



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre:

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

**LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN
CHARGE ET L'AIDE AU DIAGNOSTIC DES PATHOLOGIES
THYROIDIENNES**

Présenté par Judith BREITENBUCHER

Soutenu le 22 novembre 2023 devant le jury constitué de

Nathalie NIEDERHOFFER, Présidente du jury

Matthieu FOHRER, Directeur de thèse

Emilie SICK et Hélène SCHMUTZ, Autres membres du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biophysique - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FÖHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia	LORDEL	Chimie analytique
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
María	ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



Remerciements

A Madame Nathalie NIEDERHOFFER, Maître de conférence en Pharmacologie, qui nous fait l'honneur de présider ce jury de thèse

A Monsieur Matthieu FOHRER, Professeur des Universités Associé PAST et Pharmacien titulaire qui a accepté d'assurer la direction de cette thèse.

Merci pour votre aide, votre réactivité et votre gentillesse.

A Madame Emilie SICK, Maître de conférence en Pharmacologie qui nous fait l'honneur de participer à ce jury.

A Madame Hélène SCHMUTZ, Pharmacien titulaire, qui a accepté de participer à ce jury.

Mille mercis pour la confiance que vous m'avez accordée, votre gentillesse et votre bienveillance.

Je dédie cette thèse,

A mon Papa qui était si fier de me voir entreprendre des études de Pharmacie et qui se réjouissait d'assister à ma thèse. Il a toujours eu confiance en moi et en mes capacités.

A ma cousine, Cécile.

Je remercie,

Ma Maman et mon frère qui m'ont toujours encouragée et qui désespéraient que je passe un jour cette thèse !

Stéphane, mon partenaire de vie depuis plus de 15 ans, qui m'a soutenue tout au long de mes études et qui a dû gérer nos enfants seuls pendant les longues heures de travail consacrées à ma thèse. Nos enfants, Margot et Paul que j'aime plus que tout au monde et à qui j'espère montrer le bon exemple et notre Finn, notre premier bébé.

Ma belle mère Martine qui m'a inspiré le sujet de ma thèse.

Mes amis d'enfance Aline, Anne-Sophie, Géraldine, Marie.

Mes amis rencontrés à la faculté de Pharmacie : Julien, mon binôme pendant toutes ces années d'étude, et Victorien.

Ma 1^{ère} titulaire et maître de Stage lors de mon stage officinal, Alexandra Champert, qui m'a transmis l'amour de ce métier et tout son savoir avec beaucoup de bienveillance.

Mes collègues de la pharmacie d'Ittenheim : Fabienne, Julien, Estelle (qui a eu la gentillesse de faire la dernière relecture de ma thèse), Francine et Christine (qui a eu la gentillesse de m'aider à imprimer cette thèse), avec qui j'ai grandi et beaucoup appris.

Tables des matières

Liste des abréviations.....	p 8
Liste des figures.....	p 9
Liste des tableaux.....	p 10
Introduction.....	p 11
1) La glande thyroïdienne.....	p 12
1.1 Rappels anatomiques.....	p 12
1.1.1 Anatomie.....	p 12
1.1.2 Histologie.....	p 13
1.1.3 Vascularisation.....	p 14
1.2 Physiologie.....	p 16
1.2.1 Les hormones thyroïdiennes : synthèse, distribution, métabolisme.....	p 16
1.2.2 Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes.....	p 21
1.2.3 Régulation de la fonction thyroïdienne.....	p 22
1.3 Rôle des hormones thyroïdiennes et effets biologiques.....	p 23
2) Les pathologies thyroïdiennes.....	p 24
2.1 L'hypothyroïdie.....	p 24
2.1.1 Définition.....	p 24
2.1.2 Symptômes.....	p 24
2.1.3 Etiologies.....	p 25
2.1.4 Diagnostic.....	p 31
2.1.5 Traitements.....	p 33
2.2 L'hyperthyroïdie.....	p 34
2.2.1 Définition.....	p 34
2.2.2 Symptômes.....	p 34
2.2.3 Etiologies.....	p 35
2.2.4 Diagnostic.....	p 42
2.2.5 Traitements.....	p 43
3) Le rôle du pharmacien dans la prise en charge des pathologies thyroïdiennes.....	p 48
3.1 Médicament à base de Levothyroxine : état des lieux.....	p 48
3.2 Conseils hygiéno-diététiques.....	p 51
3.3 Conseils associés.....	p 55
3.3.1 Les explications au patient.....	p 55
3.3.2 La détection des interactions médicamenteuses.....	p 56

3.3.3 <i>La campagne de distribution d'iode</i>	p 59
3.3.4 <i>Les autotests</i>	p 60
4) Le pharmacien a-t-il un rôle à jouer dans le dépistage des pathologies thyroïdiennes ?.....	p 61
4.1 Questionnaire aux patients déjà sous traitement pour une pathologie thyroïdienne.....	p 61
4.2 Analyse des questionnaires et conclusion.....	p 62
Conclusion.....	p 70
Annexes.....	p 71
Bibliographie.....	p 79
Fiche signalétique.....	p 83

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique
AINS : Antiinflammatoire non stéroïdien
APS : Polyendocrinopathies auto-immunes
ARTSH : Anticorps anti-récepteurs de la TSH
ATPO : Anticorps anti-TPO
ATS : Antithyroïdiens de synthèse
DIT : Diiodothyrosine
H₂O₂ : Eau oxygénée
HCG : Hormone gonadotrophique chronique
HT : Hormones Thyroïdiennes
EDF : Electricité de France
I₂ : Iode
I⁻ : Iodure
IGF : Insulin-like Growth Factor One
K⁺ : Ion Potassium
MIT : Monoiodotyrosine
mUI : mili Unités
Na⁺ : Ion Sodium
NIS : Sodium-iodide symporter
OMS : Organisation mondiale de la santé
rT3 : Triiodo-L-thyroxine réserve
T3 : Triiodo-L-thyroxine
T4 : Thyroxine
TBG : Thyroxin Binding Protein
TPO : Peroxydase thyroïdienne
TR : Récepteurs nucléaires
TRH : Thyréostimuline de l'hypothalamus
TROD : Test rapide d'orientation diagnostique
TSH : Hormone thyroïdienne

Liste des figures

Figure 1 : Schéma anatomique de la glande thyroïde

Figure 2 : Vésicule thyroïdienne : Forme inactive et Forme active

Figure 3 : Artères thyroïdiennes supérieure et inférieure. Vue postérieure du lobe gauche

Figure 4 : Veines thyroïdiennes : vue anatomique de face

Figure 5 : Monoiodotyrosine et Diiodotyrosine

Figure 6 : Thyroxine

Figure 7 : Triiodo-L-thyroxine (T3) et T3 réverse

Figure 8 : Schéma résumant la synthèse des hormones thyroïdiennes

Figure 9 : Schéma synthétisant la régulation de la fonction thyroïde

Figure 10 : Stratégie de diagnostic des différentes hypothyroïdies

Figure 11 : Nodule thyroïdien

Figure 12 : Un goitre

Figure 13 : Graphique représentant l'effectif de chaque tranche d'âge

Figure 14 : Graphique représentant la répartition de chaque étiologie

Figure 15 : Graphique représentant l'âge du diagnostic

Figure 16 : Graphique représentant les spécialités des médecins ayant posé le diagnostic

Figure 17 : Graphique synthétisant les symptômes décrits par les patients

Figure 18 : Graphique représentant la proportion de patients connaissant les modalités de prise

Figure 19: Graphique représentant la proportion de patients connaissant les effets indésirables

Figure 20 : Graphique représentant la proportion de patients connaissant les interactions médicamenteuses

Figure 21 : Graphique représentant la proportion de patients connaissant les interactions alimentaires

Figure 22 : Graphique représentant la proportion de patients qui pensent que le pharmacien a un rôle à jouer

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des enzymes qui interviennent dans le métabolisme des HT

Tableau 2 : Synthèse de prise en charge des hyperthyroïdies

Tableau 3 : Synthèse de prise en charge des hyperthyroïdies

Tableau 4 : Concentration en iode dans les principaux groupes d'aliments

Tableau 5 : Tableau représentant la répartition Homme-Femme

Tableau 6 : Tableau représentant la répartition hypo/hyper-thyroïdie

Introduction (1) (2)

La thyroïde est une glande endocrinienne située à la base du cou qui a pour rôle de réguler de nombreuses fonctions de l'organisme.

Les pathologies de la thyroïde sont fréquentes. Les goitres sont les pathologies les plus fréquentes avec une prévalence de 23% chez les femmes et on estime la prévalence des hypothyroïdies entre 2,5 et 14% de la population (la prévalence augmente avec l'âge et atteint jusqu'à 16% chez les femmes âgées de plus de 60 ans).

En 2012, plus de 34 millions de boîtes de spécialités à base de levothyroxine ont été délivrées, la classant alors en 6^{ème} position des substances actives les plus délivrées en ville.

La délivrance de ces spécialités se limite souvent à rappeler les modalités de prise, j'ai donc voulu mettre en avant l'importance du rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des pathologies thyroïdiennes, que ce soit lors d'une première délivrance (conseils hygiéno-diététiques et conseils associés), ou d'un renouvellement de traitement (dépister les mésusages, les interactions médicamenteuses, ou les symptômes pouvant accompagner l'évolution de la pathologie).

De plus, avec l'émergence des entretiens thérapeutiques et des nouvelles missions du pharmacien, j'ai voulu voir si le rôle du pharmacien pouvait aller plus loin à l'aide d'un questionnaire distribué aux patients déjà sous traitement.

Après une première partie rappelant l'anatomie, la physiologie et les fonctions de la thyroïde, la deuxième partie portera sur toutes les pathologies pouvant toucher cette glande.

Nous verrons ensuite, après un état des lieux sur l'affaire du Levothyrox®, tous les conseils à dispenser lors de la délivrance du traitement.

Enfin, la dernière partie s'intéressera à l'interprétation des résultats du questionnaire s'interrogeant sur la place du pharmacien dans la prise en charge des pathologies thyroïdiennes.

1. La glande thyroïdienne

1.1 Rappels anatomiques et physiologiques

1.1.1 Anatomie (3) (4)

La thyroïde est une glande endocrinienne située au niveau de la face antérieure de la base du cou, à hauteur des vertèbres cervicales C6 et C7, en avant de la trachée, juste au dessus de l'orifice supérieur du thorax.

La glande est formée de deux lobes latéraux verticaux droit et gauche, réunis par un isthme horizontal, lui conférant ainsi une forme de « H » majuscule ou de papillon. L'isthme recouvre la partie initiale de la trachée, du deuxième au troisième anneau trachéal. Il peut être occasionnellement surmonté par le lobe pyramidal un diverticule triangulaire partant de son bord supérieur et montant verticalement à gauche du plan médian.

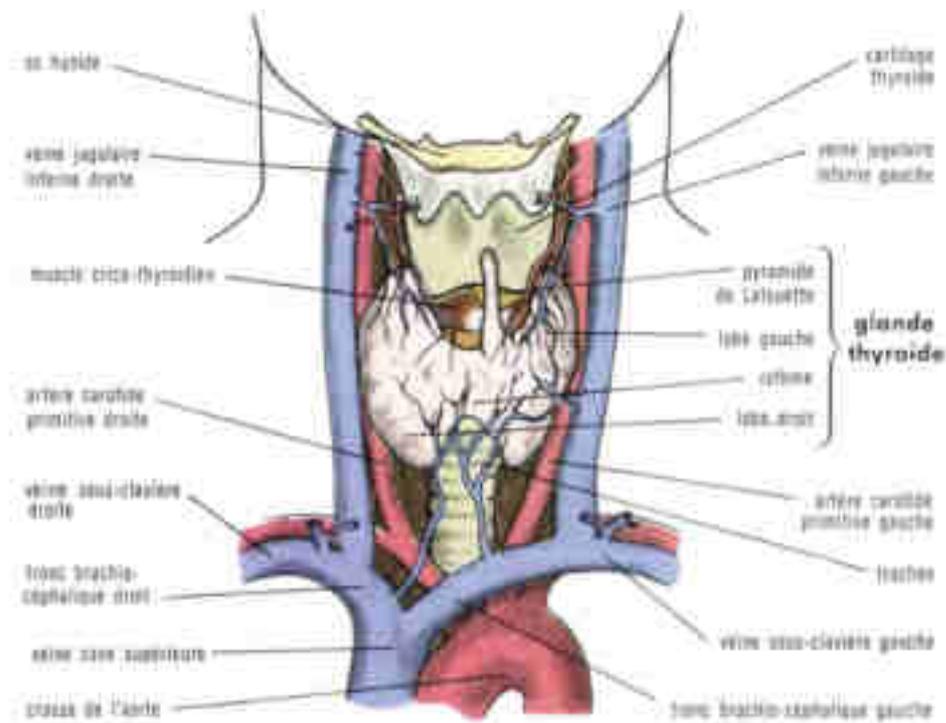


Figure 1 : Schéma anatomique de la glande thyroïde

(Source : Archive Grande encyclopédie Larousse P13632)

Les deux lobes sont asymétriques. Ils possèdent chacun deux pôles et trois faces :

- Le pôle supérieur est effilé.
- Le pôle inférieur est renflé.

- La face médiale est concave et moulée à la convexité de la trachée par le ligament thyrotrachéal de Gruber. La thyroïde est ainsi solidaire de l'axe laryngotrachéal, d'où son ascension lors de la déglutition.
- La face ventrale latérale est convexe.
- La face dorsale ou postérieure est en rapport avec le muscle long du cou.

La thyroïde est la glande la plus volumineuse du corps humain adulte. Elle pèse entre 10 et 20 grammes chez l'adulte, mesure 4 à 7 cm de hauteur, 3 à 4 cm de largeur et 2 à 3 cm d'épaisseur.

L'isthme est un carré de 2 cm de côté, d'une épaisseur de 0,2 à 0,6 cm.

En raison de la peau fine et mobile du cou, la glande thyroïde est palpable.

1.1.2 Histologie (3)

La thyroïde est entourée par une fine capsule collagène qui envoie de nombreux prolongements, cloisonnant ainsi le parenchyme glandulaire en vésicules irrégulières (les lobules) et servant de voie de cheminement aux vaisseaux et nerfs.

Chaque lobule est formé de 20 à 40 follicules. Le follicule est l'unité fonctionnelle de la thyroïde.

De forme sphérique, le follicule est composé :

- D'une paroi constituée d'une seule assise de cellules épithéliales cubiques elle-même limitée par une lame conjonctive
- D'une cavité centrale : la colloïde.

La colloïde présente un aspect variable et dense. Elle est constituée de 70 % de thyroglobulines, le reste étant des protéines iodées et non iodées.

La taille des follicules varie en proportion inverse du degré d'activité de la glande :

- lorsque la glande thyroïde est active, les follicules sont petits, la quantité de colloïde diminue. Le volume moyen est alors de 50 micromètres.
- Lorsque la glande est peu active, les follicules sont distendus par le colloïde stocké, les cellules de revêtement aplaties contre la membrane basale. Le volume moyen est alors de 500 micromètres.

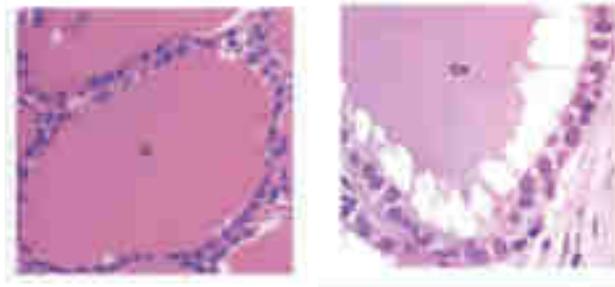


Figure 2 : Vésicule thyroïdienne : Forme inactive et Forme active

(Source : Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater par John W. Heath, Paul Richard Wheater, Alan Stevens, Barbara Young)

On retrouve deux types de cellules glandulaires :

- **Les cellules folliculaires ou thyrocytes.**

D'origine endodermique, elles représentent 99,9 % du parenchyme. Ce sont elles qui fabriquent les hormones thyroïdiennes T3 et T4.

Elles fonctionnent à la fois en mode endocrine en synthétisant, excréant et stockant la thyroglobuline, et en mode exocrine avec la libération plasmatique des hormones T3 et T4.

La cellule folliculaire est entourée par un système conjonctif lâche.

Les thyrocytes ont une polarité très marquée. Le pôle apical est au contact de la colloïde et le pôle basal au contact des capillaires.

- **Les cellules para-folliculaires ou cellule à calcitonine**

Elles peuvent être isolées ou en amas dans les espaces intra-folliculaires.

Elles appartiennent au système neuroendocrinien.

1.1.3 Vascularisation (4) (5)

La vascularisation est riche et dense autour des follicules.

Les artères

On trouve deux pédicules pairs et constants : les artères thyroïdiennes supérieure et inférieure et un pédicule impair et inconstant (dans moins de 10% des cas): l'artère thyroïdienne moyenne ou artère de Neubauer.

L'artère thyroïdienne inférieure est une branche de l'artère sous-clavière. Elle croise en arrière le paquet jugulo-carotidien et parfois le nerf récurrent.

Elle aborde la face dorsale du lobe thyroïdien où elle se trifurque en :

- une branche inférieure qui s'anastomose sous l'isthme avec son homologue controlatéral
- une branche postérieure à l'arrière du lobe
- une branche intérieure qui se dirige vers la trachée

L'artère thyroïdienne supérieure est plus volumineuse que l'inférieure. Elle coiffe le pôle supérieur du lobe. Elle se divise également en 3 branches :

- une branche médiale qui s'anastomose avec son homologue controlatéral postérieur
- une branche postérieure
- une branche latérale

L'artère thyroïdienne moyenne de Neubauer naît directement de la crosse aortique ou du tronc brachiocéphalique et atteint l'anastomose des artères thyroïdiennes inférieures. (2)

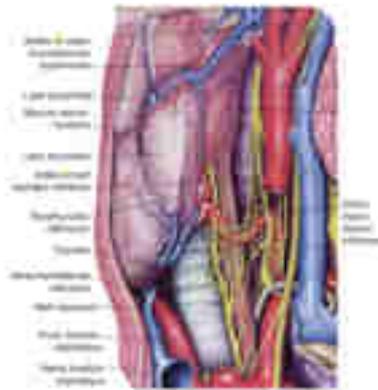


Figure 3 : Artères thyroïdiennes supérieure et inférieure. Vue postérieure du lobe gauche

Les veines

Les veines thyroïdiennes supérieures accompagnent les artères homologues et se jettent dans la jugulaire interne.

Les veines thyroïdiennes inférieures descendent verticalement sous chaque lobe et se jettent dans le tronc veineux brachiocéphalique.

Les veines thyroïdiennes moyennes naissent des bords externes des lobes et se jettent dans la jugulaire interne.

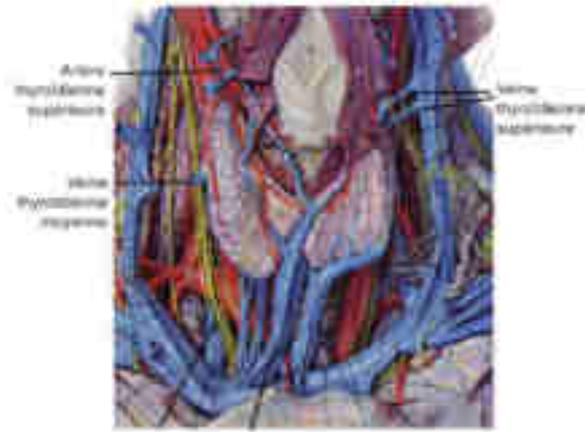


Figure 4 : Veines thyroïdiennes : vue anatomique de face

Les capillaires lymphatiques

Les capillaires lymphatiques ont le même trajet que la circulation sanguine. Ils circulent à la périphérie des vésicules thyroïdiennes, encerclent les follicules et relient les deux lobes en traversant la région isthmique.

Les troncs collecteurs se divisent en 3 groupes :

- le groupe médian sus-isthmique drainé par le ganglion sus-isthmique.
- le groupe médian sous-isthmique qui descend vers le ganglion pré-trachéal et la chaîne cervicale transverse.
- les groupes latéraux droit et gauche qui se jettent dans les groupes supérieur, moyen et inférieur jugulaires internes.

Les nerfs

Les nerfs sont issus des ganglions sympathiques cervicaux. Ils atteignent la glande thyroïde par le nerf cardiaque et les plexus péri-artériels thyroïdiens supérieur et inférieur. Ils ont seulement une fonction sécrétomotrice.

1.2 Physiologie

1.2.1 Les hormones thyroïdiennes : synthèse, distribution et métabolisme

Métabolisme de l'iode (3) (4) (6)

L'iode est l'élément essentiel à la synthèse des hormones thyroïdiennes.

L'apport minimal d'iode nécessaire pour permettre un fonctionnement normal de la thyroïde est de 100 à 200 microgrammes par jour chez un adulte. Il est essentiellement d'origine alimentaire. Une faible proportion peut provenir de médicaments et d'agents iodés.

