En l'absence de traitement, une surveillance régulière clinique et de la fonction thyroïdienne sont nécessaires.

➤ Forme du sujet âgé ou atteint d'insuffisance coronarienne:

Hospitalisation pour surveillance quotidienne, clinique et ECG, chez les sujets les plus fragiles. Le traitement doit être instauré très progressivement, sous surveillance clinique et électrique. La dose initiale doit être faible : 12,5 µg/j de LT4.

L'association éventuelle, en l'absence de contre-indication, d'un bêtabloquant cardio-sélectif à faible dose (car la clairance métabolique des médicaments est diminuée), d'un antiagrégant plaquettaire, de dérivés nitrés et de vasodilatateurs (avec prudence car accentuent la bradycardie et l'hypotension artérielle) peut être envisagée en cas d'insuffisance coronaire. L'augmentation des doses de LT4 doit être très lente par paliers de 12,5 µg par mois, après examen clinique et ECG.

La limite supérieure des valeurs normales de la TSH augmente avec l'âge. En pratique clinique, la Société Française d'Endocrinologie recommande depuis 2019, d'utiliser comme seuil de référence à partir de l'âge de 60 ans, la valeur de la décennie de vie du patient divisé par 10 (ex pour un sujet de plus de 80 ans: $TSH \leq 8 \text{ mUI/l}$).

➤ Chez la femme enceinte:

Les besoins en L-thyroxine des femmes enceintes hypothyroïdiennes augmentent d'environ 30 à 50 % entre le début et la fin de la grossesse. Il est donc très important de surveiller et d'adapter précocement le traitement. Le traitement se justifie dès que la TSH est $> 4 \text{ mUI/l}$. Son objectif est d'obtenir une TSH inférieure à 2,5 mUI/l avant la conception et au 1^{er} trimestre, puis inférieure à 3 mUI/l aux second et 3^{ème} trimestres (ATA 2011). Ces seuils sont à nuancer en fonction du statut iodé des populations, du BMI, et de la présence d'anticorps anti TPO qui confère un risque plus élevé de complications qu'en leur absence, à fonction thyroïdienne identique (ATA 2017).

➤ Dans les thyroïdites autoimmunes associées à l'insuffisance surrénalienne (syndrome de Schmidt) : il faut commencer par substituer l'insuffisance surrénalienne puis substituer l'insuffisance thyroïdienne.

➤ Hypothyroïdie centrale :

Avant le traitement de l'insuffisance thyroïdienne, la fonction corticotrope doit être correctement substituée du fait des risques de décompensation surrénalienne aiguë. Pour cela, on commencera par l'hydrocortisone à la dose de 15 à 20 mg/j et au bout de 3 jours, on associera la L-Thyroxine. Les besoins en L-thyroxine peuvent augmenter avec certains traitements associés, dans ce contexte : estrogènes et hormone de croissance (GH).

➤ Coma myxoédémateux:

Il nécessite un traitement urgent en unité de soins intensifs.

L'opothérapie substitutive doit être rapidement instaurée. La posologie initiale peut être :

- soit une forte dose d'emblée de L-thyroxine (bolus IV de 300-500 µg suivi d'une prise journalière de 50-100 µg per os ou par sonde gastrique)
- soit une faible dose de L-thyroxine (25 µg/j) à augmenter progressivement (toutes les semaines).

Mesures adjuvantes :

- Correction des troubles ventilatoires : oxygénothérapie.
- Réchauffement externe passif progressif : chambre à 25°C, couvertures...
- Correction des troubles hydro-électrolytiques, restriction hydrique en cas d'hyponatrémie et remplissage par des solutés isotoniques.
- Correction des troubles circulatoires et cardiovasculaires par des culots globulaires ou des solutés de remplissage en cas de collapsus.
- Traitement du facteur déclenchant : antibiotiques en cas d'infection, ...

Le traitement par Hydrocortisone est préconisé d'emblée en IV (50 à 100 mg/ 8 heures pendant 24 à 48 heures, puis dégression) avant l'institution du traitement par hormones thyroïdiennes, dans l'hypothèse d'une éventuelle insuffisance surrénale associée qui peut être fonctionnelle.

➤ Hypothyroïdie de l'enfant : L'opothérapie doit être précoce et quotidienne. Le but du traitement est de pouvoir assurer la maturation cérébrale et rattraper le retard statural.

