

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE BATNA 2

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE DES ORGANISMES

Thèse en vue de l'obtention du diplôme de

Doctorat 3<sup>ème</sup> cycle

**Filière :** Sciences Biologiques

**Option :** Biotechnologie des Molécules Bioactives et Pathologies Moléculaires

**Thème**

*Etude biologique de la dysthyroïdie dans l'Est Algérien*

**Présenté par :** Mr HAMLAOUI Mohamed Larbi

Directeur de thèse :	Pr. AYACHI Ammar	Université Batna 1
<b>Membres de Jury:</b>		
Présidente :	Pr. HAMBABA Leila	Université Batna 2
Examineur :	Pr. LAROUI Salah	Université Batna 2
Examineur :	MCA. LOUCIF Lotfi	Université Batna 2
Co directeur de thèse :	Dr. GOURI Adel	Université Badji Mokhtar
Membre invité:	Pr. HOUHAMDI Moussa	Université 08 Mai 1945

**Année universitaire 2018 - 2019**



## *Merci Dieu*

*A l'issue de la rédaction de cette recherche, je suis convaincu que la thèse est loin d'être un travail solitaire. En effet, je n'aurais jamais pu réaliser ce travail doctoral sans le soutien d'un grand nombre de personnes dont la générosité, la bonne humeur et l'intérêt manifestés à l'égard de ma recherche m'ont permis de progresser dans cette phase délicate de « l'apprenti chercheur ».*

*Au terme de ce travail, Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et présenter mes vifs remerciements à Madame Leïla HAMBABA, Professeur à l'université de Batna 2, d'avoir accepté de présider le jury.*

*A Monsieur Ammar AYACHI, professeur à l'université de Batna 1, mon directeur de thèse ; vous m'avez honoré par votre confiance en me confiant cet excellent sujet de travail. Les conseils fructueux que vous m'avez prodigués ont été très précieux, je vous en remercie. Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter mon grand estime et profond respect.*

*Je suis particulièrement reconnaissant à Monsieur Salah LAROUI professeur à l'université de Batna 2, d'avoir accepté de juger ce travail.*

*Je remercie aussi Monsieur Lotfi LOUCIF (MCA), à l'université de Batna 2, d'avoir accepté de juger ce travail.*

*A monsieur Adel GOURI, Docteur à l'université Badji Mokhtar, mon co directeur de thèse, qui a été l'un des premiers à m'encourager et m'a ouvert les yeux sur le monde des analyses médicales et qui a consacré une bonne partie de son temps à effectuer le traitement statistique de mes données. Je vous suis très reconnaissant et Je vous en remercie vivement.*

*Ma profonde gratitude et mon respect vont particulièrement à Madame A. DEKAKEN, médecin spécialiste en médecine interne à l'établissement public hospitalier EL HAKIM OKBI de la wilaya de Guelma, pour son aide précieuse malgré ses multiples préoccupations.*

*Ma gratitude va aussi au personnel du laboratoire d'analyses médicales de l'établissement public hospitalier IBN ZOHR de la Wilaya de Guelma, particulièrement M. Abd Azziz CHIAKHA qui m'a été de très grande aide.*

*Enfin, je remercie ma chère épouse pour son soutien quotidien indéfectible et son enthousiasme contagieux à l'égard de mes travaux comme de la vie en général. Notre couple a grandi en même temps que mon projet scientifique, le premier servant de socle solide à l'épanouissement du second.*

*Ces remerciements ne peuvent s'achever, sans une pensée pour mes premiers fans : mes parents. Leur présence et leurs encouragements sont pour moi les piliers fondateurs de ce que je suis et de ce que je fais.*

## *Liste des abréviations*

**ACE** : Antigène carcino-embryonnaire.

**ALT** : Alanine- aminotransférase.

**ARTSH** : anticorps antirécepteur de la thyrotropine.

**AST** : Aspartate-aminotransférase.

**ATCDF** : Antécédent familiaux.

**ATCDP** : Antécédent personnels.

**ATG** : Anticorps antithyroglobuline.

**ATPO** : Anticorps antithyroperoxydase.

**ATS** : Antithyroïdien de synthèse.

**BD** : Bilirubine directe.

**BT** : Bilirubine totale.

**CCMH** : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.

**CE** : Cholestérol estérase.

**CMT** : Cancer médullaire de la thyroïde.

**CO** : Cholestérol oxydase.

**CPC** : Crésol phtaléine complexon.

**CPK** : Créatine-phosphokinase.

**Créat** : Créatinine.

**CT** : Calcitonine.

**D1** : Désiodase de type 1.

**D2** : Désiodase de type 2.

**D3** : Désiodase de type 3.

**DFG** : Débit de filtration glomérulaire.

**DIT** : Di-iodotyrosine.

**DETH** : Dysfonctionnement endocrinien thyroïdien.

**ECG** : Electrocardiogramme.

**EDTA** : Ethylène diamine tétra acétique.

**EEG** : Electroencéphalogramme.

**EGF** : Epidermal growth factor.

**FGF** : Fibroblast growth factor.

**FSH** : Hormone de stimulation folliculaire.

**FT3** : Forme libre de la tri-iodothyronine.

**FT4** : Forme libre de la thyroxine.

**GAG** : Glycosaminoglycane.

**GAJ** : Glycémie à jeun.

**GK** : Glucose kinase.

**GOD** : Glucose oxydase.

**GPO** : Glycérol 3 phosphate oxydase.

**HCG** : Hormone chorionique gonadotrophique.

**HDL** : High density lipoprotein.

**HLA** : Human Leukocyte Antigen.

**HT** : Hormone thyroïdienne.

**HTN** : Hyper tension.

**IGF** : Insulin-like growth factor.

**IgG** : Immunoglobuline de type G.

**LCR** : Liquide céphalorachidien.

**LDH** : Lacticodéshydrogénase.

**LDL** : Low density lipoprotein.

**LH** : Hormone lutéinisante.

**MAP** : Mitogen-activated protein.

**MCT** : Monocarboxylate transporter.

**MIT** : Mono-iodotyrosine.

**NHANES** : National health and nutrition examination survey.

**NIS** : Symporteur sodium iodure.

**OA** : Obésité abdominale.

**OATP** : Organic anion-transporting polypeptide.

**PAL** : Phosphatase alcaline.

**PCM** : Pâleur cutanéomuqueuse.

**PDGF** : Platelet-derived growth factor.

**Pdia** : Pression systolique sanguine.

**P EUTH** : Population euthyroïdienne

**P GN** : Population générale.

**POD** : Peroxydase.

**P sys** : Pression systolique sanguine.

**PTA** : Acide phosphotungstique.

**P TH** : Population thyroïdienne.

**PTU** : Propylthio-uracile.

**PVP** : Poly vinyl pyrrolidone.

**QI** : Quotient intellectuel.

**RET** : Rearranged during transfection.

**RTSH** : Récepteur de la TSH.

**SBP** : Sex binding protein.

**SHBG** : Sex hormon binding globulin.

**T3** : Tri-iodothyronine.

**T4** : Tétrai-iodothyronine ou thyroxine.

**TBG** : Thyroxin binding globulin.

**TCMH** : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine.

**TG** : Thyroglobuline.

**TGF** : Transforming growth factor.

**TNM** : Tumeur, adénopathie, métastase.

**TPO** : Thyroperoxydase.

**TPP** : Thyroïdite du post-partum.

**TR** : Récepteur des hormones thyroïdiennes.

**TRE** : Elément de réponse aux hormones thyroïdiennes.

**TRH** : Thyrotropin releasing hormone.

**TSH** : Thyrotropine ou thyroid stimulating hormone.

**TTF** : Thyroid transcription factor.

**VEGF** : Vascular endothelial growth factor.

**VIP** : Vasoactive intestinal peptide.

**VLDL** : Very low density of lipoprotein.

## *Liste des figures*

<b>Figure</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Figure 01</b>	Anatomie thyroïdienne et rapports vasculaires	04
<b>Figure 02</b>	Organisation folliculaire du parenchyme thyroïdien	05
<b>Figure 03</b>	Représentation schématique des étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes	07
<b>Figure 04</b>	Structure des hormones thyroïdiennes.	08
<b>Figure 05</b>	Auto-analyseur de chimie clinique Erba XL-200	105
<b>Figure 06</b>	Automate d'hormonologie et d'auto-immunité VIDAS	105
<b>Figure 07</b>	Coagulomètre Thrombotimer 2	105
<b>Figure 08</b>	Coulter d'hématologie Abacus	106
<b>Figure 09</b>	Ionogramme EasyLyte	106
<b>Figure 10</b>	Appareil d'échographie (sonde linéaire 7.5 MHz)	107
<b>Figure 11</b>	Centrifugeuse Hettich rototimer 32 A	107
<b>Figure 12</b>	Répartition de la population générale par tranches d'âge	65
<b>Figure 13</b>	Répartition des patients thyroïdiens par tranches d'âge	66
<b>Figure 14</b>	Fréquence de pathologies thyroïdienne endocriniennes par tranche d'âge	66
<b>Figure 15</b>	Répartition des patients thyroïdiens par tranches d'âge en corrélation avec le sexe	67
<b>Figure 16</b>	Répartition de la population générale par sexe	68
<b>Figure 17</b>	Fréquence des différents stades d'IMC chez les deux catégories	69
<b>Figure 18</b>	Comparaison des valeurs normales du tour de taille pour les différents sexes chez les deux groupes	70
<b>Figure 19</b>	Comparaison des valeurs pathologiques du tour de taille pour les différents sexes chez les deux groupes	70
<b>Figure 20</b>	Les symptômes notés chez les patients hypothyroïdiens	71
<b>Figure 21</b>	Les symptômes notés chez les patients hyperthyroïdiens	72
<b>Figure 22</b>	Prévalence des facteurs de co-morbidité	73
<b>Figure 23</b>	Fréquence de goitre dans la population générale	74
<b>Figure 24</b>	Fréquence des nodules dans la population générale	75
<b>Figure 25</b>	Prévalence des goitres associés aux pathologies thyroïdiennes endocriniennes	76