L'iode est converti, en présence d'eau oxygénée, en Iodure par une enzyme, la thyroperoxydase.



Le niveau plasmatique normal de l'Iodure est de 3 microgrammes par litre.

Il est transporté au niveau du pôle apical de la glande, où se trouvent, dans la membrane baso-latérale des cellules folliculaires, contre les capillaires sanguins, une pompe à Iodure Na^+/I^- ATP dépendant aussi appelée symporteur NIS (Sodium-iodide symporter). Cette protéine contient 12 domaines transmembranaires.

Cette pompe fait entrer deux Na^+ et un I^- dans les cellules à l'encontre du gradient électrochimique de l'ion Iodure, par un mode de transport actif secondaire.

L'énergie provient du retransport de Na^+ hors des cellules par une $ATP_{ase} Na^+/K^+$.

NIS peut entraîner une concentration d'Iodure 20 à 40 fois plus élevée dans les cellules que dans le plasma.

Synthèse (3) (4) (6)

Dans les cellules thyroïdiennes, l'Iodure est oxydé en Iode. Cette réaction est catalysée par la peroxydase thyroïdienne (TPO) contenue dans la colloïde.

L'iode est alors incorporé dans les résidus tyrosine d'une protéine élaborée par la thyroïde: la thyroglobuline.

La thyroglobuline est une glycoprotéine de haut poids moléculaire composée de 2 sous unités identiques. Elle contient 10% de glucides et 123 résidus tyrosine. Elle est synthétisée dans la glande thyroïde puis sécrétée dans la colloïde par exocytose de granules contenant la peroxydase thyroïdienne.

La 1^{ère} substance produite après l'iodation de la thyroglobuline est la monoiodotyrosine (MIT).

Celle-ci est elle même à nouveau iodée pour donner la diiodotyrosine (DIT).

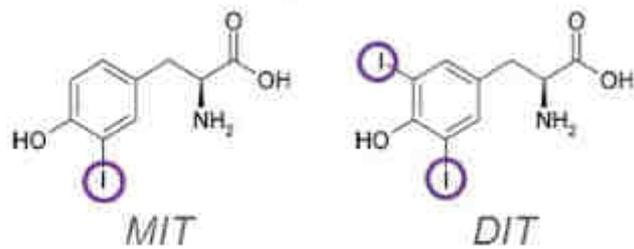


Figure 5 : Monoiodotyrosine et Diiodotyrosine

La condensation intramoléculaire de deux molécules de DIT donne la thyroxine ou T4.

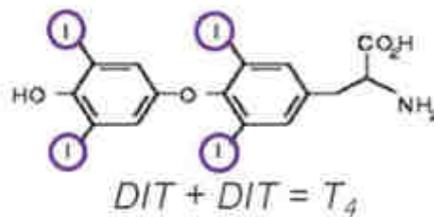


Figure 6 : Thyroxine

La condensation intramoléculaire d'une molécule de DIT et d'une molécule de MIT donne la triiodothyronine ou T3.

Une désiodation au mauvais endroit sur la MIT (sur le noyau phénolique) donne la T3 reverse ou rT3.

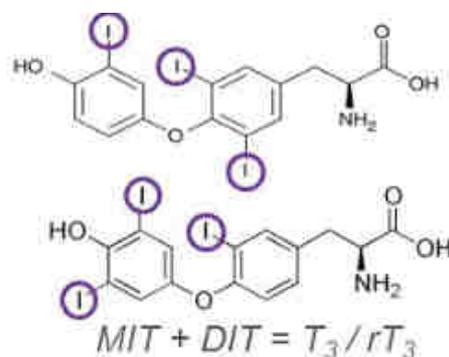


Figure 7 : Triiodo-L-thyroxine (T3) et T3 réverse

Dans la thyroïde, on retrouve :

- 23% de MIT
- 33% de DIT
- 35% de T4
- 7% de T3
- 3% de rT3

La thyroglobuline iodée est stockée dans la colloïde et est ensuite recaptée par les cellules folliculaires pour être sécrétée.

Sécrétion (3) (4) (6)

De la colloïde, la thyroglobuline est réabsorbée par pinocytose par les cellules glandulaires puis protéolysée dans les lysosomes pour libérer les hormones thyroïdiennes T3 et T4. Cette protéolyse libère également des MIT et DIT qui seront alors désiodés. L'iode sera récupéré par la glande.

La thyroïde sécrète 80 microgrammes de T4, 4 microgrammes de T3 et 2 microgrammes de rT3 par jour.

Le niveau normal de T4 plasmatique total est de 103 nmol/L et celui de T3 de 2,3 nmol/L.

Après leur libération, une grande partie de ces hormones vont se lier de manière non covalente à des protéines plasmatiques :

- L'albumine
Elle possède une plus grande capacité de liaison pour T4.
Sa demi-vie est de 13 jours.
- La globuline liant la thyroxine (TBG)
Elle possède une plus faible capacité pour T4 mais une plus forte affinité.
Sa demi-vie est de 5 jours.
- La transtyrétine (TBPA)
Sa demi-vie est de 2 jours.

99,98 % de la T4 du plasma est lié à l'albumine. Le reste est sous forme libre.

La T3 est lié à 46% à la TBG, le reste à l'albumine. La demi-vie de la T3 est donc plus courte que celle de la T4, lui conférant une action plus rapide.

La rT3 est essentiellement liée à la TBG.

Des fluctuations de liaison existent : Une augmentation de la concentration plasmatique en protéines liantes entraîne une diminution de la concentration en HT libres, ce qui provoque une stimulation de la synthèse en TSH et donc une augmentation de la production d'HT libres. Une diminution de la concentration plasmatique en protéines liantes provoque l'effet inverse.

Seules les hormones thyroïdiennes libres ont une activité physiologique.

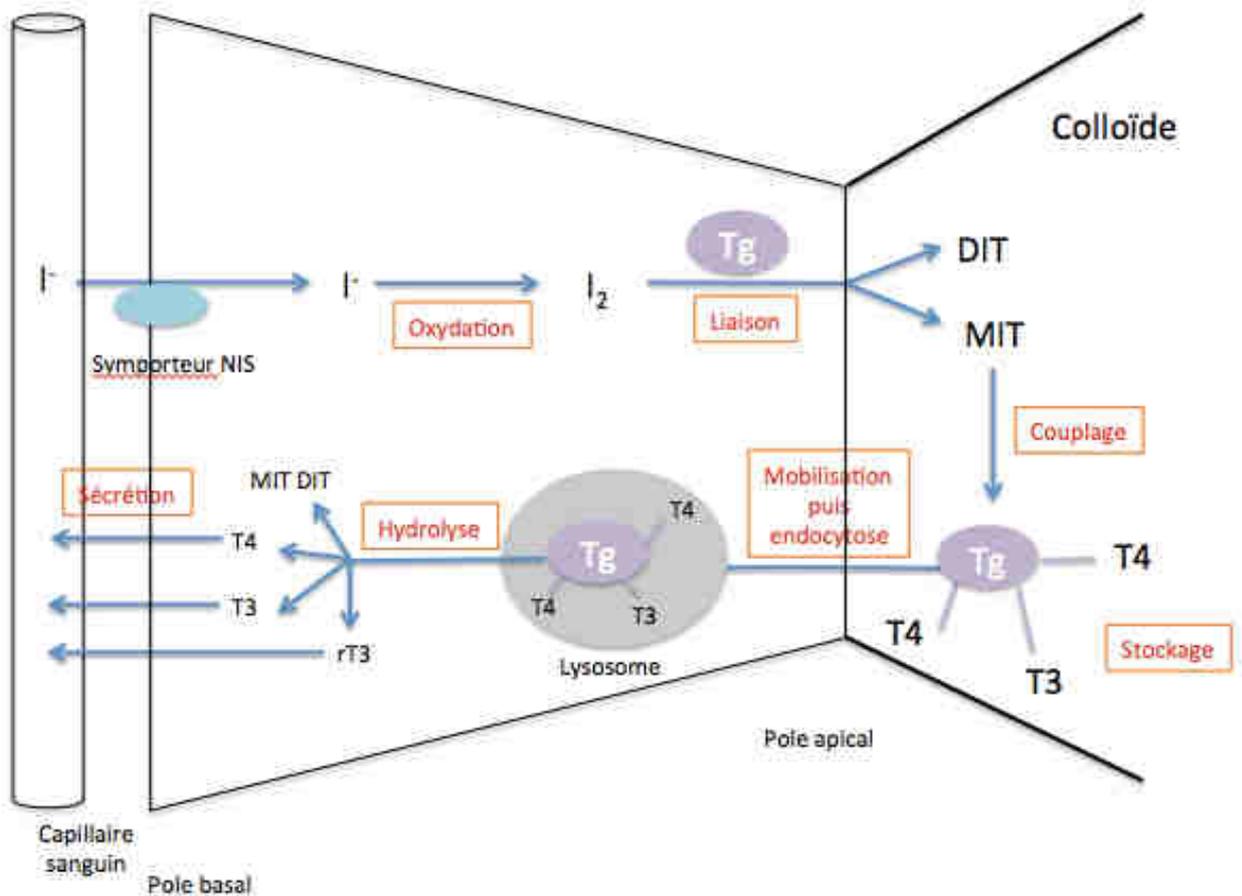


Figure 8 : Schéma résumant la synthèse des hormones thyroïdiennes

Métabolisme (7) (8)

T3 est l'hormone thyroïdienne biologiquement active. T4 est considérée comme une pro hormone car elle est convertie en T3 au niveau tissulaire. rT3 n'a pas d'activité.

30% de la T4 circulante chez l'adulte normal va y être convertie en T3, et 45% en rT3.

Ainsi, sur la totalité de T3 circulante, 13% sont directement sécrétés par la glande, et 87% sont obtenus par la désiodation de T4.

De même, sur la totalité de rT3 circulante, 5% sont sécrétés par la glande, et 95% obtenus par la désiodation de T4.

3 enzymes catalysent ces désiodations des tyrosines. Elles contiennent du sélénium au niveau de leur site actif sous forme de sélénocystéine, essentiel à la réaction de désiodation.

D1 catalyse la monodésiodation de l'anneau externe de T4 pour donner T3 et transforme rT3 en 3,3'-diiodothyronine.

D2 catalyse la monodésiodation de l'anneau externe de T4 pour donner T3.

D3 catalyse la désiodation de l'anneau interne de T3 et T4 et les inactive.

ENZYMES	LOCALISATIONS	SUBSTRAT	RESULTAT
D1	Foie, Rein, Thyroïde, Hypophyse	T4 T3 et rT3	Génère T3 Inactive T3 et rT3
D2	Thyroïde, Muscle, Cœur, Hypophyse, Placenta, Cerveau	T4	Génère T3
D3	Cerveau, Peau, Placenta	T4 T3	Génère T3 Inactive T3

Tableau 1 : Caractéristiques des enzymes qui interviennent dans le métabolisme des HT

Les hormones thyroïdiennes sont dégradées dans le foie et les reins.

Elles sont conjuguées à l'acide glucuronique. Les dérivés conjugués sont éliminés par voie biliaire puis hydrolysés au niveau intestinal et réabsorbés en partie dans le cycle entéro-hépatiques.

Les hormones thyroïdiennes peuvent également subir une désamination puis une décarboxylation. (7)

1.2.2 Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes (6)

Lipophiles, T3 et T4 interagissent avec les lipides de la membrane plasmique et les transporteurs membranaires, permettant ainsi leur diffusion dans le cytosol.

Elles se lient alors aux récepteurs thyroïdiens du noyau. Ces récepteurs nucléaires (TR) font partie de la super famille des récepteurs nucléaires aux hormones stéroïdes et thyroïdiennes. Ils sont présents sous forme de 2 isoformes : TR alpha et TR beta.

Ils comportent :

- un domaine d'activation de fonction 1
- 2 structures en doigt de zinc
- un second domaine d'activation de fonction 2

Ces récepteurs ont quatre fois plus d'affinité pour la T3 que pour la T4.

Le complexe hormone/récepteur se lie à l'ADN par les doigts de zinc pour jouer un rôle d'amplificateur transcriptionnel et entraîne :

- une stimulation de la synthèse protéique
- une augmentation de l'activité enzymatique mitochondriale
- une stimulation des pompes Na^+/K^+
- une augmentation de la dépense énergétique

1.2.3 Régulation de la fonction thyroïdienne (1) (10)

D'un côté, la thyroïdostimuline de l'hypothalamus (TRH) stimule les cellules thyroïotropes de l'hypophyse antérieure, accélérant ainsi la synthèse et la sécrétion de l'hormone thyroïdienne TSH. La TSH est une hormone glycoprotéique qui comporte deux sous-unités alpha et beta. Elle va stimuler la cellule folliculaire en se fixant sur ses récepteurs présents au niveau des cellules de la thyroïde. Ces récepteurs appartiennent à la famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Cela augmente la synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes.

D'un autre côté, les niveaux circulants élevés d'hormones thyroïdiennes vont entraîner un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de TSH et TRH dans l'hypophyse et l'hypothalamus.

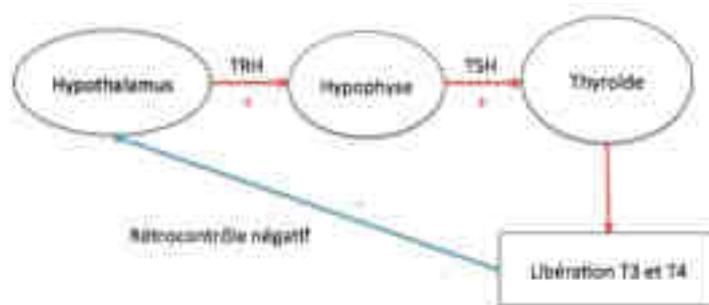


Figure 9 : Schéma synthétisant la régulation de la fonction thyroïde

Ainsi, des changements dans les milieux internes et externes entraînent un ajustement des taux de sécrétion de la thyroïde.

De plus, la TSH permet l'activation des différentes voies de signalisation, dont celle de l'AMPC, qui elle régule l'expression de thyroglobuline, de la TPO et de la NIS.

Enfin, la disponibilité en iode régule aussi la fonction de la glande. La vitesse d'organification de l'iode est diminuée lors d'un apport trop important de cet élément dans la thyroïde. C'est l'effet Wolff-Chaikoff.

1.3 Rôle des hormones thyroïdiennes et effets biologiques (1) (10)

La thyroïde, via les hormones thyroïdiennes qu'elle produit, permet de maintenir un niveau de métabolisme permettant aux tissus et cellules de fonctionner normalement. Elle est responsable de notre métabolisme de base.

Les hormones thyroïdiennes agissent en synergie avec le système nerveux autonome en augmentant l'action calorigène des catécholamines et en augmentant la thermogénèse.

Elles interviennent aussi dans l'expression de plusieurs enzymes impliquées dans le métabolisme oxydatif et augmentent la dépense énergétique mitochondriale. Les cellules consomment alors plus de dioxygène.

Les hormones thyroïdiennes stimulent également plusieurs activités enzymatiques du métabolisme, en accélérant le turnover des substrats, sans modifier leur état d'équilibre et elles stimulent également les pompes Na/K. Ainsi :

- elles interviennent sur le métabolisme glucidique en stimulant la glycolyse et la gluconéogenèse et sur le métabolisme lipidique en augmentant la lipolyse.
- elles augmentent l'activité et le développement musculaire.

Par la présence de TR sur les cardiomyocytes, les hormones ont un effet chronotrope positif (elles augmentent la fréquence cardiaque), inotrope positif (elles augmentent la force de contraction du muscle) et dromotrope positif (elles facilitent la vitesse de conduction).

On les retrouve aussi sur les muscles lisses de la motricité intestinale, intervenant alors sur le transit.

Elles interviennent au niveau osseux en agissant sur la synthèse et la destruction des os.

Enfin, ces hormones ont un rôle essentiel dans le développement, la différenciation et la croissance cellulaire, mais aussi dans le développement fœtal, et, après la naissance dans le développement et la maturation du système nerveux et des organes.

2. Les pathologies thyroïdiennes

2.1 L'hypothyroïdie

2.1.1 Définition (1) (12)

L'hypothyroïdie se définit par un fonctionnement de la thyroïde ralenti, une diminution ou une absence de production d'hormones thyroïdiennes entraînant un phénomène d'hypo-métabolisme caractérisé par une fatigue importante, des troubles digestifs, des troubles nerveux, des troubles cardiovasculaires.

On distingue les hypothyroïdies primitives ou périphériques liées à une anomalie de la glande et les hypothyroïdies centrales liées à un défaut de sécrétion ou d'activité de la TSH par l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothyroïdie périphérique est bien plus fréquente et est souvent due à une pathologie auto-immune. Elle peut être isolée ou associée à d'autres pathologies auto-immunes comme un diabète de type 1, une insuffisance des surrénales ou une insuffisance ovarienne.

L'hypothyroïdie est la dysfonction thyroïdienne la plus fréquente. Elle touche surtout le sexe féminin. L'âge moyen de survenue est de 60 ans. On estime qu'après 75 ans, elle touche jusqu'à 14 femmes sur 1000.

2.1.2 Symptômes (1) (4) (11)

En cas de dysfonction thyroïdienne, les symptômes sont variés compte tenu du large spectre d'action des hormones thyroïdiennes. En effet, on peut retrouver des troubles cardiovasculaires, neuropsychiatriques, neuromusculaires, endocrino-sexuels et même cutanés.

L'hypométabolisme résultant de l'hypothyroïdie entraîne une fatigue importante chronique inhabituelle mais aussi une hyperémotivité.

D'un point de vue cutané, la peau est sèche et froide.

Un myxoedème peut apparaître. Il s'agit d'une infiltration de la peau et des tissus sous-cutanés par une substance mucoïde donnant une sorte d'œdème ferme. Le visage s'arrondit, les jambes gonflent et s'élargissent en poteaux, les doigts et les pieds sont boudinés. Au niveau des muqueuses, cela provoque un ronflement et une voix grave et rauque.

Les signes cardiovasculaires peuvent prédominer. En effet, l'hypothyroïdie favorise l'athéromatose₂₄

(une altération de la paroi artérielle par des dépôts graisseux), la cardiomégalie (une augmentation du volume cardiaque) et l'insuffisance cardiaque en diminuant la force contractile du myocarde et donc le débit cardiaque. L'examen clinique met en avant une bradycardie.

Le patient peut souffrir de crampes et de douleurs articulaires. L'examen biologique montre une augmentation de l'enzyme CPK, signe d'une rhabdomyolyse.

La constipation est un trouble digestif fréquent.

Le malade peut prendre du poids, malgré un régime alimentaire inchangé, voire même un appétit diminué.

Le coma myxoedémateux est l'évolution finale d'une hypothyroïdie profonde et non traitée. La mortalité est élevée, de l'ordre de 20%. Il reste très rare.

Elle touche plus les femmes de plus de 50 ans. Il existe des facteurs déclenchant comme une exposition au froid ou à certains médicaments ou une infection.

C'est un coma de profondeur variable avec 20 à 25% des cas qui présentent des crises convulsives. Le malade est en hypothermie, en bradycardie et en hypotension artérielle. L'examen biologique montre une hyponatrémie, une diminution de l'hématocrite. Le taux de TSH est très élevé et le taux de T4 libre est très diminué.

La prise en charge comprend l'oxygénothérapie du malade, un réchauffement externe, l'administration d'un soluté de remplissage voire l'administration de L-thyroxine injectable dosée à 500 microgrammes, perfusée sur 2 heures en dose d'attaque.

2.1.3 Etiologies

2.1.3.1 Les hypothyroïdies d'origine auto-immunes (1) (4)

- Thyroïdites lymphocytaires chroniques: la maladie de Hashimoto

La maladie de Hashimoto se définit par la présence d'un infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes.

On note une prédisposition génétique et des facteurs favorisants environnementaux comme une augmentation de l'apport iodé.

On la retrouve surtout chez les femmes entre 30 et 60 ans.

Elle est souvent associée à d'autres affections auto-immunes spécifiques d'organes ou systémiques, surtout dans le cadre des polyendocrinopathies auto-immunes (APS).

L'examen clinique montre la présence d'un goitre de volume moyen, non vasculaire, non compressif. A ce stade, la fonction thyroïdienne est normale.

L'examen immunologique montre une augmentation du taux d'anticorps antithyroïdiens, surtout les ATPO qui sont caractéristiques de cette maladie.

Si les symptômes d'hypothyroïdie apparaissent et si le taux de TSH est diminué, une hormonothérapie à dose substitutive peut permettre de diminuer le volume du goitre et diminuer le taux d'anticorps ATPO circulants.

- **Les autres thyroïdites lymphocytaires chroniques**

- La thyroïdite lymphocytaire chronique de l'enfant et de l'adolescent

Il s'agit d'une forme particulière de la maladie de Hashimoto qui touche surtout les enfants de 10 à 15 ans. L'enfant présente un goitre diffus, le taux de TSH est significativement augmenté, et la recherche d'ATPO est positive.