Il s'agit d'un traitement à vie, en dehors des cas d'hypothyroïdie transitoire où il peut être arrêté au bout de quelques semaines.

La dose est variable en fonction de l'âge (*Tableau I*) et doit être adaptée en fonction de la TSH.

3. - Traitement des hypothyroïdies transitoires:

➤ Thyroïdite du Post Partum Transitoire (TPP) :

Administration de L-thyroxine à doses progressives lorsque l'hypothyroïdie est patente.

Il est souhaitable de faire un essai de réduction et/ou d'arrêt du traitement, au bout d'un an de traitement, dans l'hypothèse d'une forme régressive.

La femme doit être avertie de la récurrence possible après une nouvelle grossesse.

➤ Thyroïdite subaiguë de De Quervain :

Il n'est pas utile de proposer un traitement substitutif durant la phase d'hypothyroïdie transitoire.

➤ Hypothyroïdie secondaire à l'amiodarone : l'attitude thérapeutique « idéale » serait de suspendre le traitement par l'amiodarone.

A l'arrêt de l'amiodarone, 60% des patients redeviennent spontanément euthyroïdiens dans les deux à quatre mois.

Toutefois, si la cardiopathie sous-jacente justifie le maintien de l'amiodarone, celle-ci peut être poursuivie parallèlement à la substitution par l'éuthyroxine.

VII. SUIVI ET SURVEILLANCE

A. – CLINIQUE :

1. Chez l'adulte :

Lorsque le traitement de l'hypothyroïdie est bien conduit, il permet une amélioration spectaculaire avec la régression progressive des signes cliniques et biologiques, l'amélioration de la qualité de vie ainsi que la prévention des complications.

La surveillance est essentiellement clinique au début :

- poids
- pouls (tachycardie en cas de surdosage)
- signes d'hypothyroïdie (asthénie...)
- tolérance coronarienne au traitement : cliniquement (angor) et ECG systématique avant chaque augmentation des doses chez les sujets fragiles.

2. Chez l'enfant :

Un traitement substitutif régulier, précoce et bien conduit permet :

- La récupération de la croissance staturale dans 75 à 80% des cas.
- La récupération de la croissance osseuse, plus lentement, au bout de 3 ans.
- Sur le plan moteur, neurologique et sensoriel, il persiste souvent des séquelles neurologiques d'importance variable : maladresse des mouvements, défaut de coordination motrice, tremblement, retard du langage, surdité...

De façon globale, le pronostic mental est satisfaisant dans 20 à 40 % des cas.

Il dépend surtout de la précocité du traitement et des données de l'échographie.

Il faut surveiller :

- La courbe de croissance (poids et taille) et le périmètre crânien,
- L'âge osseux, à la fin de la première année de traitement puis de façon plus espacée.
- Le développement psychomoteur par des tests psychomoteurs, annuellement.

B. – BIOLOGIQUE:

- NFS, bilan lipidique.

- TSH en cas d'hypothyroïdie périphérique : Cet examen doit être réalisé toutes les 4 à 6 semaines, tant que la posologie définitive n'est pas établie. Des dosages plus fréquents sont inutiles, car une hormonémie stable n'est pas obtenue avant 6 semaines.

Une fois le traitement d'entretien établi (TSH normalisée), le dosage de TSH est réalisé annuellement.

- **FT4 en cas d'hypothyroïdie centrale**: elle doit se situer dans le tiers supérieur de la normale.

VIII. PREVENTION

Le dépistage néonatal est le seul moyen qui permette un diagnostic et un traitement précoce de l'hypothyroïdie congénitale. Il est obligatoire dans de nombreux pays, en raison de la fréquence élevée de l'hypothyroïdie congénitale, de la difficulté du diagnostic clinique précoce et de son retentissement sévère.

Il consiste à prélever, entre J3 et J5 de vie, au niveau du talon nettoyé à l'éther, une goutte de sang recueillie sur un papier buvard, pour un dosage semi quantitatif de la TSH.

C'est un test fiable, peu coûteux.

Cas particuliers :

- Le dépistage peut être faussement négatif chez certains nouveau-nés : prématurés, nouveau-nés de faible poids à la naissance et nouveau-nés malades. Le prélèvement d'un deuxième échantillon à 10-14 jours de vie peut être envisagé.
- Le dépistage peut également être faussement négatif chez un jumeau affecté et doit être renouvelé. Une surveillance du jumeau sain d'un jumeau affecté doit être instituée.
- Chez les patients trisomiques, il est recommandé de mesurer la TSH en fin de période néonatale (28 jours de vie).
- Une TSH normale en présence d'une suspicion clinique d'hypothyroïdie, doit inciter à rechercher une hypothyroïdie centrale, en particulier en présence d'antécédents familiaux d'atteinte centrale.