<b>Figure 26</b>	Prévalence des nodules associés aux pathologies thyroïdiennes endocriniennes	76
<b>Figure 27</b>	Fréquence de pathologies thyroïdienne endocriniennes	79
<b>Figure 28</b>	Evaluation des valeurs d'ATPO chez les deux catégories	80
<b>Figure 29</b>	Evaluation des valeurs d'ATG chez les deux catégories	80
<b>Figure 30</b>	Evaluation des valeurs de la glycémie chez les deux catégories	81
<b>Figure 31</b>	Evaluation des valeurs du bilan rénal chez les deux catégories	82
<b>Figure 32</b>	Evaluation des valeurs du bilan hépatique chez les deux catégories	82
<b>Figure 33</b>	Evaluation des valeurs du bilan lipidique chez les deux catégories	83
<b>Figure 34</b>	Evaluation des valeurs de la calcémie chez les deux catégories	84
<b>Figure 35</b>	Evaluation des valeurs du phosphorémie chez les deux catégories	84
<b>Figure 36</b>	Evaluation des valeurs du magnésium chez les deux catégories	85
<b>Figure 37</b>	Evaluation des valeurs de l'uricémie chez les deux catégories	85
<b>Figure 38</b>	Evaluation des valeurs du CPK chez les deux catégories	86
<b>Figure 39</b>	Evaluation des valeurs du LDH chez les deux catégories	86
<b>Figure 40</b>	Evaluation des valeurs de la CRP chez les deux catégories	87
<b>Figure 41</b>	Evaluation des valeurs de la VS chez les deux catégories	88
<b>Figure 42</b>	Evaluation des valeurs du fibrinogène chez les deux catégories	88
<b>Figure 43</b>	Evaluation des valeurs de l'hémoglobine chez les deux catégories	89
<b>Figure 44</b>	Evaluation des valeurs du fer sérique chez les deux catégories	90
<b>Figure 45</b>	Evaluation des valeurs de la ferritine chez les deux catégories	90
<b>Figure 46</b>	Evaluation des valeurs d'ionogramme chez les deux catégories	91
<b>Figure 47</b>	Evaluation des valeurs des protéines totales chez les deux catégories	92
<b>Figure 48</b>	Evaluation des valeurs de l'albumine chez les deux catégories	92

### *Liste des tableaux*

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau 01</b>	Interprétation de l'IMC	48
<b>Tableau 02</b>	Valeurs de références de l'hémogramme	58
<b>Tableau 03</b>	Résultats des données anthropométriques	68
<b>Tableau 04</b>	Caractéristiques de base de la population d'étude	77
<b>Tableau 05</b>	Caractéristiques de base selon l'état de la fonction thyroïdienne	94
<b>Tableau 06</b>	Corrélation des paramètres de la fonction thyroïdienne et des marqueurs cardiométaboliques	95

## *Sommaire*

Introduction.....	1
Chapitre I : Généralités	
1. Anatomie.....	3
1.1. Morphologie.....	3
1.2. Rapports.....	3
1.3. Vascularisation.....	3
2. Histologie.....	5
3. Embryologie.....	5
4. Métabolisme hormonal (physiologie) .....	6
4.1. Biosynthèse hormonale .....	6
4.2. Structure des hormones thyroïdiennes.....	7
4.3. Transport des hormones thyroïdiennes.....	8
4.4. Transport transmembranaire des hormones thyroïdiennes.....	8
4.5. Désiodation des hormones thyroïdiennes.....	9
4.6. Modes d'actions des hormones thyroïdiennes.....	9
4.7. Effets des hormones thyroïdiennes.....	10
4.8. Régulation de la production hormonale .....	11
5. Exploration.....	12
5.1. Clinique .....	12
5.2. Biologie.....	13
5.3. Imagerie.....	15
5.4. Evaluation cytologique.....	16
Chapitre II : les pathologies de la thyroïde	
1. Pathologies endocriniennes.....	17
1.1. Hypothyroïdie.....	17
1.1.1. Epidémiologie.....	17
1.1.2. Manifestations cliniques .....	17
1.1.3. Manifestations biologiques.....	20
1.1.4. Diagnostic positif.....	21
1.1.5. Diagnostic différentiel et situations particulières.....	21
1.1.6. Étiologies de l'hypothyroïdie .....	21
1.1.7. Diagnostic étiologique.....	23
1.1.8. Traitement et surveillance.....	24
1.2. Hyperthyroïdie.....	24
1.2.1. Maladie de Basedow.....	24
1.2.2. Nodule toxique.....	27
1.2.3. Goitres multinodulaires secondairement toxiques.....	28
1.2.4. Hyperthyroïdies d'origine iatrogène.....	28

1.2.5. Thyroïdite subaiguë de De Quervain.....	28
1.2.6. Thyroïdites silencieuses ou indolores.....	29
1.2.7. Thyrotoxicose factice.....	29
1.2.8. Hyperthyroïdies liées à l'hormone chorionique placentaire.....	29
1.2.9. Traitement.....	30
2. Thyroïdite.....	31
2.1. Thyroïdite aiguë infectieuse.....	31
2.2. Thyroïdite subaiguë de De Quervain.....	31
2.3. Thyroïdites lymphocytaires auto-immunes.....	32
2.4. Thyroïdite de Riedel.....	34
3. Goitre.....	34
3.1. Définition.....	34
3.2. Facteurs constitutionnels.....	35
3.3. Symptômes et exploration.....	36
3.4. Traitement et surveillance.....	37
4. Tumeur de la thyroïde.....	38
4.1. Épidémiologie et étiopathogénie des cancers thyroïdiens.....	38
4.2. Facteur de risque.....	39
4.3. Exploration.....	40
4.4. Classification des cancers thyroïdiens.....	40
4.5. Prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés papillaires et folliculaires.....	42
4.6. Prise en charge des cancers anaplasiques.....	43
4.7. Prise en charge des lymphomes thyroïdiens.....	44
4.8. Prise en charge des cancers thyroïdiens médullaires.....	44
4.9. Prise en charge des cancers thyroïdiens de souche folliculaire et des cancers médullaires évolutifs ou en récurrence.....	44

### Chapitre III : Matériel et Méthodes

1. Matériel.....	46
1.1. Population et conception d'étude.....	46
1.2. Equipements et instruments.....	46
2. Méthodologie.....	47
2.1. Paramètres étudiés.....	47
2.1.1. Paramètres anthropométriques.....	47
2.1.2. Facteurs de risque.....	48
2.1.3. Paramètres cliniques / Symptomatologie.....	49
2.1.4. Dosage des paramètres biochimiques.....	49
2.1.5. Bilan thyroïdien.....	59
2.1.6. Mesures et classifications.....	63
2.1.7. L'analyse statistique des données.....	63

## Chapitre IV : Résultats et Discussion

1. Résultats.....	65
1.1. Etude descriptive .....	65
1.1.1. Paramètres socio démographiques.....	65
1.1.2. Paramètres anthropométriques.....	68
1.1.3. Paramètres cliniques.....	71
1.1.4. Facteurs de co-morbidité.....	73
1.1.5. Paramètres radiologiques.....	74
1.1.6. Paramètres biologiques.....	77
1.2. Etude analytique .....	93
2. Discussion.....	96

Conclusion.....	102
-----------------	-----

Annexe.....	104
-------------	-----

Bibliographie

## Introduction

La dysthyroïdie est le mauvais fonctionnement de la glande thyroïde qui se traduit par un trouble de la sécrétion des hormones thyroïdiennes, en plus ou en moins, variable selon le type et l'intensité de l'atteinte, cette pathologie regroupe l'hyperthyroïdie, l'hypothyroïdie, le goitre, les nodules et le cancer [1]. Ces troubles touchent particulièrement les femmes et s'accroissent avec l'âge.

L'enquête de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002), portant sur 4392 individus reflétant la population américaine, a rapporté que 3,7% de la population présentait une hypothyroïdie. Une étude réalisée en 2011 sur la population anglaise a conclu qu'environ 8% des femmes de plus de 50 ans et 8% des hommes de plus de 65 ans souffrent d'une déficience thyroïdienne ainsi la prévalence des dysthyroïdies en Europe est estimée à 3.8% [2].

L'observation au cours des consultations médicales ces dernières années révèle une fréquence élevée de la dysthyroïdie dans la zone de Guelma (zone endémique), les chiffres ne cessent d'augmenter. On a constaté qu'elle existe une composante héréditaire chez un nombre considérable de patients d'où l'intérêt de réaliser des enquêtes familiales.

La thyroïde influe sur le métabolisme basale de l'organisme, des millions de personnes dans le monde souffrent d'une maladie de la thyroïde qui manifeste des troubles cardiovasculaires [3.4.5], voire des problèmes intestinaux ou menstruels et autres, en particulier des ophtalmopathies [6], outre bien que le développement thyroïdien fœtal soit autonome du fonctionnement thyroïdien maternel, l'existence d'une dysthyroïdie chez la mère n'est pas sans effet sur le déroulement de la grossesse [7.8].

La pathologie de la thyroïde peut avoir de graves conséquences sur la qualité de vie, voire des effets dévastateurs si elle est non diagnostiquée ou mal équilibrée en hormone thyroïdienne de substitution lors du traitement.

Par ailleurs, les relations entre la thyroïde et les autres fonctions biologiques telles que la fonction cardiaque, hépatique, surrénale,...etc. Ou le rapport de la dysthyroïdie avec plusieurs syndromes tels que le syndrome de fatigue chronique et le syndrome métabolique ainsi avec d'autres pathologies plus ou moins graves sont généralement négligés. Bien que ces pathologies se rencontrent fréquemment dans la pratique médicale de tous les jours, elles corrompent la vie de millions d'individus.

Ce travail a exploré ce terrain afin d'évaluer la fréquence des bases physiopathologiques des maladies de la thyroïde ainsi d'évaluer le facteur d'hérédité chez les malades de la même famille qui ont une dysthyroïdie enfin l'étude a pour but aussi d'évaluer la prévalence du syndrome métabolique et ses composants chez les personnes avec différents statuts thyroïdiens.