- La thyroïdite fibreuse

Elle touche le sujet âgé. Le volume thyroïdien est moins important que dans la maladie de Hashimoto. L'examen cytologique montre un infiltrat plasmocytaire et une fibrose majeure.

- La thyroïdite lymphocytaire chronique atrophique

Elle touche surtout les femmes après la ménopause. C'est l'étiologie la plus fréquente. Elle correspond à une atrophie progressive de la glande. Il peut aussi s'agir de la dernière phase de la maladie de Hashimoto.

A la palpation, la thyroïde est de petite taille, elle peut même être impalpable. L'échographie montre une glande avec un volume inférieur à 7mL.

La recherche d'ATPO est positive et le malade souffre d'une hypothyroïdie à degré variable, mais le taux diminue en même temps que le volume de la glande diminue.

La prise d'hormone thyroïdienne se fera à vie.

- **La thyroïdite asymptomatique** (4)

Le patient ne présente pas de goitre, pas de signe clinique d'hypothyroïdie, le taux de TSH est normal. Elle touche les personnes âgées souffrant d'autres pathologies liées à l'athéromateuse.

On retrouve des anticorps antithyroïdiens. C'est une maladie avec une évolution très lente.

2.3.1.2 L'hypothyroïdie d'origine iatrogène (1) (4)

Elle peut apparaître en post-opératoire.

C'est en effet une complication évolutive constante après une thyroïdectomie totale ou après ablation partielle de la glande.

L'hypothyroïdie apparaît en moyenne 1 an après.

Elle peut également faire suite à une isothérapie ou à une radiothérapie externe de la zone cervicale. Dans ce cas là, l'hypothyroïdie est souvent transitoire. Elle dépend de la dose d'iode reçue par la thyroïde.

Enfin, elle peut faire suite à la prise de certains médicaments :

- L'iode et les produits iodés

L'hypothyroïdie apparaît suite à l'effet d'échappement de Wolff-Chaikoff en inhibant l'iodation des radicaux thyrosyl de la thyroglobuline.

Par exemple, l'amiodarone, riche en iode, peut paradoxalement provoquer une hypothyroïdie et une hyperthyroïdie, en relation avec l'apport iodé alimentaire. L'hypothyroïdie est transitoire et réversible.

- Les antithyroïdiens de synthèse

Ils peuvent logiquement entraîner une hypothyroïdie en bloquant l'activité enzymatique de la thyroperoxydase. C'est surtout le cas quand les doses administrées sont excessives ou mal adaptées.

- Les sels de lithium

Ils inhibent le transport intra-thyroïdien de l'iode et la libération des hormones T3 et T4 par les thyrocytes. Ces mécanismes sont normalement compensés par une augmentation de la sécrétion de TSH sauf si le patient présente une pathologie thyroïdienne sous-jacente.

- Les cytokines indiquées dans le traitement des hépatites B et C

Des anticorps ARTP et ARTSH apparaissent.

2.3.1.3 L'hypothyroïdie liée à la carence iodée (1) (4)

Des facteurs nutritionnels et environnementaux peuvent également être à l'origine d'une hypothyroïdie. C'est le cas dans certaines régions du monde comme l'Afrique centrale ou les régions montagneuses des Andes ou de l'Himalaya où l'on retrouve une carence iodée. En 1990, 1,6 milliards de personnes présentaient un risque de carence iodée, soit 28,9% de la population.

Or, l'iode est indispensable à la composition des hormones thyroïdiennes, mais il n'est présent qu'en très faible quantité dans notre organisme. Ainsi, un apport en iode insuffisant stimule le captage de l'iodure et son métabolisme intra-thyroïdien, entraînant une synthèse et une sécrétion préférentielle de l'hormone thyroïdienne T3, ayant pour conséquence le développement d'un goitre. Ce mécanisme est entretenu par une augmentation de la sécrétion de TSH.

Pendant la période fœtale, ces hormones participent au processus de croissance et de développement de la plupart des organes. Un déficit en iode chez la maman pendant la grossesse a des conséquences critiques sur le fœtus pouvant aller jusqu'à un retard mental irréversible.

De plus, la carence iodée est aujourd'hui encore responsable du goitre endémique. On parle de zone de goitre endémique quand plus de 5% des enfants âgés de 6 à 12 ans présente un goitre. La prévalence augmente jusqu'à la puberté, elle est ensuite plus fréquente chez la femme que chez l'homme.

Un bon moyen préventif est l'utilisation de sel iodé en cuisine. L'iodure du potassium est ajouté au sel pour augmenter les apports iodés.

Certains aliments comme le chou ou le rutabaga sont riches en goitrine, ils sont considérés comme goitrogènes.

2.3.1.4 La thyroïdite de de Quervain (1) (4)

C'est une thyroïdite d'origine virale qui prédomine chez les femmes entre 30 et 50 ans. Elle survient de façon saisonnière, souvent sous forme de petites épidémies au sein de l'entourage du premier malade.

Pendant les 2 à 6 premières semaines, le malade présente un épisode infectieux rentrant dans l'ordre suite à un traitement classique.

Quelques semaines plus tard, les premiers symptômes apparaissent : douleurs cervicales qui

s'intensifient en quelques jours et irradient vers les oreilles, dysphagie, fièvre, asthénie. La thyroïde s'hypertrophie avec la présence d'un goitre diffus, ferme et très douloureux.

L'examen cytologique montre que la glande est envahie par un amas de cellules leucocytaires de nature variée constituant des granulomes.

L'examen biologique montre un syndrome inflammatoire majeur et une augmentation modérée des hormones thyroïdiennes dans un premier temps. Lors de la phase aiguë, une hypothyroïdie s'installe ensuite, plus ou moins intense et prolongée.

Le taux d'hormones thyroïdiennes et de thyroglobuline augmente et le taux de TSH diminue. La thyroïde ne capte plus l'iode.

Une guérison spontanée est ensuite observée en quelques semaines ou quelques mois mais des anomalies thyroïdiennes peuvent être encore observées des années après.

Des anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être prescrits dans les formes d'intensité douloureuse modérée. Dans les formes sévères ou rebelles aux AINS, les corticoïdes sont mieux indiqués.

2.3.1.5 La thyroïdite de Riedel (1) (4)

C'est une forme exceptionnelle qui là encore prédomine chez la femme entre 30 et 60 ans. Elle se définit par une thyroïdite invasive fibreuse pouvant mener jusqu'à une fibrose totale du parenchyme thyroïdien. La structure thyroïdienne montre également des lésions vasculaires ; l'adventice et le média des petites et moyennes veines sont infiltrés par des lymphocytes, des plasmocytes et des polynucléaires ; l'intima est plus épais, jusqu'à une occlusion totale.

Le patient présente un goitre entraînant des troubles compressifs.

Le taux d'hormones thyroïdiennes est normal, il y a un syndrome inflammatoire discret et la recherche d'anticorps est négative.

Une stabilisation est obtenue dans les trois ans.

Il n'y a pas de traitement spécifique. La chirurgie peut lever le syndrome compressif.

2.3.1.6 La thyroïdite aiguë infectieuse (1)

C'est une thyroïdite d'origine bactérienne, rare. On la retrouve surtout chez les enfants et les jeunes adultes avec un terrain immunodéprimé.

Le début est brutal avec l'apparition de douleurs intenses, un syndrome infectieux et des signes inflammatoires locaux.

Elle est mise en évidence par un examen biologique montrant une hyperleucocytose et un syndrome inflammatoire.

Une antibiothérapie est débutée et un drainage chirurgical peut être pratiqué en cas d'abcès.

2.3.1.7 Les hypothyroïdies spontanées non auto-immunes (1)

Un trouble de l'hormonogénèse peut provoquer une hypothyroïdie spontanée. Il s'agit d'une anomalie de la synthèse des hormones thyroïdiennes suite à un trouble du métabolisme de l'iode ou des hormones thyroïdiennes. Il peut y avoir un défaut de captage des iodures, d'organification de l'iode, ou de couplage et de désiodation des iodotyrosines.

Il peut également y avoir une insuffisance thyroïdienne par déficit thyrotrope. La glande est normale mais fonctionne au ralenti.

Cette insuffisance est peut être due à une sécrétion en TSH insuffisante, elle même due à une insuffisance hypothalamique idiopathique avec un déficit en TRH ou due à une insuffisance thyrotropes acquise secondaire à une cause affectant l'hypothalamus ou l'hypophyse comme une tumeur par exemple.

On peut également mettre en évidence une absence d'efficacité de la TSH sur son récepteur. C'est une cause rare, familiale. Dans ce cas, on retrouve des anticorps ARTSH.

2.3.1.8 L'hypothyroïdie d'origine centrale (1) (4)

Elle est infiniment rare. Elle représente moins de 5% des hypothyroïdies.

Elle fait souvent partie d'un syndrome déficitaire qui affecte d'autres hormones antérohypophysaires.

Au niveau de l'hypothalamus, c'est souvent une atteinte anatomique, si c'est au niveau de l'hypophyse, c'est souvent lié à la présence d'une tumeur ou d'une nécrose ischémique.

Le patient n'a pas de goitre, mais il présente une fatigue physique et intellectuelle, une frilosité, une sécheresse de la peau et souvent de la constipation. La symptomatologie est atténuée car l'insuffisance thyroïdienne est modérée.

L'examen biologique ne montre pas de changement significatif.

C'est une hypothyroïdie souvent définitive qui peut mener à un coma myxoedémateux sans traitement.

2.3.1.9 L'hypothyroïdie congénitale (1) (13)

Comme son nom l'indique, l'hypothyroïdie congénitale est une maladie présente dès la naissance. Sa prévalence est d'une naissance sur 2500 et ne dépend pas de l'origine géographique.

Dans 85% des cas, cette hypothyroïdie est due, ou à une malformation de la glande, ou à une glande ectopique, voire dans de plus rares cas, à une absence totale de glande. Ces anomalies touchent deux fois plus les filles que les garçons.

Dans 15% des cas, la thyroïde est normale mais ne produit pas assez d'hormones. C'est souvent lié à une hypertrophie du tissu thyroïdien (le volume de la glande est alors augmenté) ou plus rarement à un dysfonctionnement de l'hypophyse (hypothyroïdie centrale).

Ces hypothyroïdies sont à différencier des hypothyroïdies transitoires liées à une carence d'apport en iode par la mère et des hypothyroïdies iatrogènes liées à la prise de certains médicaments par la mère.

2.1.4 Diagnostic (1) (4) (12)

L'examen clinique peut permettre dans un premier temps d'orienter vers une hypothyroïdie. Un patient présentant des symptômes caractéristiques tels que une asthénie, une bradycardie, une perte de poids importante ou des signes cutanés doit être orienté vers un examen biologique.

Un interrogatoire du patient permet également d'orienter le médecin sur l'étiologie de la pathologie. On cherche surtout les antécédents personnels et familiaux tels que les antécédents de pathologie thyroïdienne ou la présence d'une autre maladie auto-immune.

L'évaluation biologique de première intention est la recherche du taux de la TSH. En effet, une variation de la concentration sanguine de TSH peut déjà être détectée alors même que le taux de T4 libre est encore dans les limites de la normale. Les valeurs d'une euthyroïdie sont comprises entre 0,4 à 4 mUI /L.

Si la TSH est élevée et le taux de T4 libre normal, l'hypothyroïdie est d'origine primaire. On parle d'hypothyroïdie frustrée. Dans ce cas, les signes cliniques sont souvent absents ou très discrets.

Si la TSH est diminuée ou normale et le taux de T4 libre abaissé, l'hypothyroïdie est due à une atteinte de l'hypophyse ou de l'hypothalamus. On parle d'hypothyroïdie centrale.

Les concentrations sanguines des hormones thyroïdiennes permettent surtout d’orienter sur l’origine de la pathologie.

On recherche également les modifications biologiques classiques rencontrées au cours de l’hypothyroïdie, telles qu’une hypercholestérolémie, une anémie souvent macrocytaire, une augmentation de l’enzyme musculaire CPK, une hyponatrémie de dilution ou une hyperuricémie.

D’autres examens biologiques peuvent aider à déterminer l’étiologie de la maladie, comme la recherche d’anticorps en cas de suspicion de maladie auto-immune.

Par exemple, les anticorps anti-récepteur de l’hormone thyroïdienne (ARTSH) sont un marqueur prédictif de dysfonction de la thyroïde lors de la grossesse ou de la prise de certains médicaments. Ils sont aussi retrouvés en cas de maladie de Hashimoto à titre très élevé.

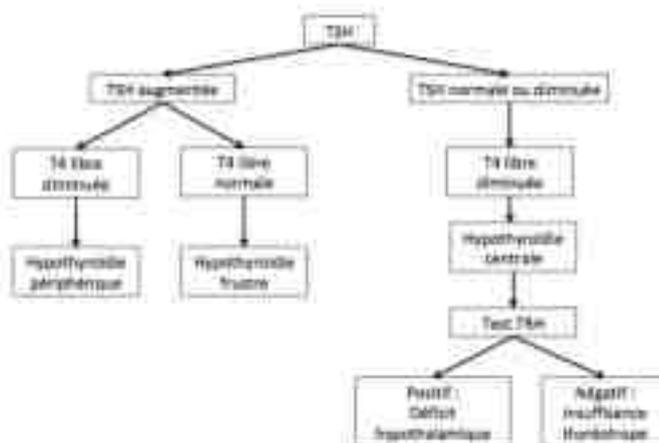


Figure 10 : Stratégie de diagnostic des différentes hypothyroïdies

Cas de l’hypothyroïdie congénitale (1) (13)

A la naissance, le bébé ne présente généralement aucun signe clinique d’hypothyroïdie. Les médecins peuvent parfois noter la présence de symptômes discrets tels que des difficultés à téter, une peau tachetée ou des fontanelles plus larges que la normale. Non traitée, les symptômes vont s’amplifier (constipation, hypotonie, hypothermie,...) pouvant à long terme aller jusqu’à un retard de croissance sévère et un retard de développement cérébral avec déficience intellectuelle.

C’est pourquoi, depuis 1987, un dépistage systématique est organisé. Il consiste à prélever une goutte de sang au bébé, généralement au niveau du talon, à son 3^{ème} jour de vie pour rechercher un éventuel taux trop élevé de TSH.

Si le taux est trop élevé, des examens complémentaires (scintigraphie, échographie, analyses sanguines) seront entrepris pour poser un diagnostic précis.

2.1.5 Traitements (1) (12) (14)

Les hormones thyroïdiennes ont pour but ou de restaurer l'euthyroïdie suite à une hypothyroïdie périphérique ou de freiner l'activité de la glande pour contrôler la sécrétion de la TSH dans le cas d'affections thyroïdiennes malignes ou bénignes. On parle de traitement substitutif ou de traitement freinateur.

Les hormones thyroïdiennes sont à la fois absorbées par l'intestin, mais aussi sécrétées par la bile sous forme conjuguée et transportées vers la circulation sanguine. Il existe donc un cycle entérohépatique. Au cours de l'hypo et de l'hyperthyroïdie, l'absorption de T4 est augmentée, celle de T3 n'est pas changée.

La levothyroxine ou L-T4 sodique est la molécule de choix.

Elle est bien absorbée au niveau intestinal et est métabolisée en liothyronine active. Sa demi-vie est longue (de 6 à 8 jours) et l'état d'équilibre est atteint après 4 à 6 semaines. C'est pourquoi le dosage de la TSH ne sera réalisé que 6 semaines après le début du traitement ou après un changement de dosage.

Elle est traditionnellement administrée à jeun, mais en réalité il est surtout important de la prendre dans les mêmes circonstances et à la même heure tous les jours.

En France, on la retrouve sous forme de comprimés, avec comme nom de marque Levothyrox[®], Euthyrox[®], Thyrofix[®] et L-thyroxine[®], sous forme de capsule molle avec Tcaps[®] et sous forme de gouttes buvables avec L-thyroxine Roche[®] et Tsoludose[®]. Il existe de nombreux dosages permettant d'instaurer le traitement à doses progressives par palier de 25 microgrammes voire 12,5 microgrammes. La posologie de base dépend du poids du patient :

- pour un adulte, elle est de 1,6 à 1,7 microgrammes/kg/jour
- pour une personne âgée, elle est de 1,3 microgrammes/kg/jour
- pour un enfant, elle est de 2 à 2,5 microgrammes/kg/jour

Pour les patients coronariens ou avec des troubles du rythme cardiaque, il faut commencer avec de faibles dosages.

A noter que les besoins augmentent avec la grossesse en moyenne de 45%.

Il existe des interactions médicamenteuses avec les sels de fer, de calcium ou de magnésium mais aussi avec les inhibiteurs des pompes à protons.

On trouve également sur le marché une autre molécule : la levotriiodothyronine ou thyronine L-T3. Son action est rapide et intense, d'où un risque de surdosage accru. Elle est commercialisée sous le nom Cynomel[®]. On la retrouve également en association avec la lévothyroxine dans Euthyral[®].

La surveillance du traitement se fait par mesure du taux de TSH tous les 6 mois à 1 an.

Si la TSH est augmentée, la posologie est insuffisante, si la TSH est diminuée, on est en surdosage.

Thyroïdite de Quervain	- AINS pendant 4 à 6 semaines Voire corticothérapie - Rien si forme peu douloureuse
Thyroïdite de Hashimoto Thyroïdite auto-immune	Hormone thyroïdienne à dose substitutive pendant la phase d'hypothyroïdie
Hypothyroïdie	Hormone thyroïdienne à dose substitutive

Tableau 2 : Synthèse de prise en charge des hyperthyroïdies

2.2 L'hyperthyroïdie

2.2.1 Définition (1)

L'hyperthyroïdie se définit par une augmentation de la concentration sanguine en T4 libre et /ou T3 libre. Un rétrocontrôle négatif est donc exercé au niveau de l'hypophyse, entraînant une baisse de TSH.

2.2.2 Symptômes (1) (7)

En cas d'hyperthyroïdie, l'examen clinique peut montrer une tachycardie sinusale et des palpitations. Le malade souffre aussi souvent d'une dyspnée d'effort. La présence d'un goitre est évocatrice.

La nervosité et les troubles de l'humeur sont caractéristiques. Le malade est agité, présente des troubles du sommeil, des troubles de la concentration. Il peut aussi présenter de fins tremblements des extrémités.

Chez la femme, les règles peuvent devenir irrégulières, allant même jusqu'à l'aménorrhée. L'homme peut quant à lui souffrir d'impuissance.

La peau est moite et chaude, les cheveux et ongles sont fins et cassants.

Une perte de poids est également associée, malgré un appétit accru.

Le transit est accéléré, le malade peut souffrir de diarrhées chroniques.

L'examen biologique peut montrer une cholestérolémie diminuée et un léger diabète est également possible.

2.2.3 Etiologies

2.2.3.1 Le nodule thyroïdien (1) (4)

Le nodule thyroïdien se définit par une hypertrophie localisée au sein de la glande.

La prévalence échographique varie entre 25% chez les personnes de moins de 50 ans jusqu'à 42% chez les plus de 50 ans.

Son mécanisme de formation n'est pas encore clairement déterminé, mais il est évident qu'il implique l'IGF-1, l'insuline, les oestrogènes, l'HCG placentaire et la TSH. La question de facteurs génétiques se pose également.

Le nodule est bénin dans 90% des cas. Il correspond à un adénome vésiculaire ou à une formation kystique. Il est rarement isolé. En effet, une dystrophie thyroïdienne diffuse se constitue au fil des années.

Dans de rares cas, le nodule peut être toxique. C'est une tumeur bénigne ayant échappé au contrôle hypophysaire et fonctionnant à son propre compte. Il apparaît plus souvent chez la femme, entre 40 et 60 ans. Le patient présente des signes d'hyperthyroïdies avec un nodule unique, volumineux et ferme.

En présence d'un nodule, le dosage de la TSH est effectué.

Si la TSH est diminuée, c'est un nodule fonctionnel et on orientera le patient vers une scintigraphie.

Elle permet de classer les nodules en fonction de leur capacité à capter l'iode.

Si la TSH est normale, il s'agit d'un problème morphologique, c'est sûrement un nodule tumoral.

Si la TSH est augmentée, c'est une thyroïdite lymphocytaire, on recherchera la présence d'anticorps ATPO.

En fonction du contexte familial, on pourra aussi doser la calcitonine, qui est un facteur de malignité. Elle permet de reconnaître un carcinome médullaire à un stade précoce.

L'examen biologique est complété par une échographie. Elle permet de rendre compte de la situation, des dimensions et de l'aspect des contours du nodule et de sa structure.

Il est considéré comme suspect quand les contours sont irréguliers, quand le nodule est hyper vascularisé et quand il présente un caractère solide.