On recommande (consensus 2020-2021 Société européenne d'Endocrinologie et Société européenne d'Endocrinologie pédiatrique) :

- Tout test pathologique doit être vérifié par un dosage de TSH et FT4.
- Si le taux de TSH est > 20 mUI/ml, même en présence d'un taux de FT4 normal, il faut débiter le traitement et faire un contrôle à 14 jours de vie.
- Si $6 < \text{taux de TSH} < 20$ $\mu\text{UI/ml}$, au-delà de l'âge 21 jours chez un bébé en bonne santé avec une concentration de FT4 dans les limites normales, Il est suggéré, en accord avec la famille :
 - soit de commencer immédiatement le traitement par LT4 et de refaire le test ultérieurement, hors traitement.

- soit de refaire le test, 1 à 2 semaines plus tard pour réévaluer la nécessité du traitement.

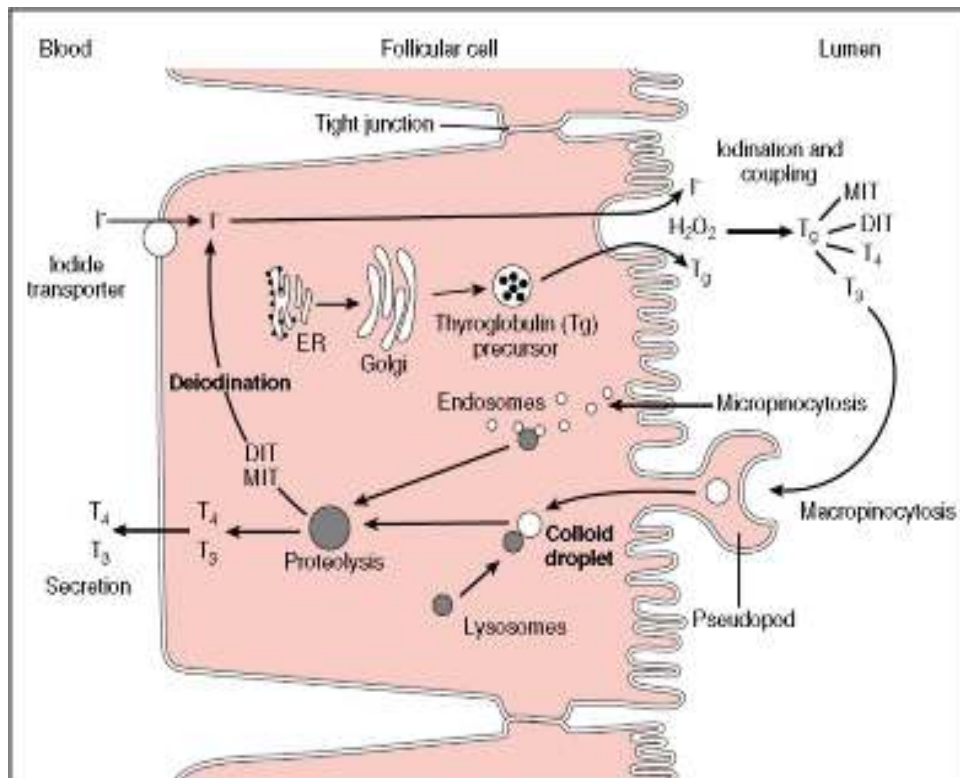


Figure 1 : Etapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes

(Considine R.V «chapter33 the Thyroid gland».
Medical physiology. Edition 2003. P599)

Tableau I : Doses de L-thyroxine en fonction de l'âge

(Wassner AJ. Pediatric Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. Paediatr Drugs. 2017 Aug;19(4):291–301)

Age	Dose de L thyroxine (µg/ kg/jour)
0 à 3 mois	10 à 15 µg/ kg/jour
3 à 12 mois	6 à 10 µg/ kg/jour
1 à 3 ans	4 à 6 µg/ kg/jour
3 à 10 ans	3 à 5 µg/ kg/jour
10 à 16 ans	2 à 4 µg/ kg/jour
> 16 ans	1,6 µg/ kg/jour