## **1. Anatomie**

### **1.1. Morphologie**

La thyroïde est une glande endocrine impaire et médiane située à la face antérieure du cou, en regard des deuxième et troisième anneaux trachéaux, auxquels elle est rattachée par le ligament de Grüber. Elle comporte deux lobes latéraux réunis ensemble par un isthme d'où naît de manière inconstante le lobe pyramidal (ou lobe de Lalouette) sous forme d'un prolongement supérieur un peu latéralisé à gauche et suivant le tractus thyroïdologique. La forme habituelle de la glande thyroïde est celle d'un H ou d'un papillon. Son poids est d'environ 20 à 30 g. Son volume est sujet à de grandes variations individuelles liées au morphotype, à l'âge, au sexe et à la charge en iode. La consistance de la glande est souple et élastique, sa couleur rougeâtre. [2]

### **1.2. Rapports**

Le corps thyroïde présente une face antérieure convexe vers l'avant recouverte par l'aponévrose cervicale moyenne et les muscles sous-hyoïdiens. La face postérieure concave est appliquée sur les faces antérieures et latérales de la trachée et du larynx. Les extrémités supérieures sont situées en regard du bord postérieur du cartilage thyroïde, les extrémités inférieures se trouvent à quelques centimètres du sternum. Ces rapports sont sujets à variation selon l'implantation haute ou basse de la glande. [2]

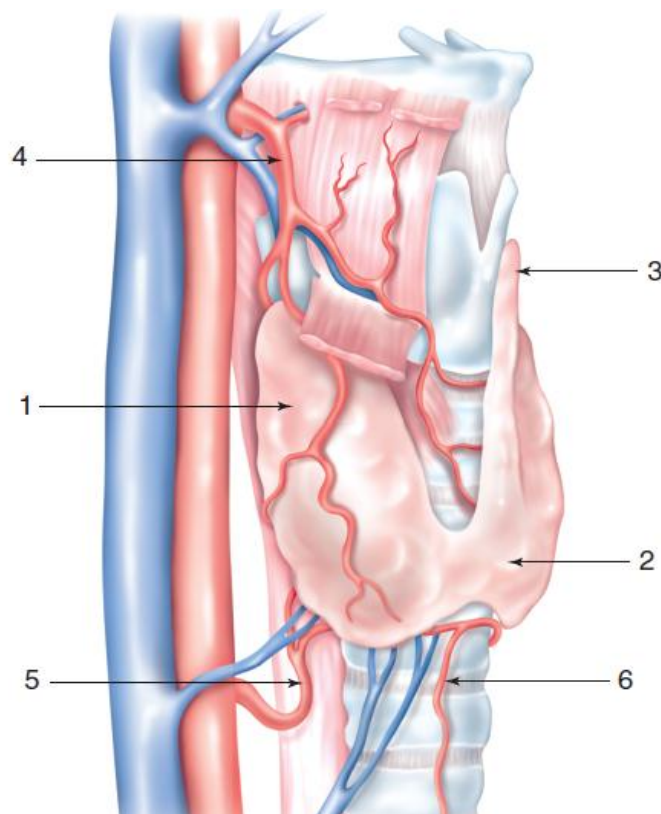
### **1.3. Vascularisation**

#### **1.3.1. Vascularisation artérielle**

Elle est assurée par les artères thyroïdiennes supérieures, moyennes et inférieures. L'artère thyroïdienne supérieure est la plus volumineuse, il s'agit de la première collatérale de la carotide externe. Elle chemine vers le bas pour rejoindre le pôle supérieur du lobe thyroïdien au contact duquel elle se trifurque en branches interne, postérieure et supérieure. La branche interne s'anastomose avec son homologue controlatérale tandis que la branche postérieure s'anastomose avec une branche de l'artère thyroïdienne inférieure ipsilatérale. L'artère thyroïdienne inférieure est une collatérale du tronc bicervicoscapulaire née de l'artère sous-clavière. Elle croise la face postérieure de la carotide primitive puis se divise elle aussi en trois branches au contact du pôle inférieur du lobe latéral.

### 1.3.2. Vascularisation veineuse

Le drainage veineux thyroïdien est essentiellement assuré par la veine jugulaire interne qui reçoit le tronc thyrolinguo-facial dans lequel se déverse la veine thyroïdienne supérieure. Celle-ci suit globalement le même cheminement que l'artère thyroïdienne supérieure. Latéralement au lobe naît la veine thyroïdienne moyenne se jetant elle aussi dans la veine jugulaire interne. Les veines thyroïdiennes inférieures drainent la partie inférieure des lobes et de l'isthme et gagnent le tronc veineux brachio céphalique (Figure 01). [2]



**Figure. 01 :** Anatomie thyroïdienne et rapports vasculaires.

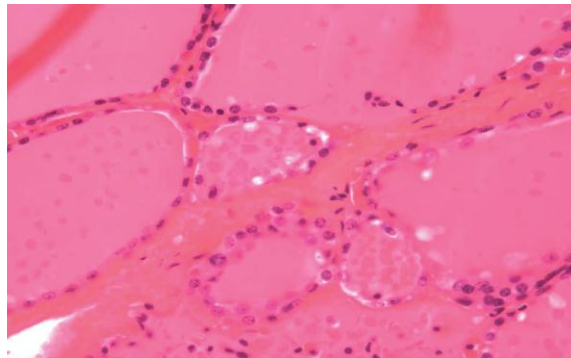
(1) Lobe thyroïdien droit, (2) Isthme, (3) Pyramide de Lalouette (lobe médian), (4) Artère thyroïdienne supérieure, (5) Artère thyroïdienne inférieure, (6) Artère thyroïdienne médiane (de Neubauer). [2]

## 2. Histologie

Deux types cellulaires sont présents dans la glande thyroïde.

Les cellules folliculaires ou thyrocytes sont des cellules polarisées reposant sur une lame basale et s'assemblant en une assise unistratifiée réalisant une formation sphérique : le follicule (ou vésicule), d'environ 200  $\mu\text{m}$  de diamètre (Figure 02). Ces cellules représentent 99 % du contingent cellulaire thyroïdien, assurent la production des hormones thyroïdiennes et de la thyroglobuline. Le pôle apical des thyrocytes projette des microvillosités dans la lumière du follicule qui contient le colloïde, substance amorphe et jaunâtre, lieu de stockage et de synthèse des hormones thyroïdiennes. Celles-ci peuvent ensuite être déversées dans la circulation sanguine via le pôle basolatéral, lui-même en contact avec les capillaires. Les faces latérales des cellules folliculaires adjacentes sont réunies entre elles par des complexes de jonction.

Les cellules para folliculaires ou cellules C produisent la calcitonine et représentent moins de 1 % du parenchyme thyroïdien. Elles sont en contact avec la lame basale du follicule, d'où leur appellation de cellules parafolliculaires. Elles sont reconnaissables en microscopie électronique à leurs grains de sécrétion contenant la calcitonine libérée par exocytose. [2]



**Figure. 02** : Organisation folliculaire du parenchyme thyroïdien. [2]

## 3. Embryologie

L'ébauche médiane de la glande thyroïde apparaît au cours de la 3<sup>ème</sup> semaine de développement embryonnaire, et correspond à un épaississement endodermique du plancher du pharynx embryonnaire. De cet épaississement se forme une invagination qui, sous l'effet de l'allongement du cou, subit une migration caudale selon le trajet représenté par le tractus thyroglosse. Poursuivant sa migration, l'ébauche thyroïdienne médiane augmente de volume,

acquiert une forme bilobée et prend sa place définitive à la partie antérieure de l'axe laryngotrachéal. À ses lobes viennent s'appendre, lors de la 7<sup>ème</sup> semaine, les corps ultimobranchiaux dérivant des quatrièmes poches pharyngées. Ces ébauches latérales sont colonisées par des cellules neuroectodermiques, à l'origine des cellules C produisant de la calcitonine. Du contingent endodermique dérivent les cellules folliculaires (ou vésiculaires) responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes. Celles-ci s'élaborent et sont stockées au sein de la thyroglobuline dont la synthèse débute vers le 29<sup>ème</sup> jour. Mais la thyroïde fœtale ne devient fonctionnelle qu'à partir de la 11<sup>ème</sup> semaine de développement. [2]

#### **4. Métabolisme hormonal (physiologie)**

##### **4.1. Biosynthèse hormonale**

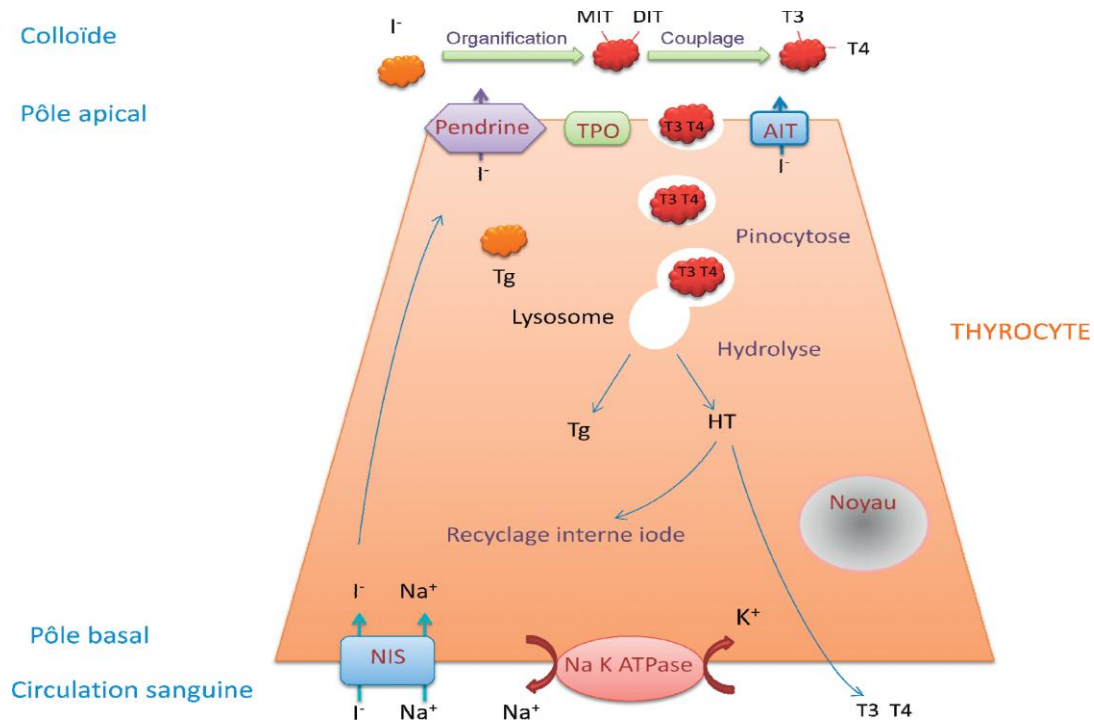
La pénétration intracellulaire de l'iode doit s'effectuer contre un gradient de concentration et contre un gradient électrochimique, ce transport actif, saturable n'est permis que par le couplage au sodium (Na) grâce à un transporteur membranaire : le symporteur sodium iodure (NIS). Dans ce mécanisme actif l'énergie est apportée par un flux entrant de Na<sup>+</sup> dont le gradient électrochimique est maintenu par la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase [2.9]