Un examen cytologique complètera alors le bilan pour orienter le diagnostic étiologique et pour déterminer l'attitude thérapeutique. Cet examen met en évidence un nodule bénin dans 70% des cas, un nodule malin dans 5% des cas ; il est considéré comme douteux ou suspect dans le reste des cas.

Pour tous les nodules cliniquement suspects et si le taux de calcitonine est nettement augmenté, la chirurgie est nécessaire. On procède à une thyroïdectomie totale.

Dans le cas des nodules bénins, un tiers régresse spontanément. Un traitement hormonal frénateur peut sinon être proposé. En effet, la régression des nodules est plus fréquente lorsque le patient est traité (60% des cas).

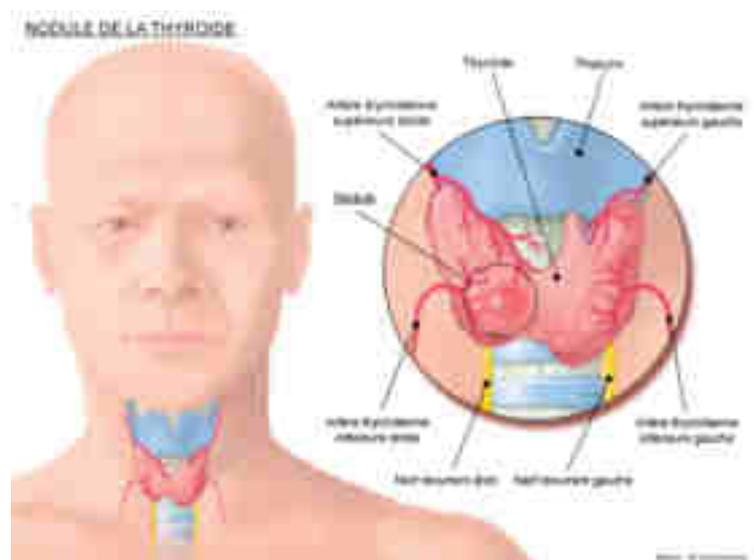


Figure 11 : Nodule thyroïdien

2.2.3.2 Le goitre (1) (4) (12)

Le goitre simple correspond à une hyperplasie thyroïdienne homogène par réplication accrue des thyrocytes sans dysfonctionnement de la glande. Il est alors asymptomatique. Des nodules peuvent ensuite apparaître. Il devient symptomatique quand le goitre est multi-nodulaire.

Le goitre est la pathologie thyroïdienne la plus fréquente. Elle touche 10% de la population et compte selon l'OMS plus d'une centaine de millions de porteurs.

On note une large prédominance chez la femme après la puberté. L'incidence est de 16% chez la jeune femme. Effectivement, les oestrogènes dont les récepteurs sont présents sur le parenchyme thyroïdien interviennent dans la formation du goitre. Ils diminuent entre autre l'activité du symporteur de l'iode, ce qui appauvrit la glande en iode.

Il existe également une prédominance familiale.

La classification du goitre selon l'OMS de 1962 est toujours d'actualité. Il existe quatre stades :

- stade 0 : sujet non goitreux
- stade 1 : sujet goitreux avec thyroïde palpable mais non visible
- stade 2 : goitre visible mais volume inférieur à une balle de tennis
- stade 3 : goitre volumineux

Deux types de facteurs sont responsables du développement d'un goitre.

On retrouve d'abord des facteurs intrinsèques à la glande thyroïde. En effet, une modification de l'organisation du tissu thyroïdien est favorisée par une grande hétérogénéité morphologique et fonctionnelle de la glande, et par les nouvelles propriétés que les cellules folliculaires peuvent acquérir par diverses mutations.

De l'autre côté des facteurs extrinsèques interviennent. Le rôle de la TSH est essentiel, elle régule normalement la fonction et la prolifération des cellules folliculaires. En cas de goitre, la TSH est augmentée. Il existe une relation inverse entre le taux de TSH et le volume de la glande. La carence en iode et les aliments goitrogènes sont aussi à prendre en compte.

Certains goitres résultent de l'adaptation chronique de la glande à une carence iodée discrète mais prolongée, indépendamment de la TSH.

Cliniquement, lorsque le goitre est simple, le malade est euthyroïdien. L'anamnèse est importante pour déterminer l'ancienneté et l'évolutivité du goitre et pour connaître les apports iodés quotidiens du patient. La manœuvre de Pemberton permet de révéler le caractère compressif du goitre.

L'échographie confirme le goitre en déterminant le volume thyroïdien. On parle de goitre si :

- volume thyroïdien $> 16 \text{ cm}^3$ chez l'adolescent
- volume thyroïdien $> 18 \text{ cm}^3$ chez la femme adulte
- volume thyroïdien $> 20 \text{ cm}^3$ chez l'homme adulte

L'examen biologique confirme l'euthyroïdie. Il peut être complété par une iodurie des 24h en cas de suspicion de carence iodée.

A un stade plus avancé, lorsque le goitre est multi-nodulaire, des complications peuvent apparaître, comme une infection, une hémorragie, une hyperthyroïdie, ou une compression des organes voisins pouvant entraîner des troubles de la déglutition des liquides, de la phonation ou une gêne respiratoire. Passé 50 ans, on considère que 50% des goitres deviennent nodulaires.

Une cancérisation est aussi possible avec la révélation de tumeurs différentielles. Le volume de la glande augmente, elle devient dure, douloureuse et compressive. Une hyperthyroïdie frustrée apparaît. Le taux de la TSH diminue. Dans ce cas, le dosage du taux de calcitonine est indispensable.

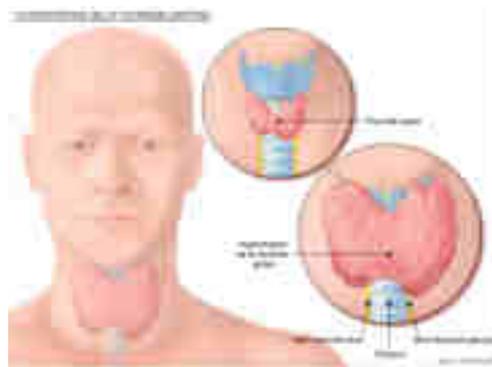


Figure 12 : Un goitre

Du fait de la latence des goitres, un traitement n'est pas forcément tout de suite instauré. Une surveillance clinique comportant un interrogatoire du patient et une palpation de la glande suffit.

Une hormonothérapie peut être mise en place chez les malades de moins de 40 ans présentant un goitre récent et diffus. Elle permet de diminuer le taux de TSH et ainsi de diminuer l'activité des facteurs de croissance impliquée dans l'hyperplasie thyroïdienne. Le volume du goitre diminue de 25 à 30% en 6 à 12 mois. Mais il faut absolument éviter le surdosage thérapeutique car les hormones thyroïdiennes diminuent aussi l'activité du symporteur de l'iode ce qui augmente le déficit iodé intra-thyroïdien.

Dans les pays de carence iodée, une supplémentation en iode peut être mise en place.

En cas de stade plus avancé, la thyroïdectomie totale est pratiquée. En effet, une résection partielle entraîne des risques de récives. La chirurgie sera suivie d'une hormonothérapie.

Les traitements radio-isotopiques diminuent le volume de la glande de 30% et permettent de diminuer les signes compressifs. Les effets sont rapides, ils apparaissent en quelques mois. Mais une hyperthyroïdie survient dans les suites immédiates de l'administration.

2.2.3.3 La maladie de Basedow (1) (4) (7)

Cette maladie représente 50 à 80% des causes des hyperthyroïdies. L'âge moyen de survenue est de 48 ans. Elle touche surtout les femmes jeunes. La prévalence est en effet de 2% chez les femmes contre 0,4% chez les hommes.

C'est une maladie auto-immune qui touche des personnes génétiquement prédisposées.

Le volume de la thyroïde est augmenté, la glande montre une hyperactivité et une hypervascularisation.

L'examen clinique montre un goitre au volume très variable, habituellement diffus et assez ferme et non douloureux.

Le malade présente aussi une exophtalmie avec un œdème palpébrale et une rétractation des paupières supérieures.

On retrouve plus rarement une dermopathie infiltrante avec des téguments rouges surtout au niveau des jambes.

L'origine de ces symptômes est peu claire. Il pourrait s'agir d'une réaction auto-immune contre les tissus intra-orbitaires et péri-orbitaires ou contre les tissus dermiques provoquant une dégénérescence myofibrillaire avec œdème.

Un amaigrissement rapide est observé, malgré un appétit inchangé.

L'examen biologique montre des taux de T3 et T4 libres franchement augmentés et un taux de TSH nettement diminué. Il met aussi en évidence une hypercalcémie modérée.

L'examen histologique montre des cellules folliculaires de petite taille avec de nombreuses mitoses.

On retrouve un taux significatif d'anticorps antithyroïdiens, le plus significatif étant les anticorps ARTSH. Dans 80% de ces cas, son taux est significativement augmenté. Ils augmentent la production d'AMPc par les thyrocytes et favorisent ainsi l'hyperfonctionnement de la glande. C'est le seul marqueur permettant de déterminer la nature auto-immune de la maladie. Mais à noter qu'il n'y a pas de corrélation entre le titre de ARTSH et le degré d'hyperthyroïdie.

10 à 20% des cas vont guérir spontanément.

Sinon, on préconisera en première intention l'administration du radio-iode 131 pour permettre

l'ablation du tissu thyroïdien et entrainer un retour rapide au fonctionnement normal de la thyroïde. Ce traitement n'entraîne aucune complication.

La chirurgie peut également être envisagée. La thyroïdectomie totale sera suivie d'une hormonothérapie.

Un traitement à base d'antithyroïdien de synthèse de la classe des thionamides peut aussi être prescrit de manière prolongée sur au moins 12 mois, mais après l'arrêt de traitement, dans 75% des cas, la maladie récidive.

2.2.3.4 Les cancers (1) (4) (15)

L'incidence des cancers thyroïdiens a nettement augmenté ces dernières années mais on considère que cela est dû à une meilleure détection. Il y a 5000 nouveaux cas en France chaque année 400 décès par an. Ils sont trois fois plus fréquents chez le sexe féminin.

Ils sont de bon pronostic, mais l'âge avancé, le caractère peu différencié et une maladie invasive sont des facteurs de mauvais pronostic.

Ils sont décelés généralement au cours de l'examen cytologique des nodules supérieurs à 1 cm.

Les cancers thyroïdiens peuvent se développer soit à partir des cellules vésiculaires productrices de thyroglobuline, soit à partir des cellules C productrices de calcitonine.

Les cancers se développant à partir des cellules vésiculaires peuvent donner des carcinomes bien différenciés :

- Les carcinomes papillaires : ce sont des tumeurs invasives. Les noyaux des cellules ont un aspect irrégulier.
- Les carcinomes vésiculaires : il s'agit d'un nodule isolé. C'est un cancer à invasion minime.

Ils peuvent également donner des cancers moins différenciés. On parle de cancer anaplasique. La tumeur est composée de cellules indifférenciées.

Les cancers se développant à partir des cellules C sont des carcinomes médullaires (CMT).

- Les cancers papillaires et vésiculaires

L'âge médian de survenue est de 45-50 ans. Il représente seulement moins de 1% de tous les cancers.

Ils sont de bon pronostic. Les facteurs à prendre en compte sont l'âge (le risque de cancer et de rechute augmente avec l'âge), le type histologique (les cancers bien différenciés ou à invasion minime ont un bon pronostic) et l'étendue de la tumeur.

Le cancer se présente sous la forme d'un nodule thyroïdien asymptomatique avec souvent des métastases ganglionnaires. Le patient est euthyroïdien.

L'exposition à des rayons ionisants au niveau de la zone cervicale est un facteur de risque.

- Les cancers anaplasiques

Ils correspondent à une évolution locorégionale et métastatique rapide des cancers papillaires et vésiculaires. C'est un des cancers les plus agressifs avec un très mauvais pronostic.

Ils représentent 1,5 à 14% des cancers de la thyroïde. L'incidence est plus importante dans les zones de goitre endémique. Un tiers des patients présente des antécédents de goitre ancien.

En quelques semaines, une masse cervicale antérieure apparaît, accompagnée d'un syndrome compressif.

Un bilan d'extension est indispensable avec entre autre la recherche de métastases pulmonaires.

La durée de survie est en moyenne de 2 à 6 mois. Elle peut aller jusqu'à 1 an grâce à une chimiothérapie impliquant l'administration hebdomadaire de doxorubicine, une radiothérapie et une exérèse chirurgicale.

- Les cancers médullaires

Ils représentent 5 à 10% des cancers thyroïdiens.

Ils se diffusent par voie sanguine et lymphatique.

C'est une forme familiale, mais l'âge de la survenue est variable au sein d'une même famille. Une analyse génétique recherchant une mutation du gène RET peut permettre d'envisager une chirurgie préventive ou précoce. Un examen biologique annuel de dépistage est alors conseillé. Le marqueur tumoral est la calcitonine. Son taux est corrélé au volume de la tumeur.

Différents schémas thérapeutiques peuvent être envisagés :

La chirurgie a pour but de réséquer tout le tissu cancéreux cervical et d'explorer les ganglions voisins. En cas de cancer suspect ou de cancer supérieur à 1cm, une thyroïdectomie totale est pratiquée pour éviter le risque de récidives.

En post-opératoire, le malade suit un traitement radio-métabolique pour détruire les résidus thyroïdiens normaux et tumoraux. Après une injection de TSH recombinante pour augmenter le captage sélectif de l'iode par les cellules thyroïdiennes, une gélule d'iode ¹³¹I est administrée per os.

Une hormonothérapie sera ensuite mise en place pour assurer l'euthyroïdie et maintenir le taux de TSH circulant à une valeur basse : la TSH doit être inférieure à 0,1 µU/mL quand le patient présente des facteurs pronostic défavorables ; elle doit être comprise entre 0,1 et 0,5 µU/mL chez les autres patients.

Un schéma de surveillance est proposé par le consensus français. Un examen clinique ainsi qu'un dosage de la TSH sont effectués tous les 6 à 12 mois. La thyroglobuline doit devenir indétectable. Une échographie cervicale est également recommandée.

2.2.3.5 Le cas particulier de la grossesse (1) (4) (7)

La dysfonction thyroïdienne est la deuxième cause d'endocrinopathie au cours de la grossesse après le diabète. Le volume thyroïdien augmente en moyenne de 30%. En effet, la physiologie thyroïdienne se modifie au cours de la grossesse par plusieurs facteurs.

On observe d'abord une diminution de la disponibilité en iode. En effet, les besoins en iode augmentent car il faut en fournir au fœtus par passage transplacentaire pour lui permettre de synthétiser lui-même des hormones thyroïdiennes. De plus, la filtration glomérulaire augmente, augmentant ainsi la clairance rénale de l'iode.

D'un autre côté, l'hormone gonadotrophique chorionique (HCG) sécrétée par les cellules du placenta présente une homologie structurale avec la TSH, lui permettant de se lier aux récepteurs de la TSH, diminuant ainsi la production d'hormones thyroïdiennes.

Enfin, la sécrétion d'œstrogènes est augmentée. Or, l'hyperœstrogénisme augmente la concentration de la TBG (Thyroxin Binding Protein), une protéine de liaison, qui va plus se lier aux hormones thyroïdiennes. La glande va donc augmenter sa production d'hormones. Au cours du premier mois, la production est augmentée de plus de 40% et de 75% au cours de troisième mois. La concentration en TBG revient à la normale 4 à 6 semaines après l'accouchement.

D'un point de vue biologique, on observe que :

- La concentration en forme totale de T4 et T3 est augmentée en rapport avec l'augmentation de la TBG mais le taux des formes libres reste inchangé.
- Le taux de la TSH diminue au premier trimestre de la grossesse et se normalise ensuite.

2.2.4 Diagnostic (1) (4) (12)

Face à une symptomatologie d'appel typique d'une hyperthyroïdie (asthénie, amaigrissement, nervosité, diarrhées), un examen clinique locorégional permet de déterminer la position, dimension, homogénéité et consistance de la thyroïde.

Un examen des grands appareils tels que la peau, les yeux, le système cardiovasculaire et le système neuromusculaire complète le tableau clinique.

L'interrogatoire du patient permet de connaître les antécédents du patient : antécédent de pathologie thyroïdienne, goitre, traitement médicamenteux.

En complément de l'examen clinique, l'examen biologique permet de confirmer et quantifier l'hyperthyroïdie.

On parle d'hyperthyroïdie franche si la TSH est basse et la T4 libre élevée :

- concentration sanguine T4 > 15 µgrammes / 100 mL
- concentration sanguine T3 > 200 nanogrammes / 100 mL
- concentration sanguine TSH < 0,01 µgrammes / 100 mL

L'anomalie vient de la glande elle même.

Si la TSH est basse mais la T4 libre normale ou élevée et que :

- la concentration sanguine en T3 libre est augmentée et l'hyperthyroïdie asymptomatique, on parle d'hyperthyroïdie à T3.
- la concentration sanguine en T3 libre est normale et l'hyperthyroïdie symptomatique, on parle d'hyperthyroïdie frustrée.

Lors de l'examen biologique, on recherche également une hyper- ou hypo-cholestérolémie, une neutropénie et hyperglycémie qui seront des signes d'une augmentation du métabolisme, ou une anémie et une hypoglycémie qui seront des signes d'une hypothyroïdie.

L'examen immunologique permet de confirmer l'étiologie de la maladie.

Les anticorps anti-récepteurs de la TSH (ARTSH) sont des marqueurs diagnostiques et pronostiques de la maladie de Basedow par exemple. Ils se lient aux récepteurs de la TSH présents à la surface des thyrocytes. On recherche aussi les ATPO.

Une exploration complémentaire telle qu'une échographie est également pratiquée en cas de découverte d'un nodule thyroïdien ou d'un goitre ou dans la surveillance après un cancer traité. Elle permet de visualiser un nodule de moins de 2cm. Elle permet aussi d'effectuer une ponction cytologique précise, et de cartographier les micro-vaisseaux au sein du parenchyme de la thyroïde et des ganglions.

2.2.5 Traitements (1) (4) (11) (12) (14)

On distingue les traitements symptomatiques qui s'opposent aux effets des hormones thyroïdiennes, et les traitements antithyroïdiens qui bloquent la sécrétion ou la production des hormones.

2.2.5.1 Les antithyroïdiens de synthèse

Les antithyroïdiens de synthèse (ATS) font partie des thionamides.

En officine, on retrouve deux molécules : le carbimazole (Néomercazole[®]) de la famille des mercaptoimidazoles, et le benzylthiouracile (Basdène[®]) de la famille des dérivés du thiouracile.

Les ATS sont presque totalement et rapidement absorbés par le tube digestif. Le carbimazole est totalement transformé en methimazole (le métabolite actif) et le pic sérique est atteint en 1 à 2h. Ils sont ensuite catabolisés au niveau hépatique et éliminés par voie urinaire.

Les ATS entrent en compétition avec l'iode et inhibent la thyroperoxydase à toutes ses étapes. En effet, après administration, ils sont oxydés par la thyroperoxydase et se lient à la thyroglobuline, la rendant ainsi moins accessible à l'iode. A noter qu'en cas de surcharge iodée, leur efficacité diminue car ils entrent en compétition avec l'iode.

Les ATS inhibent aussi la désiodase et la récupération d'iode, ce qui diminue donc le pool d'iode intra thyroïdien et augmente le captage iodé.

Ils inhibent également la synthèse des thyroglobulines et la croissance des thyrocytes.

En plus, le benzylthiouracile inhibe la 5' monodésiodase responsable de la conversion périphérique de T4 en T3.

Les ATS ont un effet immunosuppresseur en diminuant la production des lymphocytes, c'est pourquoi 2 à 6% des patients présentent des pathologies immuno-allergiques dans le 1^{er} trimestre de prise.

L'effet indésirable le plus grave mais très rare est l'agranulocytose, une neutropénie transitoire qui ne nécessite pas de traitement si il y a plus de 1500 polynucléaires/mm³. En dessous, il faut stopper le traitement. Toute fièvre, angine ou symptomatologie infectieuse doit faire évoquer une agranulocytose, confirmée ou non par un hémogramme en urgence.

Le traitement par ATS est initié à fortes doses, puis deux schémas thérapeutiques sont ensuite possibles :

- soit on recherche les posologies minimales efficaces d'ATS.
- soit on poursuit avec une dose forte d'ATS pour inhiber quasi totalement la sécrétion d'hormones thyroïdiennes. Il faut alors introduire une hormonothérapie substitutive après 1 mois de traitement.

Les ATS sont indiqués dans la maladie de Basedow, dans les hyperthyroïdies communes et dans la préparation à un traitement chirurgical ou isotopique.

2.2.5.2 L'iode stable

L'iode inhibe la fonction thyroïdienne en diminuant le transport de l'iodure, en inhibant l'organification de l'iode par effet Wolff-Chaikoff et en diminuant la sécrétion d'hormone thyroïdienne. Mais l'effet de l'iode est temporaire : l'échappement se fait après 10 à 15 jours.

Il est indiqué généralement en pré-chirurgie en étant administré pendant 8 à 10 jours.

L'iode s'administre par voie orale sous forme de solution de lugol à 5% à raison de 10 gouttes 2 fois par jour. La solution de lugol est composée de 1g d'iode métalloïdique, de 2g d'iodure de potassium et de 20mL d'eau. 6mg d'iodure suffise à bloquer une thyroïde hyperfonctionnelle.

2.2.5.3 Les produits de contraste iodés

Ce sont des dérivés triiodoanilique. Ils ne sont pas commercialisés en France.

Ils inhibent la monodésioation de T4 en T3 et présentent une effet de Wolff-Chaikoff, d'où leur efficacité transitoire.

2.2.5.4 Le perchlorate de potassium

Le perchlorate de potassium interfère avec le mécanisme de concentration des iodures dans les thyrocytes, il entre en compétition avec l'iodure au niveau du symporteur, et s'accumule dans le parenchyme thyroïdien. Il permet également la décharge de l'iode thyroïdien non organifié. Sa demi-vie est courte.

Les effets indésirables peuvent être graves, comme la neutropénie ou l'agranulocytose. C'est pourquoi la durée maximale de traitement recommandé est de 30 jours.

Le perchlorate de potassium est indiqué dans les hyperthyroïdies induites par l'iode.

2.2.5.5 Le lithium

Les sels de lithium inhibent le couplage des iodotyrosines, altèrent la structure des thyroglobulines et inhibent la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

Néanmoins, un phénomène d'échappement thérapeutique limite la durée du traitement à moins de 6 semaines. De plus, l'index thérapeutique est très étroit ; la lithémie doit être comprise entre 0,8 et 1 mEq/L. Enfin, les effets indésirables sont nombreux, et certains sont graves.

Les sels de lithium sont indiqués en cas d'hyperthyroïdie sévère avec un contexte d'allergie à l'iode.

2.2.5.6 Les glucocorticoïdes

Ils inhibent la sécrétion thyroïdienne, et la conversion périphérique de T4 en T3.

2.2.5.7 L'iode radioactif ou l'irathérapie

L'iode radioactif est indiqué dans l'imagerie diagnostic et dans la radiothérapie interne du cancer thyroïdien. Il a l'avantage de présenter une grande spécificité tissulaire et d'avoir un haut niveau d'absorption.

L'iode radioactif est activement capté par les thyrocytes puis organifié sur la thyroglobuline pendant une période prolongée. Il est ensuite relargué par les vésicules et donnent lieu à un captage secondaire de l'iodure.

L'iode 131 est le seul isotope présentant une autorisation de mise sur le marché.

Il permet à la fois une radiothérapie interne et externe.

La radiothérapie externe provoque une hypothyroïdie plus ou moins tardive.

La radiothérapie interne permet une destruction très hétérogène immédiate ou différée des cellules vésiculaires. Le patient absorbe l'isotope qui est ensuite métabolisé de la même façon que l'iode stable.

La dose à administrer est calculée en fonction du volume glandulaire totale.

L'iode radioactif est indiqué en cas d'hyperthyroïdie, de cancer thyroïdien différencié opéré et pour diminuer un goitre volumineux.

Il est souvent associé aux ATS pour restaurer rapidement une euthyroïdie. Mais les ATS diminuent l'efficacité de l'iode radioactif en diminuant sa fixation et son temps de séjour moyen dans la glande.

2.2.5.8 Les autres traitements médicamenteux

Des traitements non spécifiques peuvent être prescrits dans le but de soulager les symptômes provoqués par l'hyperthyroïdie :

- des bêtabloquants pour traiter les symptômes cardiaques
- des sédatifs pour calmer un patient nerveux et agité ou souffrant d'insomnie
- des ralentisseurs du transit et antispasmodiques en cas de diarrhées
- de la levure de bière pour les cheveux et ongles cassants

2.2.5.9 La chirurgie

La thyroïdectomie totale ou partielle est le geste le plus commun pour le chirurgien endocrinien. La morbidité est minime, la mortalité nulle.

Avant la chirurgie, le médecin effectue une laryngoscopie et on vérifie toujours la calcémie du patient.

Sous anesthésie générale, le patient est intubé. L'incision doit être faite sur la partie haute du cou.

Elle est indiquée en cas de nodules ou goîtres trop volumineux ou toxiques, et en cas de cancer thyroïdien. Elle précède souvent l'instauration d'une hormonothérapie substitutive.

Maladie de Basedow	Antithyroïdien de synthèse +/- Béta bloquant +/- Benzodiazépine	Iode radioactif Thyroïdectomie totale
Nodule toxique Goitre multi-nodulaire toxique		Iode radioactif Thyroïdectomie totale

Tableau 3 : Synthèse de prise en charge des hyperthyroïdies

3. Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des pathologies thyroïdiennes

3.1 Médicaments à base de levothyroxine - Etat des lieux

En mars 2017, le laboratoire MERCK annonce la mise à disposition d'une nouvelle formule pour le Levothyrox[®], un médicament prescrit à plus de 3 millions de personnes en France pour les dysfonctions thyroïdiennes. (16)

En effet, sur demande de l'ANSM, le lactose, excipient à effet notoire contenu dans le médicament, doit être retiré de la composition. Le laboratoire en profite pour rendre le médicament plus stable en substance active pendant toute la durée de conservation du produit. Des différences de teneur en levothyroxine pouvaient effectivement exister d'un lot à l'autre de Levothyrox[®] et pouvaient même apparaître au sein d'un même lot au fil du temps. Le lactose a ainsi été remplacé par du mannitol qui n'a pas d'effet notoire quelque soit le dosage du médicament et un conservateur, l'acide citrique anhydre, a été ajouté pour limiter la dégradation du principe actif dans le temps. (17)

Le laboratoire recommande alors un suivi clinique et biologique des patients à risque pendant la période de transition. Un contrôle de la TSH doit être réalisé entre 6 et 8 semaines après la prise de la nouvelle formule, et toutes les 4 semaines chez les femmes enceintes. Les patients à risques incluent ceux atteints d'un cancer de la thyroïde ou présentant une maladie cardiovasculaire, les enfants et les personnes âgées.

La présentation et la couleur des boîtes ayant également changé, le pharmacien doit en informer le patient, et insister sur le fait de d'abord terminer leur stock de l'ancienne formule avant de passer à la nouvelle. (16)

Durant l'année 2017, des signalements d'effets indésirables commencent à être reportés, des patients présentant des symptômes de déséquilibre persistant après la prise de la nouvelle formule. Une pétition « Contre le nouveau Levothyrox[®] dangereux pour le patient » du site MesOpinions.com recueille alors près de 58000 signataires dès le mois d'août 2017 (Elle en compte en juin 2023 plus de 345000). (18) Entre mars et octobre 2017, les plaintes de patients se multiplient. Les témoignages affluent jusque dans la presse. Des patients se plaignent de symptômes qu'ils n'avaient jamais vu auparavant, qui ne s'estompent pas au bout des 6 à 8 semaines comme promis par le laboratoire, mais s'accroissent au contraire, malgré des maladies souvent stabilisées depuis des années. Les patients se sentent trompés et abandonnés par les autorités sanitaires. C'est le début d'un scandale sanitaire. (19)

Une enquête préliminaire est alors confiée au Pôle de Santé Publique du Tribunal de Grande Instance de Marseille dont la compétence s'étend jusqu'à Lyon, lieu où se situe le siège français du laboratoire. Les locaux sont perquisitionnés. (18)

Dans la foulée, le Ministère de la Santé décide de réintroduire l'ancienne formule sous le nom de Euthyrox[®], pour une période transitoire, pour laisser aux patients le temps de trouver le traitement leur convenant le mieux.

De plus, de nouvelles spécialités apparaissent comme L-Thyroxin Henning[®] et Thyrofix[®]. C'est à ce moment là que le nombre de signalements commence à baisser. (18)

Le 2 mars 2018, Merck est poursuivi au pénal. Il fait l'objet d'une information judiciaire contre X pour « tromperie aggravée, blessures involontaires et mise en danger de la vie d'autrui ». (18)

Le communiqué et dossier de presse sorti par le Comité de suivi des médicaments à base de levothyroxine le 2 mai 2018 indique que 15,5% des patients sont désormais traités avec une des nouvelles alternatives au Levothyrox[®]. (21)

Le 4 juillet 2018, c'est au tour de l'association française des maladies de la thyroïde (AFMT) de dénoncer la présence de nanoparticules de métal dans la nouvelle formule ainsi que des anomalies de composition, ce que dément formellement le laboratoire et l'agence du médicament. (18)

L'analyse de pharmacovigilance du 6 juillet 2018 montre finalement que les effets indésirables concernent 1,43% des patients sous Levothyrox[®]. Le profil clinique des effets indésirables reporté avec la nouvelle formule est le même que celui reporté avec l'ancienne formule, mais à une fréquence beaucoup plus importante (plus de 30 000 signalements en 1 an). (22)

Le 10 septembre 2018, 48 patients ont porté plainte contre le laboratoire Merck au tribunal de Grande Instance de Toulouse. Le 5 novembre, le tribunal leur accorde une expertise médicale et la mise à disposition de l'ancienne formule est prolongée. (18)

En novembre 2018, l'information judiciaire lancée en mars est élargie à « homicide involontaire ». (18)

En mars 2019, le tribunal d'instance de Lyon déboute plus de 4000 plaignants ayant intenté un procès au civil, en écartant tout « défaut d'information » de la part de Merck. Suite au procès en appel, le laboratoire est finalement condamné par la Cour d'appel de Lyon en juin 2020, pour préjudice moral, considérant que « le laboratoire avait changé de formule sans que ses utilisateurs en soient informés, »⁴⁹

causant des effets indésirables ». Les plaignants ont dû être indemnisés par le laboratoire à hauteur de 1000€ chacun. (18)

De son côté, l'agence du médicament (ANSM) a également été visée par une action collective (plus de 11000 patients) pour « défaut de vigilance » et « défaut d'anticipation » devant le tribunal administratif de Montreuil. En 2019, l'ANSM lance une étude sur plus de 2 millions de patients et conclut que le passage à la nouvelle formule n'a pas provoqué de « problèmes de santé grave ». (23)

En octobre 2022, plus de 4 ans après l'enquête pénale, le laboratoire Merck est mis en examen pour « tromperie aggravée » et placé sous contrôle judiciaire, suivi par l'ANSM en décembre 2022, également mis en examen pour le même chef. Cette mise en examen concerne les « modalités d'information mises en place au moment de la transition de l'ancienne à la nouvelle formule en 2017 ». (18)

Les poursuites judiciaires sont toujours en cours. Aujourd'hui, l'ancienne formule est toujours disponible sous le nom de Euthyrox[®] malgré plusieurs annonces de fin de mise à disposition. La distribution de l'ancienne formule avait été prolongée jusqu'à fin 2022 lors de la crise sanitaire liée à la COVID-19. Sa fin de mise à disposition est ensuite annoncée à fin 2023. (18)

En mars 2023, le ministère de la santé et de la prévention diffuse une fiche pratique pour accompagner à la fois le patient et le professionnel de santé dans la substitution du traitement à base de levothyroxine. (24) Le changement doit se faire en 3 étapes, par le médecin généraliste ou par un endocrinologue chez les patients les plus à risque (femmes enceintes, enfants, dans le cas d'une hypothyroïdie centrale, patients avec problèmes cardiovasculaires ou ayant subi une thyroïdectomie) :

- Avant la prescription d'une alternative à Euthyrox[®]

- Faire le point sur l'état de santé du patient (antécédents, constantes, symptômes).
- Faire le point sur les différentes alternatives possibles.
- Faire un dosage biologique de la TSH pour déterminer la valeur cible du patient si il est en bonne santé, ou faire un dosage de la TSH et de la T4 libre pour déterminer la marge d'ajustement de posologie si l'état clinique du patient n'est pas satisfaisant.

- Au moment de la prescription

- Si le patient a déjà vécu un changement de traitement à base de levothyroxine, prendre en compte son expérience pour choisir la meilleure alternative.
- Choisir la posologie en fonction de celle que le patient avait sous Euthyrox[®].

- Diminuer légèrement la posologie pour les personnes à surveillance particulière (maladie cardiaque, respiratoire ou digestive, personnes âgées, celles ayant eu une mauvaise tolérance avec signe d'hyperthyroïdie avec le Levothyrox[®] nouvelle formule) pour éviter le surdosage.
- Prescrire un dosage de la TSH à réaliser 6 à 8 semaines après le changement de traitement (et un dosage de la T4 libre en plus si l'état de santé du patient n'était pas satisfaisant sous Euthyrox[®]).
- Rappeler au patient de ne pas modifier son traitement sans avis médical.
- En cas d'effets indésirables, réaliser une déclaration de pharmacovigilance.

- Lors de la délivrance

- Rechercher d'éventuelles interactions médicamenteuses.
- Rappeler les modalités de prise du traitement (en général le matin à jeun).
- Réexpliquer au patient la démarche thérapeutique pour que le patient ne juge pas trop rapidement son traitement comme inefficace, et rappeler les effets indésirables possibles ainsi que les conseils hygiéno-diététiques.

Le 4 septembre 2023, l'association française des malades de la thyroïde annonce la prolongation de la mise à disposition de l'ancienne formule jusqu'en 2025, avec cette fois ci, des boîtes destinées au marché argentin. Elle estime qu'environ 100 000 patients sont toujours traités avec. (25)

3.2. Conseils hygiéno-diététiques

- Conseils diététiques (12) (23) (26) (27)

Une alimentation équilibrée, c'est à dire saine et variée, est primordiale pour le bon fonctionnement de la thyroïde. Il est recommandé d'éviter de manger trop sucré, de réduire les féculents et céréales raffinés et d'apporter un maximum de vitamines et minéraux. (25)

- Les minéraux (26)

Le magnésium stimule la glande thyroïde et participe à la conversion de T4 en T3. Il est donc indispensable. On recommande un apport de 420 mg par jour chez l'adulte. On le retrouve dans le chocolat noir, les épinards, les choux, les bananes, les yaourts, les noix.

- Les vitamines

- La vitamine D joue un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique (elle augmente l'absorption intestinale du calcium) et dans la différenciation et prolifération de certains types cellulaires. C'est le cas au niveau de la glande thyroïde.

L'ergocalciferol (vitamine D2) se retrouve dans l'alimentation végétale (céréales, champignons, levure) tandis que le cholécalciferol (vitamine D3) se retrouve dans les protéines animales (poissons gras, lait) et est produit directement par la peau sous l'effet des rayons ultraviolets. (27)

- Des études ont montré une corrélation entre les hypothyroïdies d'origine auto-immune et les carences en vitamine B12, d'où l'importance d'en consommer suffisamment. On la retrouve dans les aliments d'origine animale (abats, viandes, poisson gras, lait). (26)
- La vitamine E, en plus d'être un antioxydant, joue un rôle dans la conversion de T4 en T3. On conseille un apport journalier de 9 à 10 mg. On la retrouve dans certaines huiles végétales, huile de foie de morue et certains fruits à coque. (28)

De plus, nous avons vu précédemment l'importance de certains oligo-éléments, tels que l'iode, le sélénium et le zinc dans la bonne activité de la thyroïde. Privilégier des aliments riches en ces nutriments favorise le bon fonctionnement de la glande.

- L'iode

Les apports nutritionnels journaliers recommandés sont de 50 µg chez les bébés de moins de 1 an, 90 µg entre 1 et 6 ans, 120 µg entre 7 et 12 ans et 150 µg chez les adolescents et adultes. (29)

En France, le sel de cuisine est systématiquement enrichi en iode (sauf la fleur de sel et quelques exceptions) et suffit à couvrir les besoins. Il faut donc être vigilant chez les personnes suivant un régime pauvre en sel en leur conseillant de compléter par des aliments riches en iode. (26)

Les aliments riches en iodes sont les produits de la mer (poissons, fruits de mer, algues), le jaune d'œuf, le lait, les fèves, les noix, les bananes, les avocats, et le sel iodé. (26)

Voici un tableau résumant les quantités d'iode présentes dans les principaux groupes d'aliments : (30)

Tableau 4 : Concentration en iode dans les principaux groupes d'aliments consommés en France (moyenne en µg/100 g de produit commercial) (source : ANSES)

Groupe d'aliments	Moyenne (µg/100 g)	Min-Max (µg/100 g)
Produits laitiers	111	10-220
Produits carnés	4	1-10
Produits de la mer	46	1-100
Œufs	40	1-100
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20
Œufs	10	1-20
Produits végétaux	10	1-20
Graines	10	1-20
Viandes	10	1-20
Produits de la mer	10	1-20

- Le sélénium (26) (31)

La dose de sélénium recommandée est de 55 µg par jour chez les personnes de plus de quatorze ans et de 60 à 70 µg chez les femmes enceintes et allaitantes.

La dose maximale à ne pas dépasser est de 400 µg par jour pour les adultes, 280 µg par jour pour les adolescents et 70 µg chez les femmes enceintes ou allaitantes. (32)

En effet, pris en excès, le sélénium peut s'avérer toxique et entraîner fatigue, anorexie, dépression, hémorragie, cécité.

On retrouve surtout le sélénium dans les protéines animales (abats, bœuf, dinde, porc) mais aussi dans les noix du Brésil, les choux, le brocoli, les champignons, les tomates et certaines céréales complètes.

En Europe, la quantité moyenne de sélénium ingérée chaque jour aurait baissé de 50 % au cours de ces dernières années.

Les compléments alimentaires à base de sélénium sont à éviter chez les personnes souffrant d'un goitre.

- Le zinc

La quantité journalière de zinc recommandée est de 11 mg chez les hommes et les femmes enceintes, et de 8 mg chez les femmes. On le retrouve dans les huîtres, les poissons, le foie, le bœuf, le cacao en poudre et certains fromages comme le cheddar ou la mozzarella. (26) (33)

- Le manganèse

C'est un constituant de nombreuses enzymes et cofacteurs et il participe à la bonne activité de la thyroïde. On recommande un apport journalier de 2 à 5 mg par jour dans jamais dépasser 10 mg. On en retrouve surtout dans les abats et les légumineuses. (34)

La tyrosine, indispensable à la thyroïde pour fonctionner, est un acide aminé produit par l'organisme à partir de la phénylalanine ; mais cette production diminue avec l'âge et devient insuffisante pour maintenir le bon fonctionnement de la glande. On la retrouve surtout dans les protéines animales (viande, poisson, œuf, lait). (26)

Les aliments dits « goitrogènes » quant à eux, inhibent la synthèse des hormones thyroïdiennes et augmentent l'excrétion urinaire de l'iode ingéré. Sont concernés les choux, le brocoli, le rutabaga, le radis, le raifort, le manioc, les patates douces, le soja, les arachides et le millet. (26)

Certains aliments peuvent de leur côté réduire l'absorption de la levothyroxine et donc interférer dans la mise en place et le suivi du traitement. Il s'agit du soja, des noix, ainsi que des produits contenant du calcium. (26)

Un intestin enflammé peut réduire l'absorption des nutriments nécessaires au bon fonctionnement de la thyroïde. Une alimentation variée et équilibrée est donc essentielle pour garder une muqueuse intestinale intacte et un bon microbiote. (26)

Certains aliments mal tolérés peuvent être responsables d'une inflammation de la muqueuse intestinale.

Par exemple, il a été mis en évidence qu'il y a cinq fois plus d'intolérants au gluten chez les personnes atteintes d'une maladie de Hashimoto que dans la population générale. (35) En effet, le gluten est fréquemment responsable de l'altération de la muqueuse intestinale. Les produits laitiers, les légumineuses, les œufs, le maïs ou le soja peuvent aussi entraîner une inflammation de l'intestin.

Certains régimes conseillent d'exclure ces aliments pendant un certain laps de temps pour ensuite les réintroduire progressivement selon la tolérance. Par exemple, le Dr Saignalet conseille dans son ouvrage « L'alimentation ou la troisième médecine » un régime ancestral consistant à exclure de l'alimentation le gluten, les produits laitiers et le maïs. (36)

La glutamine est l'acide aminé libre le plus abondant de l'organisme et permet de maintenir l'intégrité de la fonction intestinale. Il a été démontré qu'en situation de stress métabolique (chirurgie ou traumatisme sévère par exemple), la glutamine est fortement mobilisée pour participer à la protéolyse ; ses réserves s'amenuisent alors, ce qui fragilise la paroi intestinale. On retrouve la glutamine dans les protéines animales (poulet, poisson) et végétales (tofu, lentilles, haricots, pois,...) (37)

Ainsi, lorsqu'un patient se présente à la pharmacie pour chercher son traitement pour son hypo ou hyperthyroïdie et que celui-ci se plaint de problèmes digestifs tels que des ballonnements, le conseil du pharmacien est primordial. Peuvent être proposés des pré et probiotiques pour réensemencer la flore intestinale. La famille des lactobacilles est une des souches les plus efficace car elle améliore l'intégrité de la barrière intestinale. Les probiotiques sont aussi retrouvés dans certains aliments tels que le kefir ou le miso. (26)

Un traitement cicatrisant qui répare la muqueuse intestinale est aussi un bon conseil. Le jus d'aloë vera peut par exemple être conseillé pour une cure de 3 mois minimum.