L'iode intracellulaire est ensuite transporté à travers la membrane apicale afin d'enrichir le colloïde au sein de la lumière folliculaire, par l'intervention de la pendrine qui est une protéine située au pôle apical du thyrocyte, elle constitue un transporteur d'anions qui semble impliqué dans l'efflux passif de l'iodure. Outre, une autre protéine est mise en jeu qui est Apical Iodide Transporter (AIT), localisée au pôle apical et qui contribue aussi au transport passif de l'iodure. [2.10]

L'iode ayant pénétré dans la lumière folliculaire est incorporé à la thyroglobuline (TG) synthétisé exclusivement par la glande thyroïde, la thyroperoxydase (TPO) catalyse l'oxydation de l'iodure sous l'effet du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). L'iodation de certains résidus tyrosines forme les iodotyrosines : mono-iodotyrosine (MIT) qui est iodé en 5' pour générer la di-iodotyrosine (DIT), le couplage de deux DIT est à l'origine de la tétra-iodothyronine (T4), tandis que la tri-iodothyronine (T3) est produite en moindre quantité. La thyroperoxydase est donc l'enzyme clé de la biosynthèse hormonale, impliquée dans l'oxydation, l'organification et le couplage des iodotyrosines, cette glycoprotéine est dans le pôle apical des thyrocytes.

La thyroglobuline ainsi iodée est internalisée dans la cellule folliculaire par micro et macropinocytose. Les vésicules formées, contenant de la substance colloïde, fusionnent

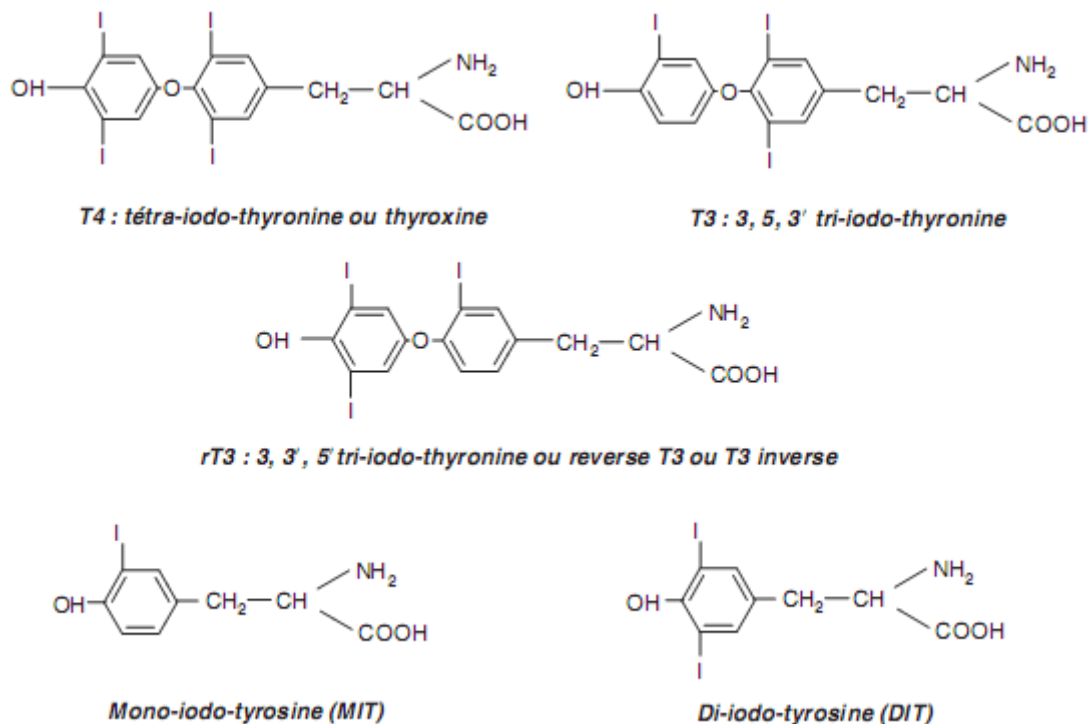
ensuite avec les lysosomes. Les hormones thyroïdiennes (HT) sont alors libérées par clivage protéolytique de la thyroglobuline par les enzymes lysosomiques, et déversées dans la circulation générale au pôle basolatéral du thyrocyte. (Figure 03) [2].



**Figure. 03** : Représentation schématique des étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes. [2]

#### 4.2. Structure des hormones thyroïdiennes

Les cellules folliculaires assurent la production des hormones thyroïdiennes sous forme de tri-iodothyronine (T3) et tétra-iodothyronine (T4 ou thyroxine). Elles possèdent une structure organique commune : la thyronine, dérivant de l'acide aminé tyrosine et comprenant deux cycles phénols réunis par un pont diphenyl-éther. Les hormones thyroïdiennes ne diffèrent que par le nombre et la position des atomes d'iode qu'elles portent (Figure 04). [2]



**Figure. 04** : Structure des hormones thyroïdiennes. [2]

### 4.3. Transport des hormones thyroïdiennes

Dans le compartiment plasmatique, la fraction d'hormones libres circulante est infime, représentant 0,02 % de la T4 et 0,3 % de la T3. Les hormones restantes sont liées aux protéines plasmatiques. Les trois principales sont la Thyroxin Binding Globulin (TBG), la transthyrétine et l'albumine qui assurent la stabilité des taux d'hormones libres plasmatiques par effet tampon.

### 4.4. Transport transmembranaire des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes exercent leur action sur la quasi-totalité des tissus des mammifères. La forme biologiquement active de ces hormones est la T3 sécrétée en faible quantité (20 %) par la thyroïde, si bien que sa production provient de la désiodation de la T4 au niveau des tissus périphériques. Les effets génomiques de la T3 étant médiés par des récepteurs nucléaires, une translocation des hormones vers le milieu intracellulaire est nécessaire. En raison de la nature lipophile des HT, il était supposé que leur traversée de la double couche lipidique membranaire s'effectuait par diffusion.

Pourtant il apparaît que le transfert transmembranaire est essentiellement assuré par des protéines de transport. Parmi les transporteurs individualisés figure Monocarboxylate Transporter 8 (MCT8) qui est exprimé notamment dans le cœur, le foie, le placenta mais

aussi au niveau des cellules gliales et de certains neurones, OATP1 (organic anion transporting polypeptide 1) est un autre transporteur transmembranaire des hormones thyroïdiennes au niveau cérébral et testiculaire et présente une très haute affinité pour la T4 et la T3 inverse. Enfin MCT10, qui s'avère finalement un transporteur d'hormones thyroïdiennes au moins aussi actif que MCT8. [2.11.12]

#### **4.5. Désiodation des hormones thyroïdiennes**

La concentration plasmatique en T3 est relativement constante chez les sujets sains. L'action des désiodases dans les tissus périphériques en constitue un déterminant majeur puisque la T3 produite dans le cytoplasme regagnera à terme le compartiment extracellulaire. La voie des désiodases est ainsi responsable de 80 % de la production de T3. Ces sélénoprotéines (présence d'un résidu sélénocystéine) régulent l'activité des hormones thyroïdiennes par retrait d'un atome d'iode.

#### **4.6. Modes d'actions des hormones thyroïdiennes**

##### **4.6.1. Actions nucléaires de la T3**

Les hormones thyroïdiennes exercent leurs actions via des récepteurs nucléaires spécifiques (TR). Ils sont codés par deux gènes : un pour le récepteur  $\alpha$  (gène TR $\alpha$ ) sur le chromosome 17 et un pour le récepteur  $\beta$  sur le chromosome 3 qui produisent par épissage alternatif plusieurs isoformes. TR $\beta$ 2 est présent dans le cerveau tandis que TR $\alpha$ 1, TR $\alpha$ 2 et TR $\beta$ 1 sont ubiquitaires. TR $\alpha$ 2 ne possède pas de site de liaison pour la T3. Le TR possède plusieurs domaines fonctionnels : un domaine C formé en doigts de zinc permettant l'interaction à l'ADN, un site de liaison E des hormones thyroïdiennes, un domaine A/B de régulation transcriptionnelle et enfin le domaine D, charnière. Activés par les hormones thyroïdiennes, les TR se lient à l'ADN sous la forme d'homo ou d'hétérodimères (participation du récepteur de l'acide rétinoïque) en reconnaissant des séquences nucléotidiques particulières dénommées éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes (TRE). L'expression des gènes cibles est ainsi modulée positivement ou négativement. Conjointement les cofacteurs nucléaires forment des complexes avec les TR et prennent un rôle coactivateur ou corépresseur.

##### **4.6.2. Action non génomique**

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

#### 4.6.3. Action mitochondriale

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

### 4.7. Effets des hormones thyroïdiennes

#### 4.7.1. Effet sur le développement

Les cellules folliculaires thyroïdiennes fœtales acquièrent la capacité à concentrer l'iode et à synthétiser des hormones thyroïdiennes dès la 11<sup>ème</sup> semaine de gestation. Préalablement, les besoins hormonaux du fœtus, notamment pour l'ontogenèse cérébrale, sont assurés par la production maternelle et le transport transplacentaire. Les hormones thyroïdiennes sont impliquées dans la croissance et la maturation fœtales. [2]

#### 4.7.2. Effet sur le métabolisme

Les hormones thyroïdiennes augmentent la consommation d'O<sub>2</sub> de tous les tissus métaboliquement actifs et développent ainsi une action calorigénique.

Le métabolisme lipidique est modifié avec une diminution du LDL (Low Density Lipoprotein) cholestérol et du cholestérol total par augmentation de leur dégradation. Par ailleurs, la lipolyse est stimulée, entraînant une augmentation du taux d'acides gras libres.

Elles ont un rôle hyperglycémiant par augmentation de l'absorption intestinale des glucides et de la production hépatique de glucose par modulation de la glycogénogenèse et glycogénolyse.

Sur le plan protidique, on observe à la fois une stimulation de la synthèse et du catabolisme des protéines dont la résultante est une balance azotée négative en cas d'hyperthyroïdie. [2]

#### 4.7.3. Effet sur le système nerveux

Les périodes fœtales et néonatales sont des périodes critiques pour le développement du système nerveux central durant lesquelles une concentration appropriée d'hormones thyroïdiennes est essentielle pour la maturation, la mise en place de connexions neuronales et la myélinisation. Un déficit hormonal durant cette étape cause des dommages sérieux à l'organisation structurale cérébrale qui ne pourront pas être corrigés par la suite par une hormonothérapie substitutive. [2]

#### 4.7.4. Effet sur le muscle squelettique

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

#### 4.7.5. Effet cardiovasculaire

Ils comprennent une accélération de la fréquence cardiaque (effet chronotrope), une augmentation de sa contractilité (effet inotrope), de la vitesse de conduction (effet dromotrope) et une accélération de la relaxation ventriculaire (effet lusitrope). Il en résulte une augmentation du débit cardiaque. S'y ajoutent des effets périphériques sous forme d'une diminution des résistances vasculaires par relâchement des muscles lisses. [2]

#### 4.7.6. Effet osseux

Les hormones thyroïdiennes favorisent la croissance osseuse, notamment en potentialisant les effets de l'hormone de croissance. Elles sont aussi nécessaires à la maturation osseuse. Ainsi l'hypothyroïdie chez l'enfant se manifeste par un ralentissement de la croissance, un retard de l'ossification enchondrale et une densification osseuse. Chez l'adulte, l'excès d'hormones thyroïdiennes est responsable d'une augmentation de la résorption osseuse, l'importance du retentissement osseux apparaissant plus en rapport avec la durée d'évolution de l'hyperthyroïdie que son intensité. [2]

### 4.8. Régulation de la production hormonale

#### 4.8.1. Rôle de l'hormone thyroïdienne antéhypophysaire (TSH)

La TSH est une glycoprotéine de 211 acides aminés sécrétée de manière pulsatile par l'hypophyse. Elle comporte deux sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ , la sous-unité  $\alpha$  étant identique à celles des FSH, LH et HCG (hormones de stimulation folliculaire, lutéinisante et chorionique gonadotrophique respectivement). La sécrétion de TSH est stimulée par la TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) hypothalamique. La TSH exerce son action via un récepteur couplé aux protéines G et favorise la sécrétion des hormones thyroïdiennes en stimulant les différentes étapes de la biosynthèse hormonale : synthèse de la thyroglobuline et de la thyroperoxydase, iodation de la thyroglobuline, synthèse des iodothyronines, endocytose et hydrolyse de la thyroglobuline, sécrétion des hormones thyroïdiennes. Elle possède aussi un rôle trophique en stimulant la prolifération des thyrocytes et leur organisation en follicules. [2]

#### 4.8.2. Rôle des hormones thyroïdiennes

Elles exercent un rétrocontrôle négatif sur leur propre production en inhibant la sécrétion de TRH et de TSH ainsi que les cellules folliculaires elles-mêmes. Sur le plan

hypothalamo-hypophysaire, le mécanisme implique TR $\beta$ 2 spécifiquement exprimé au niveau cérébral. En l'absence de T3, celui-ci agit comme activateur de l'expression de la TSH en facilitant l'accès des facteurs de transcription à l'ADN. La liaison de la T3 au TR $\beta$ 2 génère une compaction de la chromatine qui entrave la transcription.

#### **4.8.3. Rôle de l'iode**

En 1948, Wolff et Chaikoff rapportent que la production thyroïdienne s'accroît puis se réduit lorsque la concentration plasmatique en ions iode s'élève. Cette inhibition de la fonction thyroïdienne consécutive au blocage de l'organification de l'iode est dénommée effet Wolff-Chaikoff. Cet effet n'est que transitoire car si la surcharge iodée persiste, la glande thyroïde reprend une synthèse hormonale quasi normale. Ainsi l'iode est capable de contrôler la sécrétion thyroïdienne indépendamment de l'action de la TSH, par plusieurs mécanismes : diminution de la sensibilité à l'action de la TSH, inhibition du captage de l'iode, de la transcription du gène de la thyroperoxydase, de la génération d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et de l'endocytose de la thyroglobuline. À l'inverse, en situation de carence la sensibilité à l'effet trophique de la TSH est accrue, expliquant l'apparition de goitres. [2]

#### **4.8.4. Autres facteurs régulant la fonction thyroïdienne**

La somatostatine est susceptible de réduire la sécrétion de TSH. La dopamine agit de manière plus complexe en réprimant elle aussi la sécrétion de TSH mais en stimulant au niveau hypothalamique la sécrétion de TRH et de somatostatine, d'où l'aspect d'insuffisance thyroïdienne observé lors de traitements aigus par dopamine. Une inhibition de production de TSH est constatée lors de traitements par glucocorticoïdes ou de syndrome de Cushing. Cela explique la baisse de la TSH dans certaines situations de stress tels l'anorexie mentale, les maladies générales et les troubles psychiatriques. Le VIP (Vasoactive Intestinal Peptide), la sérotonine, la vasopressine, la cholecystokinine et certaines cytokines sont aussi capables d'influencer la sécrétion de TSH. [2]

### **5. Exploration**

#### **5.1. Clinique**

Au cours de la consultation médicale, la palpation de la loge thyroïdienne est la phase clé de l'examen clinique. Elle permet de caractériser et localiser un nodule, sa taille, sa consistance, son caractère indolore ou non, sa mobilité lors de la déglutition affirmant sa nature thyroïdienne, son adhérence aux structures de voisinage.

Avant de demander un bilan biologique prescrivant un dosage des hormones thyroïdiennes il faut que le patient aie une symptomatologie (asthénie, amaigrissement, thermophobie, sudation, diarrhée... ou le contraire, une prise de poids, constipation...) résultée d'une dysthyroïdie, surtout quand il présente des facteurs de risque personnels tels : une dysfonction thyroïdienne traitée par chirurgie ou radiothérapie, goitre, présence d'anticorps antithyroïdiens, autre maladie(s) auto-immune(s), traitement par des médicaments riches en iode, lithium ou interféron, aussi s'il a des facteurs de risque familiaux (des membres de la famille ont une dysthyroïdie). [2]

## **5.2. Biologie**

L'exploration biologique de la fonction thyroïdienne intervient en complément de l'examen clinique. Elle confirme et quantifie les situations d'euthyroïdie, d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie. Elle contribue à l'enquête étiologique pour préciser l'origine auto-immune, iatrogène, génétique de l'affection, Enfin elle intervient dans la surveillance de la dysfonction, ou de la pathologie tumorale.

### **5.2.1. Dosage hormonal**

Les dosages actuels possèdent de très bonnes sensibilités et spécificités, grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux et à l'amélioration des signaux de détection. Les traditionnels dosages compétitifs radioactifs sont remplacés par des dosages immunométriques automatisés, utilisant des traceurs enzymatiques ou luminescents. De préférence, les dosages sont réalisés sur sérum. Les hormones thyroïdiennes présentent une bonne stabilité. Il est possible de garder les sérums prélevés quelques jours à 4 °C et quelques mois à - 20 °C, et ainsi de réaliser des explorations complémentaires de deuxième intention.

#### **5.2.1.1. Dosage de la TSH (thyroïde stimulating hormone)**

Le dosage de la TSH, très sensible et spécifique, occupe une place centrale dans la détection des dysfonctions thyroïdiennes. La mesure de la TSH constitue ordinairement le paramètre à demander en première intention lors de toute évaluation de l'état thyroïdien. Son utilisation exclusive présuppose d'une part l'intégrité des productions antéhypophysaires, d'autre part l'état d'équilibre, car l'adaptation de la TSH à une modification du taux de T4 nécessite plusieurs semaines (sujets ambulatoires).

Les concentrations de TSH varient au cours du nyctémère, subissent notamment un pic nocturne après l'endormissement. Cependant les valeurs sont relativement stables entre 8 et 17 heures, ce qui correspond aux horaires habituels des consultations et des prélèvements

sanguins. Les dosages de TSH s'avèrent sensibles aux interférences par anticorps hétérophiles (parmi lesquels le facteur rhumatoïde) mais ces situations apparaissent rares.

#### **5.2.1.2. Dosage des hormones thyroïdiennes T3 et T4 totales, T3 et T4 libres**

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

#### **5.2.2. Dosage des anticorps antithyroïdiens**

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

##### **5.2.2.1. Anticorps antithyroperoxydase ATPO**

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

##### **5.2.2.2. Anticorps antithyroglobuline ATG**

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

### **5.2.2.3. Anticorps antirécepteur de l'hormone thyroïdienne : ARTSH**

Ils se lient aux récepteurs de la TSH présents à la surface des thyrocytes. La majorité de ces anticorps se comportent comme des anticorps stimulants et constituent un marqueur diagnostique et pronostique de la maladie de Basedow. Dans de rares situations, ils développent une activité bloquante responsable d'hypothyroïdie avec hypotrophie de la glande. Les ARTSH ont un effet direct sur le fonctionnement thyroïdien, sont susceptibles de déterminer des dysfonctions thyroïdiennes chez le fœtus et l'enfant nouveau-né.

### **5.2.2.4. Anticorps antiT3 et antiT4, anticorps antiNIS**

Les anticorps antiT3 et/ou antiT4 sont des variants des ATG. Ils peuvent être responsables d'artéfacts de dosages. Les anticorps antiNIS présentent des titres corrélés à ceux des ATPO. Leur intérêt en pratique clinique n'est pas démontré.