- Conseils pour soulager les symptômes liés à une hypothyroïdie (26) (38)

- Préconiser une alimentation variée et équilibrée pour limiter l'aggravation de la maladie. Le zinc, le sélénium et l'iode sont des oligo-éléments essentiels à la bonne activité de la thyroïde. Il faut donc privilégier les aliments qui en sont riches.
- Privilégier également les aliments riches en manganèse tels que les noix, amandes, haricots et ceux riches en cuivre tels que le foie de veau, les huitres, le crabe ou les crevettes.
- Limiter la consommation des aliments riches en graisses saturées et de l'alcool

- Privilégier les apports en sucre lent et augmenter la consommation de fruits et légumes.
- Exercer une activité physique régulière.
- Consommer des fibres pour améliorer le transit.

- Conseils pour soulager les symptômes liés à une hyperthyroïdie (26) (38)

- Eviter le café et l'alcool.
- Se reposer et se relaxer pour minimiser les signes cardiovasculaires et neuropsychiatriques.
- Bien s'hydrater en cas de thermophobie et de douleurs chroniques.
- L'onagre et la bourrache peuvent être conseillés pour la sécheresse cutanée.
- Exclure les aliments riches en fibres, les laxatifs et les boissons très froides.

- Autres conseils

Le stress, problème majeur de notre société actuelle, peut influencer l'activité de la thyroïde. Il peut d'abord être à l'origine d'une mauvaise alimentation, mais il augmente aussi l'utilisation de la TBG, réduisant ainsi la capacité de transport dans le sang des hormones thyroïdiennes, et réduit la conversion des hormones T4 en T3. (26)

3.3. Conseils associés

3.3.1. Les explications au patient (37)

Lors de la délivrance d'un traitement pour la thyroïde, le rôle du pharmacien est de donner les conseils nécessaires au bon fonctionnement du traitement. Il est indispensable que le patient ait les connaissances nécessaires pour appréhender au mieux sa maladie et son traitement.

Il est d'abord toujours utile de rappeler les symptômes d'hypo- et d'hyper-thyroïdie. En effet, cela permettra au patient de mieux reconnaître les signes de sous ou surdosage de son traitement, l'incitant alors à consulter rapidement son médecin pour ajuster le dosage de son médicament. Le pharmacien pourra également donner des conseils pour soulager ces symptômes le temps que le traitement se mette en place et fonctionne.

Parfois, le patient ne ressent pas forcément les symptômes, c'est pourquoi il est également nécessaire de rappeler au patient l'importance d'un suivi biologique régulier.

De plus, le pharmacien a un rôle essentiel dans l'observance. Il est toujours mieux de rappeler l'importance de prendre son traitement tous les jours et d'insister sur le respect des horaires de prise, particulièrement lorsque le traitement est pris depuis longtemps car le patient peut devenir moins assidu. C'est au pharmacien, à chaque délivrance, de vérifier la bonne observance du traitement.

En cas de changement d'un médicament contenant de la levothyroxine à un autre, le pharmacien doit s'assurer qu'une surveillance particulière est instaurée avec un contrôle de la TSH dans les 6 à 8 semaines après le changement de traitement en raison du risque potentiel de déséquilibre thyroïdien.

3.3.2. La détection des interactions médicamenteuses (14)

Il existe plusieurs interactions médicamenteuses, en particulier avec les hormones thyroïdiennes. Le pharmacien doit être là pour conseiller au mieux le patient si la prise d'un autre médicament est nécessaire.

- Les Interactions médicamenteuses avec les hormones thyroïdiennes

➤ Les inducteurs enzymatiques

- Anticonvulsivants (carbamazepine, fosphenytoïne, phénytoïne, phenobarbital)
- Antibiotiques (rifampycine, rifabutine)
- Antifongique (griseofulvine)
- Inhibiteur de protéase boostée par ritonavir

Mécanisme : Ils augmentent le métabolisme de la T3 et de la T4.

Conséquence : Risque d'hypothyroïdie clinique.

Conseil : Si le traitement est de courte durée, une surveillance clinique suffit.

Si le traitement est plus long, une surveillance de la concentration sérique de la T3 et T4 est nécessaire pour adapter la posologie des hormones thyroïdiennes si besoin.

➤ Les antidiabétiques oraux

Mécanisme : La levothyroxine peut diminuer l'effet de l'antidiabétique.

Conséquence : Risque d'hyperglycémie.

Conseil : Contrôler régulièrement la glycémie en début de traitement par hormone thyroïdienne.

➤ **Sels de calcium et de fer, résines chélatrices, antiacides, adsorbants**

Mécanisme : diminuent l'absorption digestive des hormones thyroïdiennes.

Conséquence : risque de diminution de l'efficacité des hormones thyroïdiennes.

Conseil : prendre ces médicaments à au moins 2h de distance des hormones thyroïdiennes.

➤ **Chloroquine, proguanil, sertraline**

Mécanisme : Augmentent la TSH.

Conséquence : Risque d'hypothyroïdie clinique.

Conseil : Surveiller la concentration sérique de la T3 et T4 et adapter la posologie des hormones thyroïdiennes si besoin.

➤ **Dérivés coumariniques**

Mécanisme : La lévothyroxine déplace les anticoagulants de leur site de liaison aux protéines plasmatiques.

Conséquence : Risque d'augmentation de l'effet anticoagulant.

Conseil : Contrôler les paramètres de la coagulation en début de traitement par hormone thyroïdienne pour adapter la posologie de l'anticoagulant si besoin.

➤ **Estrogènes**

Conséquence : Risque d'hypothyroïdie clinique.

Conseil : Surveiller la concentration sérique de la T3 et T4 et adapter la posologie des hormones thyroïdiennes si besoin.

➤ **Salicylés, furosémide, phénytoïne**

Mécanisme : Déplacent la lévothyroxine de sa liaison aux protéines plasmatiques augmentant la fraction libre de la T4.

Conséquence : Risque de surdosage en hormone thyroïdienne.

Conseil : Surveiller les symptômes cliniques d'une potentielle hyperthyroïdie.

➤ **Imatinib, Sunitinib**

Conséquence : Risque de diminution de l'efficacité des hormones thyroïdiennes.

Conseil : Surveiller la concentration sérique de la T3 et T4 et adapter la posologie des hormones thyroïdiennes si besoin.

➤ **Orlistat**

Mécanisme : Diminue l'absorption des hormones thyroïdiennes en se liant à elles dans le tractus digestif.

Conséquence : Risque de diminution de l'efficacité des hormones thyroïdiennes.

Conseil : Surveiller la concentration sérique de la T3 et T4 et adapter la posologie des hormones thyroïdiennes si besoin.

- Les Interactions médicamenteuses avec le Neomercazole[®]

➤ **Les anticoagulants oraux anti vitamine K**

Mécanisme : Le Neomercazole[®] est un anti vitamine K.

Conséquence : Risque d'augmentation de l'effet anticoagulant.

Conseil : Contrôler les paramètres de la coagulation (AVK), particulière si une chirurgie est prévue, pour potentiellement adapter le dosage de l'anticoagulant.

➤ **La théophylline**

Conséquence : Le taux sérique de la théophylline peut augmenter.

Conseil : En cas d'instauration de traitement par Neomercazole[®], envisager une baisse de dosage de la theophylline.

➤ **L'érythromycine**

Mécanisme : Le Neomercazole[®] inhibe le métabolisme de l'érythromycine.

Conséquence : Augmentation de la clairance de l'érythromycine.

Conseil : Adapter le dosage de l'érythromycine.

➤ **Les bêta-bloquants**

Mécanisme : une hyperthyroïdie augmente la clairance des beta-bloquants adrénergiques.

Conséquence : Après instauration du traitement par Neomercazole[®], le patient redevient euthyroïdien.

Conseil : Envisager de diminuer la dose de bêta-bloquant.

➤ **L'iode radioactif**

En cas d'injection d'iode radioactif, il est conseillé d'interrompre le traitement par Neomercazole[®].

- Les Interactions médicamenteuses avec le Basdène®

Son action est potentialisée lorsqu'on l'associe aux sulfamides hypoglycémiant, à l'iode et à l'hysantoïne.

- Le cas de la Biotine (39)

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'agence européenne du médicament (EMA) d'octobre 2022 a fait état, le 13 mars 2023, d'une interférence de la biotine (vitamine B8) sur les analyses en laboratoire de la fonction thyroïdienne. Le dosage de la T4 a montré des résultats faussement élevés ou faussement bas.

Ainsi, lors de la délivrance de compléments alimentaires en contenant (il s'agit en particulier des compléments alimentaires pour la pousse des cheveux et des ongles), le pharmacien doit en informer le patient.

3.3.3 Campagne de distribution d'iode

Dans le cadre d'un incident nucléaire, la prise de comprimés d'iode stable permet de protéger la thyroïde de l'iode radioactif qui serait rejeté dans l'environnement. En effet, la thyroïde est particulièrement sensible aux radiations qui peuvent modifier voire détruire une partie des cellules de la glande, pouvant alors provoquer des altérations fonctionnelles et des tumeurs cancéreuses. L'iode stable permet de saturer la thyroïde pour l'empêcher de capter l'iode radioactif. (40)

C'est pourquoi des campagnes de distribution préventive de ces comprimés ont été organisées en 2016 et 2019 dans toutes les zones situées dans un périmètre de 20 km autour des centrales nucléaires. Cela concernait plus de 2,2 millions de personnes et plus de 200 000 établissements. Pour se faire, EDF a constitué des stocks chez les grossistes répartiteurs afin de fournir les pharmacies d'officine situées dans ces zones. Il s'agissait de comprimés de iodure de potassium dosés à 65mg (soit 50 mg d'iode) fabriqués par la Pharmacie Centrale des Armées. Sur présentation d'un bon envoyé par courrier ou d'un justificatif de domicile, le pharmacien d'officine pouvait délivrer les comprimés d'iode stable aux patients concernés. C'est encore le cas aujourd'hui ; des stocks sont toujours constitués par EDF afin de pouvoir en distribuer à tous les nouveaux arrivants. (40)

Dans le cadre d'une délivrance des comprimés d'iode, il est important de rappeler que les comprimés doivent être conservés dans leur emballage d'origine, rangés dans un endroit accessible facilement, à une température ne dépassant pas 25° et à l'abri de l'humidité. Le délai de conservation est maintenant de 10 ans.

Ils ne doivent être pris qu'à la demande du préfet dont le message sera diffusé à la radio, télévision et sur le site internet des préfectures concernées.

Pour une efficacité optimale, la prise des comprimés doit idéalement se faire 1 à 2 heures avant le passage des particules radioactives ou au plus tard dans les 8 heures qui suivent.

En prendre donc de manière préventive ne sert à rien. La posologie varie en fonction de l'âge : 2 comprimés pour les personnes de plus de 12 ans, 1 comprimé pour les enfants de 3 à 12 ans, ½ comprimé pour les enfants de 1 mois à 3 ans et ¼ de comprimé pour les bébé jusqu'à 1 mois. Les comprimés sont à dissoudre dans de l'eau ou du lait. (31) (41)

De plus, le pharmacien a pour rôle d'informer le patient sur la conduite à tenir en cas d'incident nucléaire, c'est à dire rester à l'abri, ne pas chercher les enfants à l'école et limiter les communications téléphoniques. Un tract est à donner à chaque délivrance.

Il n'est pas possible de s'en fournir dans d'autres cas. En effet, en cas d'explosion atomique, la quantité d'iode radioactive émise est moindre par rapport à un accident de centrale nucléaire. Or, l'iode stable ne protège pas de toutes les autres particules radioactives comme le césium 134 ou 137 par exemple. (42)

De plus, une saturation massive de la thyroïde en iode stable peut avoir des effets délétères, surtout chez les personnes de plus de 40 ans, rendant la glande hyperactive et provoquant ainsi des troubles de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. Une prise prolongée peut à l'inverse provoquer une hypothyroïdie. (42)

3.3.4 Les autotests

En 2016, des autotests visant à déceler une éventuelle hypothyroïdie sont mis sur le marché. Ces dispositifs de dépistage, à usage du patient et à visée uniquement préventive, permettaient de déceler un taux sanguin de TSH supérieur à 0,5mUI/L par un principe de chromatographie suite à un prélèvement capillaire. (43)

Trois tests étaient commercialisés : MyTest Thyroïde[®] du laboratoire Mylan, THYRO-Check[®] du laboratoire Medisure et Veroyal Autotest Thyroïdie[®] du laboratoire Hartmann. (44)

Ils ne sont aujourd'hui plus disponibles à la vente.

Ces autotests, contrairement à ceux du VIH et des tests de grossesse, n'étaient pas soumis à une norme en matière de performance obligatoire. La notion de fiabilité restait donc très relative. (43)

De plus les professionnels de santé estimaient que ces tests n'avaient pas vraiment leur place dans notre système de soin actuel, face à des analyses sanguines plus performantes et remboursées par la sécurité sociale. (44)

4. Le pharmacien a-t-il un rôle à jouer dans le dépistage des pathologies thyroïdiennes ?

4.1. Questionnaire aux patients sous traitement pour une pathologie thyroïdienne

Pour comprendre quel pourrait être le rôle du pharmacien dans la prise en charge des pathologies thyroïdiennes, je décide de créer un questionnaire destiné aux patients déjà sous traitement pour mieux cerner leur besoin (Annexe 1).

Ce questionnaire, à remplir anonymement, comporte dans un premier temps les informations générales sur le patient :

- Sexe
- Age

Puis les informations sur sa pathologie thyroïdienne :

- Antécédents
- Type de la maladie
- Nom de la maladie
- Date de diagnostic de la maladie
- Symptômes de la maladie

Ensuite les informations sur son traitement :

- Nom des médicaments pris
- Date du début de prise des médicaments
- Amélioration ou non des symptômes après instauration du traitement
- Date du dernier bilan biologique

Et enfin des questions pour tenter de comprendre la place du pharmacien :

- Le diagnostic aurait-il pu être fait plus tôt ?
- Les modalités de prise des médicaments sont-elles connues ?
- Les effets indésirables des médicaments sont-ils connus ?
- Les interactions médicamenteuses sont-elles connues ?
- Les interactions avec les aliments sont-elles connues ?
- Le patient pense-t-il que le pharmacien ait un rôle à jouer ?

Le questionnaire a été distribué sous forme papier, au comptoir, sur une période de 1 mois.

Le critère d'inclusion était d'être sous traitement pour la thyroïde. Le patient remplissait de suite le questionnaire, pour nous assurer de la bonne compréhension des questions.

4.2. Analyse des questionnaires et conclusion

Au total, nous avons pu recruté 47 patients pour remplir le questionnaire. Mais certains patients n'ont pas répondu à toutes les questions. Ainsi, pour chaque question, l'effectif total sera toujours précisé de cette manière : n=x.

- Sexe

Sur les 47 patients interrogés, 40 étaient des femmes soit 85% des patients interrogés.

Sexe	Effectif	Pourcentage
Femme	40	85%
Homme	7	15%

Tableau 5 : Tableau représentant la répartition Homme-Femme (n=47)

- Quelle est votre tranche d'âge ?

9 patients avaient entre 20 et 39 ans, 18 entre 40 et 59 ans, 10 entre 60 et 74 ans, et 10 plus de 75 ans.

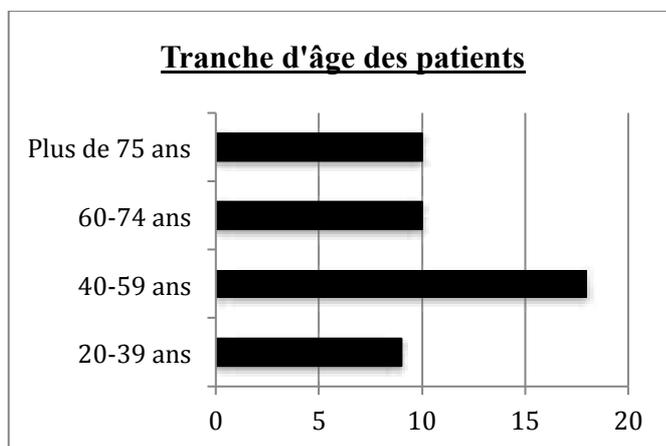


Figure 13 : Graphique représentant l'effectif de chaque tranche d'âge (n=47)

- Y-a-t-il des antécédents de pathologies thyroïdiennes dans votre famille ?

18 seulement avaient des antécédents familiaux, soit seulement 38% des patients.

- Vous souffrez d'une hypo ou hyper-thyroïdie ?

La majorité des patients souffraient d'hypothyroïdie.

	Effectif	Pourcentage
Hypothyroïdie	31	66%
Hyperthyroïdie	7	15%

Tableau 6 : Tableau représentant la répartition hypo/hyper-thyroïdie (n=38)

- Quelle est le nom de votre maladie ?

Nous pouvons nous rendre compte sur le graphique suivant que la majorité des patients (25 patients soit 53% des patients interrogés) ne connaissaient pas l'origine exacte de leur maladie. On comptait ensuite :

- 10 patients avec des nodules thyroïdiens
- 5 patients souffrant de la thyroïdite chronique d'Hashimoto
- 2 patientes souffrant d'une thyroïdite post-partum
- 2 patients souffrant de la maladie de Basedow
- 2 patients dont l'étiologie n'était pas citée dans le questionnaire
- 1 patient ayant souffert d'un cancer

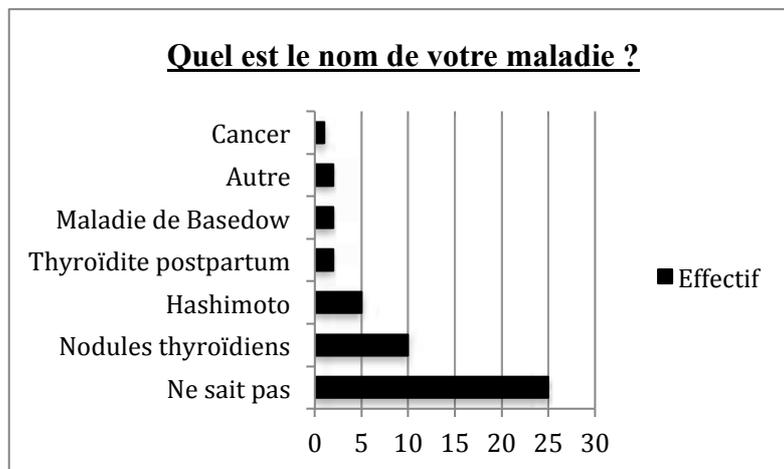


Figure 14 : Graphique représentant la répartition de chaque étiologie (n=47)

- Quand a été posé votre diagnostic ?

6 patients n'ont pas répondu à la question. Sur les 41 patients ayant répondu, 26 patients avaient été diagnostiqués il y a plus de 5 ans.

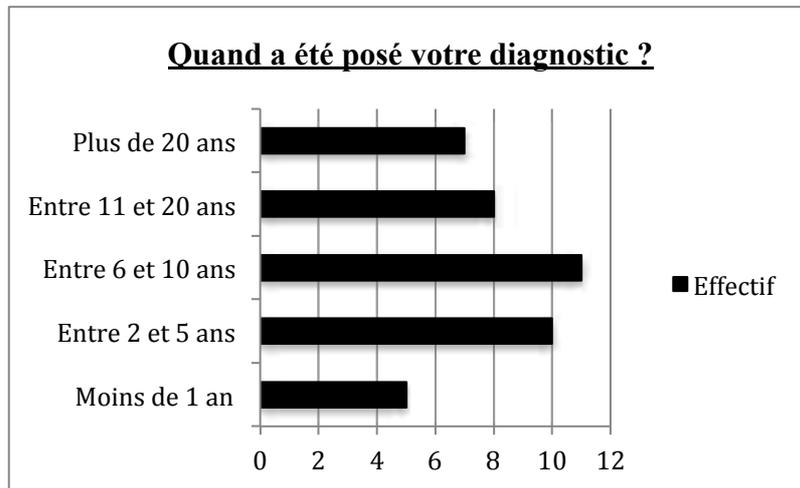


Figure 15 : Graphique représentant l'âge du diagnostic (n=41)

- Qui a établi le diagnostic ?

Pour la majorité des patients (29 patients soit 62%), le diagnostic a été posé par leur médecin généraliste. 12 ont été diagnostiqués par une spécialiste en endocrinologie, 1 par un médecin ORL. 3 ont cochés la case « Autre ». Sur ces 3 patients, 1 a précisé avoir été diagnostiqué par son gynécologue, et 1 par un médecin travaillant pour la sécurité sociale. 2 patients n'ont pas répondu à la question.