### **5.2.3. Dosage des marqueurs de cancers thyroïdiens**

Il existe deux types de cancers thyroïdiens le premier sont les cancers différenciés qui sont les plus fréquents, le dosage de la TG est un marqueur de présence et d'activité d'une masse parenchymateuse thyroïdienne. Malgré qu'il n'est pas un intérêt dans la reconnaissance préopératoire de ce type de cancer mais il est indispensable dans la surveillance biologique des cancers traités qui est essentielle afin de découvrir une récurrence ou une métastase.

Le deuxième type sont les cancers médullaires de la thyroïde (CMT) dont la calcitonine (CT) est le marqueur approprié, mais l'augmentation du taux de ce dernier n'est pas spécifique aux CMT car il est influencé par plusieurs facteurs (âge, tabac, insuffisance rénale, hypercalcémie, pseudoparathyroïdie, etc). [2.12.13]

## **5.3. Imagerie**

### **5.3.1. L'évaluation échographique**

Depuis déjà 10 ans, les sondes d'échographie larges bandes (offrant sur une même sonde une plage de fréquences de 7 à 15 MHz) avec logiciel de reconstruction de tirs multiples (angulation du faisceau d'ultrason) permettent une analyse sémiologique extrêmement fine et précise des parties molles du cou, en superficie comme en profondeur, en particulier pour l'étude de la thyroïde et des chaînes ganglionnaires cervicales. L'échographie est devenue un examen de référence dans l'évaluation de toutes les pathologies de la thyroïde.

Les circonstances les plus fréquentes où une évaluation échographique est demandée sont les suivantes :

- Découverte d'un nodule thyroïdien clinique ou lors d'un autre examen.
- Surveillance après cancer thyroïdien traité.
- Evaluation d'un goitre.
- Evaluation d'une thyroïdite.
- Maladies de basedow et d'hypothyroïdie.
- Thyropathies iatrogènes.

### 5.3.2. Evaluation scintigraphique

La raison d'être des explorations radio-isotopiques est qu'elles sachent décrire la fonction d'un organe avec précision et sensibilité. Dans le cas de la thyroïde, l'iode radioactif est utilisé depuis plus de 60 ans pour en apprécier la fonction. Mais l'évolution des autres techniques d'évaluation de la glande autant que l'évolution propre des explorations radio-isotopiques ont largement modifié le périmètre et les modalités d'application de ces dernières.

Aujourd'hui, l'évaluation scintigraphique de la thyroïde permet encore, selon les nécessités, de repérer la topographie thyroïdienne, d'apprécier le volume fonctionnel de la glande (en particulier afin d'optimiser un traitement radiométabolique par iode 131), d'identifier des dysfonctions en caractérisant un foyer nodulaire ou un trouble diffus de l'hormonogénèse.

### 5.4. Evaluation cytologique

La cytoponction thyroïdienne à l'aiguille fine a démontré sa contribution majeure dans la prise en charge des patients porteurs de nodules thyroïdiens. Son premier objectif est d'identifier, parmi les nombreux patients porteurs d'un nodule thyroïdien en apparence banal, ceux qui sont porteurs d'un nodule malin justifiable de la chirurgie. Le second objectif est de définir, avant l'intervention, la nature et l'étendue de la résection chirurgicale requise. Sa place dans la surveillance des nodules non opérés est moins parfaitement précisée. [2]

L'interprétation de la cytoponction doit être réalisée après connaissance du contexte clinique et radiologique [14]. Les principaux paramètres à analyser et devant figurer dans le compte rendu cytologique sont la qualité et la richesse des étalements, la composition du fond des étalements, la texture et l'architecture des placards cellulaires, l'aspect individuel des éléments cellulaires et de leurs composants [15].

## 1. Pathologies endocriniennes

### 1.1. Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie constitue la plus fréquente des dysfonctions thyroïdiennes, notamment chez la femme. Elle se définit par une insuffisance de sécrétion d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde, responsable d'un état d'hypométabolisme. Elle est liée le plus souvent à une atteinte primitivement thyroïdienne, et de façon plus exceptionnelle à un défaut de sécrétion ou d'activité de la TSH hypophysaire. Elle peut être suspectée cliniquement. La confirmation diagnostique est facilement apportée, dans les formes primitivement thyroïdiennes, par la mesure de la TSH. La simplicité du dosage permet aussi bien souvent la reconnaissance de l'hypothyroïdie chez des sujets non symptomatiques, au titre d'un dépistage dans des situations à risque, ou de façon fortuite. L'étiologie, dominée par les pathologies auto-immunes, doit être précisée afin d'adapter la thérapeutique et la surveillance. La correction de la carence hormonale est apportée par l'hormonothérapie substitutive, simple et efficace pourvu que l'on respecte quelques règles élémentaires de prescription et de surveillance. [2]

#### 1.1.1. Epidémiologie

L'hypothyroïdie touche les femmes de façon nettement préférentielle (sexe ratio de 1/10). L'âge moyen de survenue est de 60 ans. L'incidence augmente avec l'âge, notamment après la ménopause, et atteint 14/1000 femmes par an après 75 ans [16]. Souvent est identifié un contexte familial de pathologies thyroïdiennes diverses. Il n'y a pas de prédominance ethnique mais l'incidence peut dépendre de facteurs environnementaux telle la charge iodée ou la consommation d'aliments goitrigènes.

#### 1.1.2. Manifestations cliniques

##### 1.1.2.1. Formes typiques

###### A. Myxœdème

Consiste en l'infiltration de la peau, des tissus sous-cutanés et des muqueuses par une substance mucoïde, riche en polysaccharides acides. Il s'agit d'un faux œdème ferme, ne prenant pas le godet. [17]

###### B. Le syndrome d'hypométabolisme

Se manifeste par une asthénie physique, psychique, intellectuelle et sexuelle, avec ralentissement moteur et idéatoire. Il est associé à une frilosité avec tendance à l'hypothermie,

une bradycardie, des bruits du cœur assourdis, une constipation par ralentissement du transit, une oligodyspie et une hypocrinie par tarissement des sécrétions sudorales et sébacées. [17]

### 1.1.2.2. Formes atypiques

#### A. Les manifestations cardiovasculaires

L'hypothyroïdie chronique sévère favorise en effet l'athéromatose, la cardiomégalie et l'insuffisance cardiaque. L'athéromatose coronarienne, bien que fréquente, est rarement symptomatique du fait de l'hypométabolisme responsable d'une diminution de la consommation en oxygène du myocarde. L'origine de la cardiomégalie est double : infiltration myocardique, et surtout épanchement péricardique fréquemment caractérisé lors l'échocardiographie, et responsable en radiographie de l'aspect en « cœur de bœuf ». La péricardite myxœdémateuse est en général peu symptomatique, responsable de vagues précordialgies. Les épanchements importants avec tamponnade sont possibles mais exceptionnels. L'insuffisance cardiaque symptomatique est rare, survient alors plus volontiers sur un terrain de cardiopathie sous-jacente. L'hypothyroïdie conduit en effet à une diminution du débit cardiaque liée à la réduction de la force contractile du myocarde, à la bradycardie et à l'altération de la fonction diastolique.

#### B. Les formes musculaires

Elles peuvent être pseudomyotoniques, pseudomyopathiques ou pseudomyositiques : crampes musculaires, myalgies, raideur touchant principalement la racine des membres et les ceintures, fatigabilité musculaire. Les masses musculaires apparaissent hypertrophiées, indurées, rarement atrophiques. L'électromyogramme est aspécifique, révèle en général un profil pseudomyotonique avec lenteur de la décontraction, réduction de la durée et de l'amplitude des potentiels d'action. Les anomalies histologiques sont aussi aspécifiques. Un syndrome d'apnées du sommeil est possible, en rapport avec la myopathie des muscles intercostaux et du diaphragme. [2]

#### C. L'atteinte neurologique

Elle est essentiellement périphérique, sous forme d'une neuropathie sensitivomotrice à prédominance sensitive. Elle se traduit par des paresthésies des extrémités prédominant la nuit. L'atteinte motrice se limite généralement à une aréflexie ostéotendineuse. Il faut souligner aussi la fréquence du syndrome du canal carpien, souvent bilatéral, favorisé par l'infiltration myxœdémateuse périnerveuse. Les troubles auditifs, liés aux anomalies de transmission dues à l'infiltration muqueuse, apparaissent aussi en rapport avec une atteinte de

la cochlée et des voies auditives rétrocochléaires. Des manifestations vertigineuses peuvent se rencontrer, probablement plutôt d'origine cérébelleuse que vestibulaire.

#### **D. Formes digestives**

Le ralentissement du transit peut être majeur et donner lieu à des manifestations occlusives avec iléus paralytique et mégacôlon.

#### **E. Formes rhumatologiques**

Tendinites, crises articulaires aiguës d'allure goutteuse avec hyperuricémie, ou par chondrocalcinose.

#### **F. Formes psychiatriques**

Se manifestent par des troubles de l'humeur, une pseudodémence (réversible sous traitement), voire des manifestations psychotiques avec délire.

#### **G. Troubles génitaux**

Affectent la fonction gonadotrope. Ménorragies, syndrome prémenstruel (en rapport avec un déficit lutéal), infertilité (par anovulation), troubles de la sexualité sont habituels. Les modifications du tonus dopaminergique de l'hypothalamus en rapport avec la carence en hormone thyroïdienne peuvent déterminer une hyperprolactinémie avec aménorrhée et galactorrhée. Chez l'homme, l'hypothyroïdie peut entraîner des troubles de la libido, une impuissance, une altération de la spermatogénèse.

Enfin, certaines formes peuvent se révéler par des épanchements séreux isolés ou multiples : épanchement pleural, péricardique, articulaire, ascite. À la ponction, ces épanchements sont riches en protéines et en cholestérol. [2]

#### **1.1.2.3. Coma myxœdémateux**

Il correspond à l'évolution finale d'une hypothyroïdie profonde négligée. Il est rare actuellement, néanmoins parfois encore révélateur de l'hypothyroïdie. Son pronostic reste sombre avec une mortalité proche de 20 %. Il touche surtout les femmes de plus de 50 ans. Des facteurs déclenchants sont souvent identifiés : exposition au froid, infection, stress médical ou chirurgical, médicaments. Cliniquement, il s'agit d'un coma de profondeur variable, aréflexique, sans signe de localisation, s'accompagnant dans 20 à 25 % des cas de crises convulsives généralisées.

Sur le plan biologique, l'hyponatrémie est constante, parfois inférieure à 110 mmol/L. Une baisse de l'hématocrite et/ou de la protidémie peut être associée, témoin d'une hémodilution. Sur la gazométrie artérielle, l'hypoxémie est fréquente, ainsi que l'acidose respiratoire, en rapport avec l'hypoventilation alvéolaire. Enfin, on peut observer une élévation des CPK, des LDH (lactico-déshydrogénases), une hypoglycémie.

Sur le plan paraclinique, l'ECG (électrocardiogramme) révèle une bradycardie sinusale, la radiographie de thorax peut montrer une cardiomégalie, des épanchements pleuraux. La ponction lombaire objective une élévation de la pression du LCR (liquide céphalorachidien) avec hyperprotéinorachie. Sur le plan hormonal, l'hypothyroïdie est primitivement thyroïdienne dans la quasi-totalité des cas. On observe donc une TSH très élevée et une T4 libre très basse ou effondrée. [2]

### 1.1.3. Manifestations biologiques

De nombreuses manifestations biologiques accompagnent l'hypothyroïdie et peuvent être révélatrices :

**Perturbations lipidiques** : le profil lipidique est athérogène. Il associe une hypercholestérolémie avec élévation préférentielle des LDL. Les HDL (High Density Lipoproteins) sont normales ou augmentées. Une hypertriglycéridémie est possible.

**Anomalies hématologiques** : l'anémie est fréquente, souvent macrocytaire. Dans ce cas, il ne faut pas méconnaître une maladie de Biermer associée en cas de contexte auto-immun. Elle peut être microcytaire, par altération de l'absorption ferrique ou par déperdition martiale. Elle est parfois normocytaire du fait d'un déficit en érythropoïétine ou d'une dysfonction médullaire. Des troubles discrets de la coagulation sont possibles : diminution du facteur VIII, des facteurs II, X, maladie de Willebrand acquise.

Élévation des enzymes musculaires : CPK, ASAT (aspartate-aminotransférases), LDH, myoglobine, créatinine. Troubles électrolytiques. Hyperuricémie, en particulier chez les hommes. Tendance à l'hypoglycémie. Celle-ci est marquée dans les formes centrales avec autres déficits antéhypophysaires associés. Hyperprolactinémie, surtout chez la femme jeune. Diminution des marqueurs d'imprégnation périphérique en hormones thyroïdiennes : SHBG ou SBP (Sex Binding Protein), ostéocalcine, enzyme de conversion de l'angiotensine I, transferrine, TBG, etc. Ces paramètres ne doivent pas être mesurés en routine. À l'inverse, leur caractérisation conduit à évoquer l'hypothyroïdie.

#### 1.1.4. Diagnostic positif

L'examen à réaliser en première intention est le dosage de la TSH. Ce marqueur sensible de l'imprégnation tissulaire en hormones thyroïdiennes constitue un indicateur précoce des petites dysfonctions thyroïdiennes, s'accroît isolément au cours des hypothyroïdies discrètes, débutantes. De façon générale, la mise en évidence d'une valeur de TSH faiblement augmentée doit systématiquement être contrôlée par un nouveau dosage dans les 2 ou 3 mois.

#### 1.1.5. Diagnostic différentiel et situations particulières

Une élévation de la TSH peut s'observer en l'absence d'hypothyroïdie primitive dans de rares circonstances : adénomes thyrotropes (responsables de thyrotoxicose clinique), insuffisance surrénale, cirrhose hépatique, certains traitements (amiodarone, dompéridone, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, acide iopanoïque), artéfacts de dosage.

Des taux de T3 et de T4 libres diminués se rencontrent dans de nombreuses circonstances, ce qui en fait des marqueurs peu spécifiques d'hypothyroïdie en première intention, dont le dosage peut induire des erreurs diagnostiques coûteuses et inutiles pour le patient. Ces circonstances sont : grossesse aux 2e et 3e trimestres, surdosage en antithyroïdiens, médicaments inducteurs enzymatiques : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, inhibiteurs de conversion de T4 en T3 : amiodarone, propranolol, dexaméthasone, produits de contraste iodés, dénutrition, sénescence. Des artéfacts de dosage à type d'anticorps hétérophiles sont aussi possibles.

#### 1.1.6. Étiologies de l'hypothyroïdie

##### 1.1.6.1. Hypothyroïdie primitivement thyroïdienne

##### A. Hypothyroïdie d'origine auto-immune

L'auto-immunité représente le principal facteur étiologique d'hypothyroïdie spontanée, notamment chez la femme, et s'exprime sous diverses présentations. L'atteinte thyroïdienne peut être isolée, ou s'associer à d'autres atteintes auto-immunes : diabète de type 1, insuffisance surrénale, insuffisance ovarienne primitive par ovarite auto-immune, vitiligo, maladie de Biermer, syndrome de Gougerot-Sjögren, etc. [18]

## **B. Hypothyroïdie d'origine iatrogène**

### **Post- thyroïdectomie**

L'hypothyroïdie est constante après thyroïdectomie totale, nécessitant un traitement substitutif immédiat en hormones thyroïdiennes. Après thyroïdectomie partielle, le risque d'hypothyroïdie dépend de la masse de tissu fonctionnel laissé en place. [19]

### **Traitement radio-isotopique**

Le traitement des pathologies thyroïdiennes par iode radioactif se complique volontiers d'hypothyroïdie, en particulier au décours du traitement de la maladie de Basedow. [19]

### **Radiothérapie externe**

Toute irradiation de la région cervicale peut entraîner une hypothyroïdie, dans un délai de plusieurs mois voire plusieurs années après le traitement.

### **Surcharge iodée**

L'hypothyroïdie induite par l'iode est surtout le fait de traitements par l'amiodarone, molécule très riche en iode. L'apparition de l'hypothyroïdie est favorisée par l'auto-immunité antithyroïdienne.

### **Autres causes médicamenteuses**

Les antithyroïdiens de synthèse peuvent bien entendu être à l'origine d'une hypothyroïdie, ce qui est préjudiciable, et justifie une surveillance régulière et une bonne adaptation du schéma thérapeutique ; lithium, les cytokines, l'interféron  $\alpha$  et  $\beta$  et l'interleukine 2.

## **C. Hypothyroïdie d'origine infiltrative**

Les envahissements du parenchyme thyroïdien par un processus néoplasique, une localisation métastatique ou dans le cadre d'une leucémie ou d'un lymphome peuvent conduire dans leurs formes extrêmes à un déficit de la production hormonale thyroïdienne.

## **D. Hypothyroïdie congénitale à révélation tardive**

Le diagnostic des hypothyroïdies d'origine congénitale est dans la très grande majorité des cas de reconnaissance pédiatrique, surtout depuis la généralisation du dépistage néonatal de l'hypothyroïdie. Il s'agit de troubles de l'hormonogénèse, généralement associés à un goitre, ou d'anomalies de développement de la glande thyroïde et en particulier d'ectopies thyroïdiennes. [19]

### 1.1.6.2. Hypothyroïdie d'origine centrale

L'hypothyroïdie d'origine centrale est infiniment moins fréquente que l'hypothyroïdie périphérique (rapport de 1/1 000). Elle est exceptionnellement isolée, ordinairement associée à d'autres déficits hypophysaires. C'est le contexte qui permet généralement de l'évoquer : pathologie tumorale de la région hypothalamo- hypophysaire, mais aussi génétique, auto-immune, infectieuse, infiltrative, nécrose ischémique, du syndrome de Sheehan, radiothérapie cérébrale, traumatisme crânien, hémorragie méningée, etc. La présentation clinique est variable en fonction des déficits associés, il n'y a pas de goitre, guère de myxœdème. Le diagnostic biologique n'est pas facile : la TSH peut être basse, normale voire augmentée, mais inadaptée à une T4 libre basse. La T4 libre peut toutefois être dans les valeurs basses des normes.

### 1.1.7. Diagnostic étiologique

Un diagnostic étiologique précis est nécessaire devant toute hypothyroïdie. L'interrogatoire permet d'identifier les causes évidentes, en particulier iatrogènes. Il permet d'identifier les situations à risque, en particulier d'atteinte auto-immune. La palpation cervicale est effectuée à la recherche d'un goitre ou à l'inverse d'une thyroïde atrophique ou d'une loge thyroïdienne vide. C'est cette palpation qui constitue souvent le principal élément d'orientation diagnostique.

Sur le plan biologique, la recherche d'ATPO est en règle positive en cas de thyroïdite auto-immune. C'est seulement lorsque la recherche des ATPO est négative, en regard d'une présentation évocatrice d'une origine auto-immune que se justifie la mesure des ATG. La mesure de la thyroglobuline est indiquée seulement dans l'évaluation des hypothyroïdies congénitales : sa valeur est indétectable en cas d'athyréose, accrue dans les autres causes (ectopie, anomalie de la biosynthèse hormonale).

Une échographie thyroïdienne est utile en cas de goitre cliniquement perçu ou de palpation cervicale difficile. Elle permet de décrire le volume du goitre, ses caractéristiques, son écho génicité. Elle a moins d'intérêt pour confirmer le caractère atrophique d'une thyroïde ou la vacuité de la loge thyroïdienne.

Le dosage de l'iodurie peut être utile pour détecter une surcharge iodée actuelle non identifiée à l'interrogatoire.

Enfin, la scintigraphie thyroïdienne est rarement utile dans l'exploration d'une hypothyroïdie acquise de l'adulte. Elle permet toutefois d'évaluer le mécanisme de certaines hypothyroïdies congénitales ou acquises, notamment iatrogènes, de détecter en particulier un trouble de l'organification de l'iode par le test au perchlorate. [19]

### **1.1.8. Traitement et surveillance**

L'objectif du traitement est la restauration de concentrations tissulaires appropriées en hormones thyroïdiennes. Le traitement est généralement purement symptomatique sous forme d'un traitement hormonal substitutif. [20]. La surveillance du traitement de l'hypothyroïdie périphérique s'effectue grâce au dosage de la TSH.