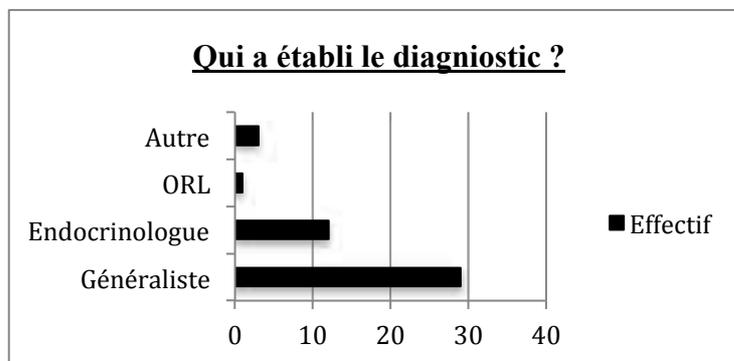


Figure 16 : Graphique représentant les spécialités des médecins ayant posé le diagnostic (n=45)

- Quels étaient vos symptômes ?

Nous pouvons voir dans ce graphique que seulement 10 patients (soit 21%) n'ont souffert d'aucun symptôme lorsque leur thyroïde ne fonctionnait pas normalement. Tous les autres ont au moins souffert d'un symptôme. Une asthénie, des modifications du poids, et une modification de l'humeur sont les 3 symptômes les plus souvent cités. Concernant les « autres » symptômes, 3 patients ont précisé leur réponse en expliquant qu'ils avaient eu un goitre, et une patiente a précisé avoir présenté une aménorrhée.

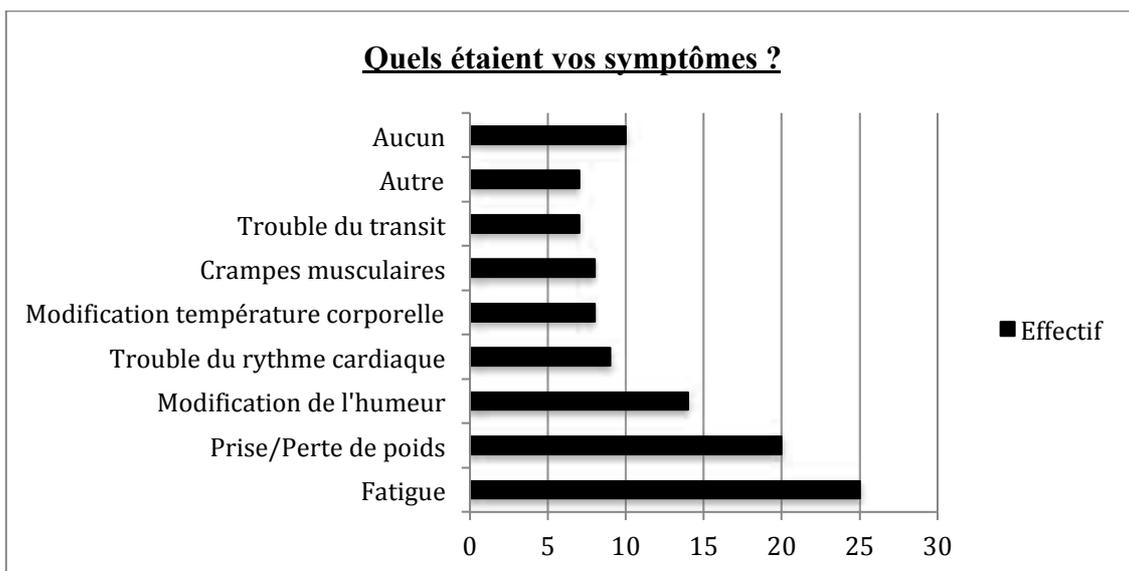


Figure 17 : Graphique synthétisant les symptômes décrits par les patients (n=47)

- Quel traitement prenez-vous actuellement ?

44 patients interrogés étaient sous Levothyrox®, 2 sous Neomercazole®, 1 sous Levothyrox® et Euthyral®.

- Depuis quand prenez-vous ce traitement ?

27 patients prenaient ce traitement depuis plus de 5 ans, 17 depuis moins de 5 ans et 3 n'avaient pas répondu à la question.

- Avez-vous ressenti une amélioration de vos symptômes suite à la prise de ce traitement ?

36 patients ont vu leurs symptômes s'améliorer contre 8 qui n'ont pas vu d'amélioration. 3 patients n'ont pas répondu à la question.

- A quand remonte votre dernier bilan thyroïdien ?

Pour 35 patients (soit 74%), le dernier bilan biologique datait d'il y a moins de 6 mois. Pour 6 patients, il datait d'il y a moins de 1 an mais plus de 6 mois. Un patient n'avait plus fait de bilan depuis plus de 1 an. 5 patients n'ont pas répondu à la question.

- Pensez-vous que vous auriez pu être diagnostiqué plus tôt ?

30 patients (soit 64%) ont répondu non à cette question. Mais il y a 14 patients qui pensent qu'ils auraient pu être diagnostiqués plus tôt. 3 patients n'ont pas répondu à la question.

- Connaissez-vous les modalités de prise de votre traitement ?

Sur les 47 patients interrogés, seulement 1 patient a déclaré ne pas connaître les modalités de prise de son traitement.

Les patients ayant répondu connaître les modalités de prise devaient alors préciser lesquelles. Sur les 46 patients, 17 (soit 37%) ne les ont pas bien complétés. Tous étaient sous Levothyrox®, ils ont bien précisé devoir prendre leur traitement le matin, mais n'ont pas coché la case « à jeun ».

Ainsi, sur les 47 patients, 18 (soit 38%) ne connaissaient pas ou pas bien les modalités de prise.

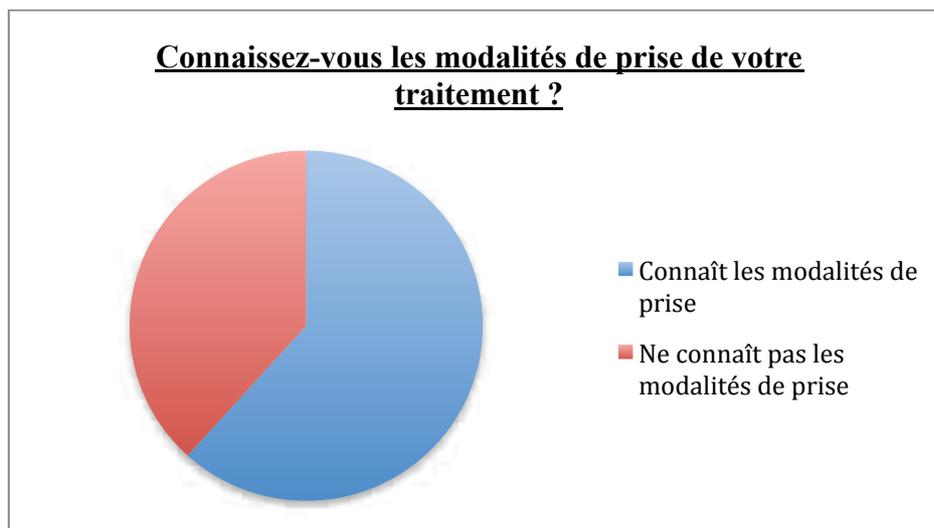


Figure 18 : Graphique représentant la proportion de patients connaissant les modalités de prise (n=47)

- Connaissez-vous les effets indésirables de ce traitement ?

Sur les 47 patients, 1 n'a pas répondu à la question, 15 (33%) ont répondu connaître les effets indésirables contre 31 (67%) ayant répondu ne pas les connaître.

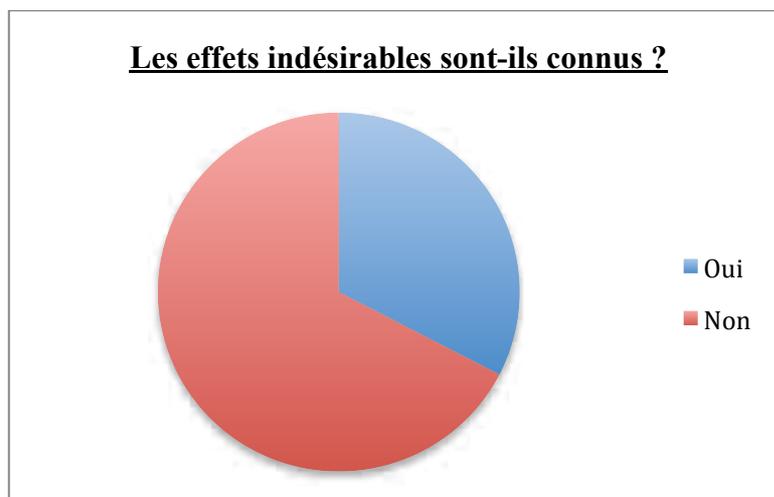


Figure 19: Graphique représentant la proportion de patients connaissant les effets indésirables (n=46)

- Connaissez-vous les médicaments pouvant interagir avec votre traitement pour la thyroïde ?

Sur les 47 patients, 1 n'a pas répondu à la question, 12 (26%) ont répondu connaître les interactions médicamenteuses contre 34 (74%) ayant répondu ne pas les connaître.

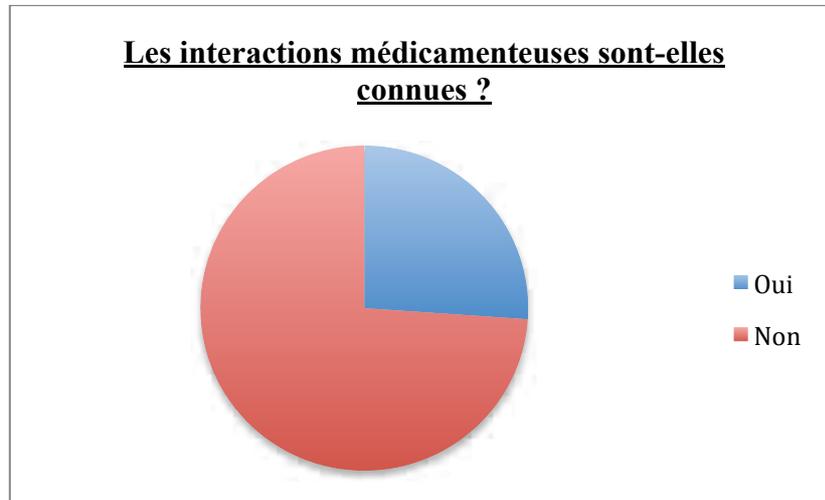


Figure 20 : Graphique représentant la proportion de patients connaissant les interactions médicamenteuses (n=46)

- Connaissez-vous les aliments pouvant interagir avec votre traitement pour la thyroïde ?

Sur les 47 patients, 1 n'a pas répondu à la question, 9 (20%) ont répondu connaître les interactions avec les aliments contre 37 (80%) ayant répondu ne pas les connaître.

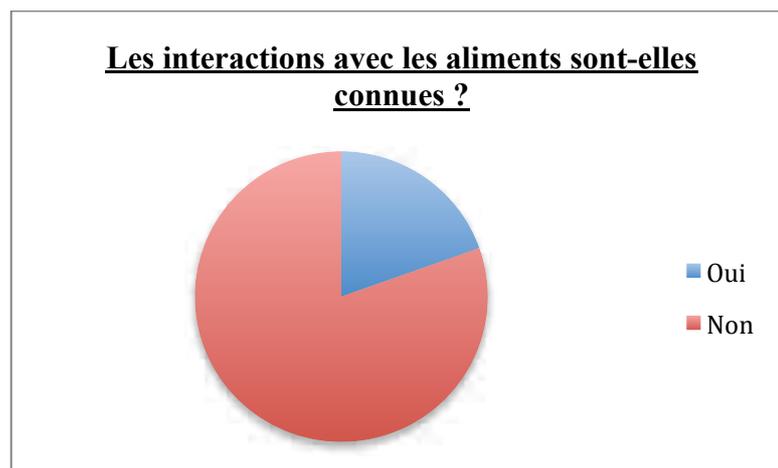


Figure 21 : Graphique représentant la proportion de patients connaissant les interactions alimentaires (n=46)

- Pensez-vous que le pharmacien ait un rôle à jouer dans la prise en charge des pathologies thyroïdiennes ?

Sur les 47 patients, 1 n'a pas répondu à la question, 15 (33%) ont répondu non à cette question contre 31 (67%) ayant répondu oui. La plupart ont précisé que le médecin semblait être le professionnel de santé le mieux à même de jouer ce rôle.



Figure 22 : Graphique représentant la proportion de patients qui pensent que le pharmacien a un rôle à jouer (n=46)

- En conclusion

Le panel de patients interrogés était majoritairement féminin, presque la moitié avait plus de 60 ans, et la majorité avait plus de 40 ans. Cela concorde avec les données épidémiologiques.

Les patients souffraient pour la plupart d'hypothyroïdie. Beaucoup ne connaissaient pas l'étiologie précise de leur maladie. 79% des patients souffraient de différents symptômes avant d'être diagnostiqués. Le diagnostic a été en majorité posé par le médecin généraliste.

La majorité des patients ayant répondu à ce questionnaire ne connaissait ni les effets indésirables, ni les interactions médicamenteuses ni les interactions avec les aliments. Pourtant, 90% des patients avaient été diagnostiqués depuis plus de 5 ans. 38% ne connaissait pas bien les modalités de prise (ces personnes ne savaient pas qu'il fallait prendre le traitement à jeun). 67% des patients ont conclu que le pharmacien avait un rôle à jouer dans la prise en charge des pathologies thyroïdiennes. Les 33% des patients ayant répondu non à cette question ont précisé penser que c'était le rôle du médecin généraliste uniquement.

Néanmoins, la France souffre aujourd'hui d'un vrai problème de déserts médicaux. Le nombre de médecins chute fortement d'année en année et près de 8 millions de français n'ont pas de praticiens à proximité. (45) Les médecins n'ont malheureusement plus autant de temps à consacrer à chaque patient qu'il y a quelques années. C'est là tout l'enjeu du pharmacien d'officine qui est un professionnel de santé de proximité. Il faut prendre le temps de poser les bonnes questions au patient, s'assurer qu'il connaisse bien sa maladie, son traitement, pour assurer la meilleure observance possible ainsi que le meilleur suivi de la maladie.

Conclusion

Comme nous avons pu le voir, la thyroïde contrôle de nombreuses fonctions de l'organisme. Les troubles de la thyroïde sont fréquents et au vu du rôle de cette glande, les symptômes peuvent être variés ; les traitements quant à eux sont connus et utilisés depuis déjà plusieurs décennies.

Néanmoins, via le questionnaire remis aux patients, nous avons pu voir que beaucoup ne connaissaient pas les informations essentielles concernant leur traitement, que ce soit les modalités de prise ou toutes les interactions existantes. C'est là que se situe pourtant notre premier rôle en tant que pharmacien d'officine, fournir tous les conseils nécessaires pour permettre le bon déroulement du traitement et une observance optimale. L'affaire du Levothyrox® est également un bon exemple du manque d'informations données aux patients.

J'ai donc décidé de faire des fiches récapitulatives destinées aux pharmaciens d'officine sur l'hypothyroïdie (Annexe 2) et l'hyperthyroïdie (Annexe 3) et des fiches récapitulatives destinées aux patients sur l'hypothyroïdie (Annexe 4) et l'hyperthyroïdie (Annexe 5).

Nous avons pu voir que la mise sur le marché d'autotests visant à dépister une éventuelle hypothyroïdie a été un échec.

Alors que les tests glycémiques, puis plus récemment les tests antigéniques et les TROD-angine sont devenus courants dans le dépistage des pathologies concernées, on peut se demander pourquoi ça ne pourrait pas être de même pour l'hypothyroïdie.

Des tests plus fiables, mais surtout, une meilleure connaissance de cette pathologie chez le pharmacien d'officine pour orienter au mieux le patient permettraient sûrement d'ouvrir la voie à ce type de dépistage.

ANNEXE 1 : Questionnaire distribué aux patients

VOUS ET VOTRE PATHOLOGIE THYROÏDIENNE

Date : /

Vous êtes :

- Un homme Une femme

Votre âge :

- 0-19 ans 20-39 ans 40-59 ans
 60-74 ans 75 ans et plus

Y'a-t-il des antécédents de pathologies thyroïdienne dans votre famille ?

- Oui Non

Vous souffrez d'une :

- Hypothyroïdie Hyperthyroïdie

Quel est le nom de votre maladie ?

- Maladie de Basedow
 Thyroïdite chronique d'Haschimoto
 Maladie de De Quervain
 Nodules thyroïdiens
 Cancer de la glande thyroïdienne
 Thyroïdite post-partum
 Je ne sais pas
 Autre :

Quand a été posé votre diagnostic ?

Il y a : jour(s) / mois / an(s)

Qui a établi le diagnostic ?

- Votre médecin généraliste
 Un spécialiste en endocrinologie, diabétologie
 Un spécialiste ORL
 Autre :

Quels étaient vos symptômes ?

- Fatigue Troubles de l'humeur
 Crampes musculaires, fourmillements Rythme cardiaque anormal
 Prise/perte de poids Troubles du transit
 Modification de la température corporelle Aucun
 Autre :

Quel traitement prenez-vous actuellement et à quelle posologie?

- Bisdene® (posologie : fois / jour)

ANNEXE 2 : Fiche hypothyroïdie destinée aux pharmaciens d'officine

L'HYPOTHYROÏDIE

DEFINITION : Diminution ou absence de production d'hormones thyroïdiennes (T3, T4). Touche surtout les femmes. Age moyen de survenue : 60 ans.

Hypothyroïdies périphériques : anomalie de la glande

Hypothyroïdies centrales : défaut de sécrétion ou d'activité de la TSH (hormone qui stimule la synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes) par l'axe hypothalamo-hypophysaire.

SYMPTÔMES : fatigue, peau sèche, crampes, bradycardie, constipation, prise de poids.

ETIOLOGIES :

Hypothyroïdie auto-immune (maladie de Hashimoto)

Hypothyroïdie d'origine iatrogène (⚠ Amiodarone)

Hypothyroïdie liée à la carence iodée

Thyroidite de De Quervain (origine virale)

Thyroidite de Riedel

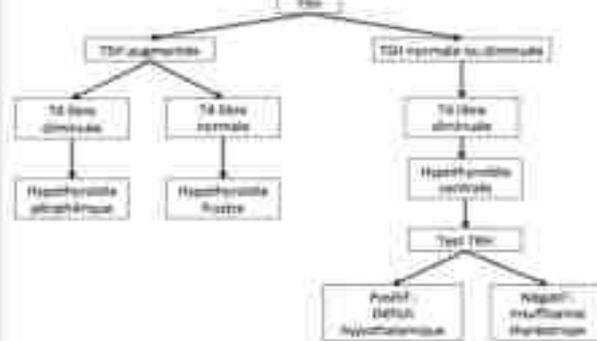
Thyroidite aiguë infectieuse

Hypothyroïdie spontanée non auto-immune

Hypothyroïdie d'origine centrale

Hypothyroïdie congénitale

DIAGNOSTIC :



STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES ET TRAITEMENTS :

Thyroidite de Quervain	Thyroidite de Hashimoto Hypothyroïdie auto-immune	Hypothyroïdie
AINS ou corticothérapie pendant 4 à 6 semaines	Hormone thyroïdienne pendant phase d'hypothyroïdie	Hormone thyroïdienne

MOLÉCULES	MÉDICAMENTS	SURVEILLANCE	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	
Levothyroxine (T4 libre)	Levothyrox Euthyrox Thyrofix L-thyroxine Tcaps Tsoludose	Dosage TSH : Si TSH augmentée : sous dosage Si TSH diminuée : sur dosage	Inducteurs enzymatiques : (<i>carbamazepine, fosphenytoïne, phénytoïne, phenobarbital, rifampicine, rifabutine, griseofulvine, ritonavir</i>)	Hypothyroïdie clinique
			Antidiabétique oraux	Hyperglycémie
Sels de calcium et de fer, résines chélatrices, antiacides, adsorbants	Diminution efficacité hormones thyroïde			
Chloroquine, proguanil, sertraline	hypothyroïdie clinique			
Dérivés coumariniques	Augmentation effet anticoagulant			
Estrogènes	hypothyroïdie clinique			
T4 libre + T3 libre	Euthyral	Salicylés, furosémide, phénytoïne	surdosage hormones thyroïde	
		Imatinib, Sunitinib	Diminution efficacité hormones thyroïde	
		Orlistat	Diminution efficacité hormones thyroïde	

CONSEILS DIETETIQUES :

Alimentation équilibrée : ne pas manger trop sucré, réduire les féculents et céréales raffinés, consommer des fibres, apporter maximum de vitamines et minéraux :

MAGNESIUM	420mg/j	chocolat noir, épinards, choux, bananes, yaourts, noix
VITAMINE D	Vitamine D2	céréales, champignons, levure
	Vitamine D3	Poisson gras, lait et via les UV et la peau
VITAMINE B12		abats, viandes, poisson gras, lait
VITAMINE E	9 à 10 mg/jour	Huiles végétales huile de foie de morue, fruits à coque
IODE	50 µg chez moins de 1 an 90 µg entre 1 et 6 ans 120 µg entre 7 et 12 ans 150 µg chez plus de 13 ans	Sels de cuisine iodés, poissons, fruits de mer, algues, jaune d'œuf, lait, fèves, noix, bananes, avocats
SELENIUM	55 µg/j chez plus 14 ans 60 à 70 µg/j chez femmes enceintes et allaitantes.	abats, bœuf, dinde, porc, noix du Brésil, choux, brocoli, champignons, tomates, céréales complètes
ZINC	11 mg/j chez hommes et femmes enceintes 8 mg/j chez femmes	Huitres, poissons, foie, bœuf, cacao en poudre, certains fromages (cheddar, mozzarella)
MANGANESE	2 à 5 mg/j	Abats, légumineuses
TYROSINE		Viandes, poissons, Œuf, lait



Soja : réduit absorption levothyroxine

CONSEILS ASSOCIES :

Rappeler :

- les modalités de prise du traitement : **le matin à jeun**
- Les symptômes d'hypothyroïdie
- L'importance d'un suivi biologique : dosage TSH tous les 6 mois à 1 an **OU** 6 à 8 semaines après une initiation ou un changement de traitement

Rechercher :

- Les interactions médicamenteuses
- L'apparition d'éventuels symptômes de sous- ou surdosage

S'assurer :

- De la bonne observance du traitement

Traiter les éventuels symptômes



Compléments alimentaires à base de Biotine :

Ils interfèrent avec les analyses biologiques de la fonction thyroïdienne

ANNEXE 3 : Fiche hyperthyroïdie destinée aux pharmaciens d'officine

L'HYPERTHYROÏDIE

DEFINITION : Augmentation de la concentration sanguine d'hormones thyroïdiennes libres (T3, T4) provoquant une baisse de la TSH (hormone qui stimule la synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes).

SYMPTÔMES : goitre, nervosité, tachycardie, troubles du sommeil, de la concentration, règles irrégulières chez les femmes, impuissance chez les hommes, peau moite et chaude, perte de poids, transit accéléré

ETIOLOGIES :

Nodule (hypertrophie locale de la glande)
 Goitre (hyperplasie homogène)
 Maladie de Basedow (maladie auto-immune avec anticorps antithyroïdien ARTSH)
 Cancers
 Grossesse

DIAGNOSTIC :

- Examen biologique (dosage TSH)
 Si TSH basse et T4 libre élevée : → hyperthyroïdie franche → anomalie de la glande
 Si TSH basse et T4 libre normale et T3 libre élevée → hyperthyroïdie à T3
 Si TSH basse et T4 libre normale et T3 libre normale → hyperthyroïdie frustrée
- Examen immunologique
- Echographie

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES ET TRAITEMENTS :

	MOLÉCULES	MÉDICAMENTS	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	
Anti-thyroïdiens de synthèse	Carbimazole	Néomercazole	Anticoagulant anti vitamine K (AVK)	Augmentation effet anti-coagulant
			Théophylline	Taux sérique théophylline augmente
			Erythromycine	Augmentation clairance theophylline
			Béta-bloquants	Modification clairance Béta-bloquants
			Iode radioactif	
	Benzyl-thiouracile	Basdene	Sulfamides hypoglycémiant Iode Hysantoïne	hypothyroïdie clinique

Autres : Iode stable (Lugol 5%) – Iode radioactif (Iode 131) – Glucocorticoïdes – Sels de lithium – Perchlorate de potassium

Maladie de Basedow	Antithyroïdien de synthèse +/- Béta-bloquant +/- Benzodiazépine	Iode radioactif Thyroïdectomie totale
Nodule Goitre Cancers		Iode radioactif Thyroïdectomie partielle ou totale

CONSEILS DIETETIQUES :

Alimentation équilibrée : ne pas manger trop sucré, réduire les féculents et céréales raffinés, réduire les aliments riches en fibres, éviter le café et l'alcool, apporter un maximum de vitamines et minéraux :

MAGNESIUM	420mg/j	chocolat noir, épinards, choux, bananes, yaourts, noix
VITAMINE D	Vitamine D2	céréales, champignons, levure
	Vitamine D3	Poisson gras, lait et via les UV et la peau
VITAMINE B12		abats, viandes, poisson gras, lait
VITAMINE E	9 à 10 mg/jour	Huiles végétales huile de foie de morue, fruits à coque
IODE	50 µg chez moins de 1 an 90 µg entre 1 et 6 ans 120 µg entre 7 et 12 ans 150 µg chez plus de 13 ans	Sels de cuisine iodés, poissons, fruits de mer, algues, jaune d'œuf, lait, fèves, noix, bananes, avocats
SELENIUM	55 µg/j chez plus 14 ans 60 à 70 µg/j chez femmes enceintes et allaitantes.	abats, bœuf, dinde, porc, noix du Brésil, choux, brocoli, champignons, tomates, céréales complètes
ZINC	11 mg/j chez hommes et femmes enceintes 8 mg/j chez femmes	Huitres, poissons, foie, bœuf, cacao en poudre, certains fromages (cheddar, mozzarella)
MANGANESE	2 à 5 mg/j	Abats, légumineuses
TYROSINE		Viandes, poissons, Œuf, lait



Aliments « goitrogènes » : choux, rutabaga, raifort, manioc

CONSEILS ASSOCIES :

Rappeler :

- les modalités de prise du traitement
- Les symptômes d'hyperthyroïdie
- L'importance d'un suivi biologique : dosage TSH tous les 6 mois à 1 an OU 6 à 8 semaines après une initiation ou un changement de traitement

Rechercher :

- Les interactions médicamenteuses
- L'apparition d'éventuels symptômes de sous- ou surdosage

S'assurer :

- De la bonne observance du traitement

Traiter les éventuels symptômes

Conseiller :

- Bien s'hydrater
- Se reposer et se relaxer



Compléments alimentaires à base de Biotine :

Ils interfèrent avec les analyses biologiques de la fonction thyroïdienne

**Vous prenez un traitement à base d'hormones thyroïdiennes ?
QUELQUES RAPPELS**

DÉFINITION HYPOTHYROÏDIE : Augmentation de la concentration sanguine d'hormones thyroïdiennes libres (T3, T4) .

SYMPTÔMES : fatigue, peau sèche, crampes, troubles du rythme cardiaque, constipation, prise de poids.

- Votre traitement se prend le **matin à jeun**.
- Il est **indispensable** de prendre tous les jours votre traitement et de ne jamais l'arrêter
- En cas d'initiation ou changement de traitement : faire un dosage de la TSH 6 à 8 semaines après
- **Faire un suivi biologique tous les 6 mois à 1 an**
- Soyez à l'écoute de votre corps pour déceler tout éventuel symptôme de sous ou surdosage :

Sous dosage :

- Fatigue
- Peau sèche
- Crampes,
- Constipation
- Prise de poids

Surdosage :

- Nervosité
- Troubles du sommeil
- Troubles de la concentration
- perte de poids
- diarrhées



Evitez le soja : il diminue l'efficacité de votre médicament

MAGNESIUM	chocolat noir, épinards, choux, bananes, yaourts, noix
VIATMINE D	céréales, champignons, levure Poisson gras, lait et via les UV et la peau
VITAMINE B12	abats, viandes, poisson gras, lait
VITAMINE E	Huiles végétales huile de foie de morue, fruits à coque
IODE	Sels de cuisine iodés, poissons, fruits de mer, algues, jaune d'œuf, lait, fèves, noix, bananes, avocats
SELENIUM	abats, bœuf, dinde, porc, noix du brésil, choux, brocoli, champignons, tomates, céréales complètes
ZINC	Huitres, poissons, foie, bœuf, cacao en poudre, certains fromages (cheddar, mozzarella)
MANGANESE	Abats, légumineuses
TYROSINE	Viandes, poissons, Œuf, lait

CONSEILS DIETETIQUES :

- Ne pas manger trop sucré
- Réduire les féculents et céréales raffinés
- Consommer des fibres
- Apporter maximum de vitamines et minéraux

Vous prenez un traitement pour traiter une hyperthyroïdie ? QUELQUES RAPPELS

DÉFINITION HYPERTHYROÏDIE : Diminution ou absence de production d'hormones thyroïdiens (T3, T4).

SYMPTÔMES : goitre, nervosité, trouble du rythme cardiaque, troubles du sommeil, de la concentration, peau moite et chaude, perte de poids, transit accéléré

- Votre traitement se prend le **matin à jeun**.
- Il est **indispensable** de prendre tous les jours votre traitement et de ne jamais l'arrêter
- En cas d'initiation ou changement de traitement : faire un dosage de la TSH 6 à 8 semaines après
- **Faire un suivi biologique tous les 6 mois à 1 an**
- Soyez à l'écoute de votre corps pour déceler tout éventuel symptôme de sous ou surdosage :

Sur dosage :

- *Fatigue*
- *Peau sèche*
- *Crampes,*
- *Constipation*
- *Prise de poids*

Sous dosage :

- *Nervosité*
- *Troubles du sommeil*
- *Troubles de la concentration*
- *perte de poids*
- *diarrhées*

CONSEILS DIETETIQUES :

- Ne pas manger trop sucré
- Réduire les féculents et céréales raffinés
- Réduire les aliments riches en fibres
- Eviter le café et l'alcool
- Apporter un maximum de vitamines et minéraux



Evitez les aliments favorisant une hyperthyroïdie : les choux, le rutabaga, le raifort, le manioc

MAGNESIUM	chocolat noir, épinards, choux, bananes, yaourts, noix
VITAMINE D	céréales, champignons, levure Poisson gras, lait et via les UV et la peau
VITAMINE B12	abats, viandes, poisson gras, lait
VITAMINE E	Huiles végétales huile de foie de morue, fruits à coque
IODE	Sels de cuisine iodés, poissons, fruits de mer, algues, jaune d'œuf, lait, fèves, noix, bananes, avocats
SELENIUM	abats, bœuf, dinde, porc, noix du Brésil, choux, brocoli, champignons, tomates, céréales complètes
ZINC	Huitres, poissons, foie, bœuf, cacao en poudre, certains fromages (cheddar, mozzarella)
MANGANESE	Abats, légumineuses
TYROSINE	Viandes, poissons, Œuf, lait

Bibliographie

- (1) Wemeau J. « *Les maladies de la thyroïde* » Elsevier Masson ; 2022
- (2) ANSM « *Etat des lieux de l'utilisation de la levothyroxine en France* », octobre 2013, consulté le 4 septembre 2023. Disponible sur : <https://documents.resip.fr/003981.pdf>
- (3) Tramalloni J « *Imagerie de la thyroïde et des parathyroïdes* », Lavoisier ; 2012
- (4) Leclere J., Orgiazzi J., Rousset B., Schlienger JL. « *La thyroïde : des concepts à la pratique clinique* » 2^{ème} édition Elsevier ; 2001
- (5) Moore K.L., Dalley A.F « *Anatomie médicale : aspects fondamentaux et applications cliniques* » De Boeck Sup ; 2017
- (6) Ganong W., Sanlaville C. « *Physiologie médicale* » 3^{ème} édition De Boeck Sup ; 2012
- (7) Hennen G. « *Endocrinologie* » De Boeck Sup ; 2001
- (8) Cano N. « *Traité de nutrition artificielle de l'adulte* » 3^{ème} édition Springer Editions ; 2010
- (9) Durand G., Beaudeau JL. « *Biochimie médicale : Marqueurs actuels et perspectives* » Lavoisier ; 2011
- (10) Schmidt RF « *Physiologie* » 1^{er} édition De Boeck ; 1999
- (11) Tresallet C., Menegaux F. « *Traité de chirurgie endocrine : thyroïde, parathyroïde, néoplasie* » DOIN ; 2015
- (12) Petit JM., Attmann JJ., Beton JP. « *Endocrinologie, diabétologie* » Elsevier ; 2005
- (13) Dépistage néonatal : questions/réponses sur les maladies dépistées
- (14) VIDAL 2023
- (15) Institut National du Cancer « *Cancers de la thyroïde : les points clés* », mis à jour le 02/06/2022, consulté le 31 août 2023. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-thyroïde/Les-points-clés>
- (16) ANSM, « *Levothyrox (lévothyroxine) : changement de formule et de couleur des boîtes* », publié le 02/03/2017, consulté le 2 février 2019. Disponible sur <https://ansm.sante.fr/actualites/levothyrox-levothyroxine-changement-de-formule-et-de-couleur-des-boites#:~:text=Afin%20de%20garantir%20une%20stabilité,La%20substance%20active%20reste%20identique>
- (17) Merck « *Levothyrox, vrai ? Faux ? Merck répond.* 2 (avril 2023
- (18) Me soigner.fr, « *L'affaire Levothyrox : L'ANSM mise en examen pour tromperie* », 21 décembre 2022 consulté le 30 août 2023. Disponible sur : <https://www.mesoigner.fr/actualites/1765-laffaire-levothyrox-lansm-mise-en-examen-pour-tromperie>

- (19) Sylvie Robache, « *Pétition contre le nouveau Levothyrox dangereux pour les patients !* », consulté le 11 juin 2023. Disponible sur : <https://www.mesopinions.com/petition/sante/contre-nouveau-levothyrox-dangereux-patients/31185>
- (20) Charlotte Murat, « *Levothyrox: «Ce n'est pas possible de vivre avec de tels effets secondaires»* », consulté le 30 août 2023. Disponible sur : <https://www.20minutes.fr/sante/2121135-20170824-levothyrox-possible-vivre-tels-effets-secondaires>
- (21) Santé.gouv.fr « *Communiqué de presse Comité de suivi des médicaments à base de levothyroxine* », 02/05/2018, consulté le 2 février 2019. Disponible sur : https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/cp_dgs_levothyrox_2_mai_2018.pdf
- (22) ANSM « *L'ANSM publie les résultats des enquêtes nationales de pharmacovigilance sur les spécialités à base de lévothyroxine – Communiqué* » 06/07/2018, mis à jour le 15/01/2021, consulté le 17 février 2019 et le 30 août 2023. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-les-resultats-des-enquetes-nationales-de-pharmacovigilance-sur-les-specialites-a-base-de-levothyroxine-communique>
- (23) ANSM « *Levothyrox et médicaments à base de lévothyroxine : Rapport final de l'étude de pharmaco-épidémiologie à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS)* », 13/06/2019, consulté le 18 janvier 2023. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/levothyrox-et-medicaments-a-base-de-levothyroxine-rapport-final-de-letude-de-pharmaco-epidemiologie-a-partir-des-donnees-du-systeme-national-des-donnees-de-sante-snds>
- (24) Ministère de la santé et de la prévention « *Arrêt de distribution de Euthyrox : Document d'accompagnement à la substitution du traitement à base de levothyroxine Fiche pratique à l'attention des patients et des professionnels de santé* », Mars 2023
- (25) Gauthier Y. « *Euthyrox : on joue les prolongations* », le 05/09/2023, consulté le 05 septembre 2023. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/euthyrox-on-joue-les-prolongations.html>
- (26) Elodie Auffray « *Apports micro-nutritionnels et troubles de la thyroïde, cas particulier de l'hypothyroïdie* », Mémoire de diplôme universitaire en micro-nutrition, Université de Strasbourg, Faculté de Pharmacie, 2018
- (27) Tissandié E, Guéguen Y, Lobaccaro JM, J. Aigueperse, Souidi M, « *Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées* », Médecine/Sciences 2006 ; 22 : 1095-100
- (28) ANSES « *Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux* » 23/04/2021, consulté le 05 septembre 2023. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/les-references-nutritionnelles-en-vitamines-et-mineraux>
- (29) VIDAL « *Complément alimentaire : iode* », consulté le 05/09/2023. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/iode.html#:~:text=Les%20apports%20nutritionnels%20conseill%C3%A9s%20son,t,les%20adolescents%20et%20les%20adultes>
- (30) AFSSA (Agence française de sécurité sanitaire des aliments) « *Évaluation de l'impact*

nutritionnel de l'introduction de composés iodés dans les produits agroalimentaires », consulté le 04/09/2023. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-RA-impactiode.pdf>

- (31) Zimmermann MB1, Köhrle J. « *L'impact des carences en fer et en sélénium sur le métabolisme de l'iode et de la thyroïde: biochimie et pertinence pour la santé publique* » Thyroïde. 12 octobre 2002 (10): 867-78.
- (32) VIDAL « *Complément alimentaire : Selenium* », consulté le 05/09/2023. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/selenium.html>
- (33) VIDAL « *Complément alimentaire : Zinc* », consulté le 05/09/2023. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/zinc.html>
- (34) VIDAL « *Complément alimentaire : Manganèse* », consulté le 05/09/2023. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/manganese.html>
- (35) Mori K, Nakagawa Y, Ozaki H. « *Le microbiote intestinal déclenche-t-il la thyroïdite de Hashimoto?* » Discovery Medicine 14 novembre 2012 (78): 321-6.
- (36) Dr Saignalet « *L'alimentation ou la troisième médecine* », 2012
- (37) Pichard C, Raguso C, Genton L, Maisonneuve N, Jetzer J « *Glutamine : médecine et physiopathologie* » 21/11/2001
- (38) Edouard Ambert, « *Hypothyroïdie: Conseil et délivrance à l'officine* », Thèse en pharmacie, Université Joseph Fourier, faculté de pharmacie de Grenoble, 2010
- (39) ANSM, « *Interférence de la biotine avec les analyses de laboratoire de la fonction thyroïdienne* », 13/03/2023, consulté le 6 juin 2023. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/interference-de-la-biotine-avec-les-analyses-de-laboratoire-de-la-fonction-thyroïdienne>
- (40) Autorité de sûreté nucléaire, « *La distribution d'iode* », consulté le 31 août 2023. Disponible sur : <https://www.asn.fr/l-asn-informe/situations-d-urgence/la-distribution-d-iode#:~:text=En%20France%2C%20le%20gouvernement%20a,a%20lieu%20en%202019%2D2020>
- (41) Ordre national des Pharmaciens, « *Campagne de distribution d'iode* », 19/10/2022, consulté le 31 août 2023. Disponible sur : <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-foires-aux-questions/campagne-de-distribution-d-iode>
- (42) David Paitraud, « *Menace nucléaire en Ukraine : que répondre aux Français qui demandent de l'iode ?* », 08/03/2022, consulté le 31 août 2023. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/28841-menace-nucleaire-en-ukraine-que-repondre-aux-francais-qui-demandent-de-l-iode.html>
- (43) Académie nationale de Pharmacie « *Autotests-TROD, rôle du pharmacien d'officine* », décembre 2017
- (44) Guillaume Teboul « *Études des connaissances et de la place des autotests thyroïde dans notre parcours de soin actuel* » Sciences pharmaceutiques. 2020.

(45) Del Bano JP. « *Désertes médicaux : état des lieux et solutions* », 05/11/2020, consulté le 19 juin 2023. Disponible sur : <https://www.le-guide-sante.org/actualites/sante-publique/deserts-medicaux-etat-des-lieux-solutions>



FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : BREITENBUCHER **Prénom** : Judith **Née le** 11/12/1987 **à** Schiltigheim

Le rôle du Pharmacien d'officine dans la prise en charge et l'aide au diagnostic des pathologies thyroïdiennes

La thyroïde est une glande endocrinienne qui synthétise les hormones thyroïdiennes (HT) responsables du métabolisme de base. L'hyperthyroïdie correspond à une augmentation de la synthèse d'HT et l'hypothyroïdie à une diminution ou absence de synthèse d'HT. En 2017, le changement de formule du Levothyrox® (traitement de choix de l'hypothyroïdie) fait grand bruit suite aux nombreux signalements d'effets indésirables. Or, le pharmacien d'officine doit s'assurer du bon déroulement du traitement et pouvoir répondre aux interrogations du patient. Cette thèse répertorie les conseils essentiels à donner (hygiéno-diététiques et associés) et rappelle les interactions médicamenteuses. Un questionnaire distribué à des patients déjà sous traitement permettra également de mettre en évidence les attentes du patient et l'on s'interrogera sur la place du pharmacien d'officine dans le dépistage des pathologies thyroïdiennes.

The thyroid is an endocrine gland that produces thyroid hormones (TH) to regulate all the functions of the organism. Hyperthyroidism is an increase in HT production and hypothyroidism a reduction or absence of HT production. In 2017, the composition of Levothyrox® (treatment of choice for hypothyroidism) is changed and a scandal began following numerous reports of unpleasant side effects. The pharmacist is responsible of the treatment adherence and must be able to answer the patient's questions. This work lists the essential advice to give (hygiene-dietary and associated) and recalls drug interactions. A questionnaire for patients already under treatment will also highlight the patient's expectations and we will question the role of the pharmacist in the detection of thyroid pathologies.