## **1.2. Hyperthyroïdie**

### **1.2.1. Maladie de Basedow**

Décrite en 1846, la maladie de Basedow constitue la cause la plus fréquente et la plus expressive des hyperfonctionnements thyroïdiens, de présentation clinique variable, inconfortable, et exposant à des complications. Elle associe typiquement un goitre, une exophtalmie et des signes de thyrotoxicose. Sa prise en charge n'est pas univoque, notamment en présence de manifestations extrathyroïdiennes. Elle nécessite toujours un avis spécialisé.

#### **1.2.1.1. Épidémiologie**

Elle prédomine chez la femme, souvent dans un contexte familial de maladie thyroïdienne. Bien qu'elle puisse être observée à tout âge, le pic d'incidence se situe entre 40 et 60 ans [21]. Sa prévalence se situe autour de 2 % de la population féminine. Elle touche moins fréquemment l'homme (prévalence de 0,5 %), l'enfant et le sujet âgé. Elle représente 50 à 80 % des causes d'hyperthyroïdie [22,23].

#### **1.2.1.2. Physiopathologie**

Elle est liée à l'apparition d'immunoglobulines thyroestimulantes produites par les lymphocytes intrathyroïdiens. Elle survient sur un terrain génétique particulier, avec une liaison à l'HLA A1B8 et DR3 chez les Caucasiens [23]. Les ARTSH sont des immunoglobulines G qui stimulent la croissance (responsables d'hyperplasie et d'hypertrophie des thyrocytes) et le fonctionnement de la thyroïde.

### 1.2.1.3. Tableau clinique

#### A. Formes cliniques

Elle survient volontiers au décours d'un choc émotionnel ou d'un épisode de la vie génitale. La maladie de Basedow se caractérise par l'association d'un goitre, de signes de thyrotoxicose auxquels s'associe souvent une atteinte oculaire, parfois d'autres manifestations extrathyroïdiennes : dermopathie, acropachye, etc.

Le goitre est d'apparition récente, typiquement diffus, ferme, indolore, vasculaire, symétrique ou prédominant légèrement sur un lobe, et isolé sans signes compressifs, sans adénopathies.

Les signes de thyrotoxicose constituent l'expression de l'inflation hormonale. Dans les formes typiques, on observe un amaigrissement rapide contrastant avec une conservation de l'appétit ou une polyphagie, une asthénie musculaire avec amyotrophie notamment des ceintures et faiblesse musculaire. On note également une thermophobie avec hypersudation, une élévation thermique discrète, une polydipsie. L'éréthisme cardiovasculaire se manifeste par une tachycardie permanente, des palpitations, une discrète augmentation de la pression artérielle systolique. S'y associent une diarrhée ou la disparition d'une constipation ancienne. On constate un tremblement d'attitude, fin, rapide, régulier au niveau des extrémités, auquel s'associe fréquemment une nervosité, une agitation, une instabilité de l'humeur

Dans les formes frustes, la symptomatologie thyrotoxique est dissociée, réduite à quelques signes diversement associés : tachycardie, petit tremblement, thermophobie, sudations, diarrhée, amaigrissement discret, etc.

#### B. Manifestations extrathyroïdiennes

##### Orbitopathie basedowienne

L'orbitopathie est cliniquement apparente dans 30 à 50 % des cas, mais existe réellement chez environ 80 % des malades [21.24]. Lorsqu'elle reste longtemps isolée elle est parfois désignée sous le nom de syndrome de Means [25].

Sur le plan physiopathologique, les phénomènes en cause ne sont pas complètement élucidés. Des infiltrats inflammatoires ont été mis en évidence au niveau des tissus orbitaires, suggérant une stimulation antigénique à ce niveau. Les fibroblastes orbitaires des Basedowiens, dont certains se différencient en adipocytes, expriment le récepteur de la TSH en culture ex vivo [26].

Plusieurs facteurs favorisants ont pu être identifiés. L'orbitopathie est plus fréquente et plus sévère chez l'homme [27] et le sujet âgé [28]. Elle survient plus volontiers chez les Caucasiens que chez les Asiatiques [29]. Le tabagisme est un facteur majeur, favorisant la survenue de l'atteinte oculaire, contribuant à sa sévérité [30] ; son arrêt améliore la réponse au traitement. L'éventuel accroissement des taux de TSH lié au traitement de l'hyperthyroïdie, les titres très élevés d'ARTSH, ainsi que le traitement par iode radioactif [31] favorisent également l'apparition ou l'aggravation d'une ophtalmopathie.

### **Dermopathie basedowienne**

Elle est le plus souvent associée à une orbitopathie modérée à sévère, et survient dans environ 4 % des maladies de Basedow. Des dépôts de glycosaminoglycanes (GAG) associés à un infiltrat inflammatoire sont présents dans le derme, visibles en biopsie, permettant dans les cas difficiles de confirmer le diagnostic. L'antigène responsable pourrait être, comme dans l'orbitopathie, le récepteur de la TSH. Sa forme la plus fréquente est le myxœdème pré tibial [32]. Le tabagisme, les passages en hypothyroïdie et des titres d'ARTSH élevés sont des facteurs favorisants bien établis [33].

### **Acropachye basedowienne**

Elle touche moins de 1 % des maladies de Basedow, et accompagne souvent les formes graves de dermopathie. Les doigts sont déformés en constituant un hippocratisme digital. Un épaissement cutané digital peut être observé, et l'atteinte peut être douloureuse. Des appositions périostées des métacarpes et/ou des métatarses, des premières et deuxièmes phalanges des doigts et/ou des orteils, sont visibles en radiographie. Une hyperfixation en scintigraphie osseuse précède les lésions radiographiques [34].

### **Hypertrophie thymique**

Elle résulte aussi de l'expression inhabituelle du récepteur de la TSH au sein même du thymus. Elle est le plus souvent isolée, sans évidence de myasthénie ou de thymome.

### **Lésions valvulaires cardiaques**

Un épaissement valvulaire lié à des dépôts de GAG a été décrit, pouvant conduire à un prolapsus, notamment de la valve mitrale [35].

### **Pathologies associées**

Une association à des désordres hématologiques s'avère possible. Les anomalies d'origine auto-immune (purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-

immune, anémie de Biermer) sont à distinguer de la simple anémie ferriprive par diminution de l'absorption du fer.

D'autres maladies auto-immunes sont parfois associées à la maladie de Basedow, et notamment des endocrinopathies, tels l'insuffisance surrénalienne, le diabète de type 1, déterminant ainsi une polyendocrinopathie auto-immune de type 2. Un vitiligo, une polyarthrite rhumatoïde peuvent être également présents.

#### **1.2.1.4. Confirmation paraclinique**

L'hyperthyroïdie est suspectée devant une diminution ou un effondrement de la TSH, et confirmée par l'élévation de la T4 et de la T3 libres avec élévation du rapport T3/T4. Les titres d'ARTSH sont accrus dans 97 % des maladies de Basedow.

En échographie, le parenchyme thyroïdien est globalement hypoéchogène, hétérogène. Des nodules peuvent être présents. Le Doppler est utile pour la mise en évidence de l'hypervascularisation globale du parenchyme, et le calcul des vitesses dans l'artère thyroïdienne inférieure.

#### **1.2.1.5. Le diagnostic positif**

Il repose avant tout sur l'abaissement de la TSH. L'étape du diagnostic étiologique s'avère primordiale, conditionnant la prise en charge thérapeutique et le pronostic de chaque variété particulière d'hyperthyroïdie. Une analyse des circonstances de survenue, de l'état de la loge thyroïdienne et de l'appareil oculaire, la mesure des titres d'ARTSH, parfois de la thyroglobuline circulante, de l'HCG constituent les guides les plus sûrs de cette reconnaissance. Dans les cas difficiles, c'est le traditionnel examen scintigraphique qui contribue de façon déterminante à l'orientation diagnostique

### **1.2.2. Nodule toxique**

Il s'agit d'une tumeur bénigne, ordinairement monoclonale, pouvant être liée à des mutations activatrices somatiques du récepteur de la TSH ou de la sous-unité  $\alpha$  de la protéine G [36].

Le nodule réalise une hypertrophie localisée d'une partie d'un lobe, mobile lors de la déglutition, bien que parfois non perçue cliniquement. Il s'associe à des signes thyrotoxiques typiques, parfois frustes ou trompeurs. Les dosages confirment l'hyperthyroïdie et l'absence d'auto-immunité antithyroïdienne. L'élément fondamental du diagnostic est constitué par la scintigraphie thyroïdienne : elle révèle une fixation élective de l'isotope au niveau du nodule

palpé, le reste du parenchyme thyroïdien est éteint. En échographie, les aspects sont souvent très évocateurs : formation nodulaire hypoéchogène, hypervasculaire, avec augmentation du débit dans l'artère thyroïdienne inférieure. Le nodule est en principe unique.

### **1.2.3. Goitres multinodulaires secondairement toxiques**

Des mutations activatrices somatiques du récepteur de la TSH ont là encore été décrites ; elles sont distinctes d'un nodule à l'autre au sein d'un même goitre [36]. Cette situation constitue la principale cause d'hyperthyroïdie des sujets âgés, survenant sur un goitre préexistant dont un ou plusieurs nodules s'autonomisent. Le goitre est diffus, souvent irrégulier et bosselé, déformé par la présence de formations nodulaires, parfois associé à des signes compressifs. La scintigraphie révèle une hyperfixation en regard de zones nodulaires avec extinction relative du reste du parenchyme. L'échographie précise le volume du goitre, la structure et l'échogénicité du parenchyme et des nodules. Éventuellement sont réalisées des ponctions à l'aiguille fine pour étude cytologique des nodules suspects. Le goitre multinodulaire toxique est à distinguer du goitre basedowifié qui correspond à la survenue d'une maladie de Basedow sur un goitre ancien, organisé en nodules. La fixation de l'isotope est plus diffuse, et on détecte des titres accrus d'ARTSH.

### **1.2.4. Hyperthyroïdies d'origine iatrogène**

#### **1.2.4.1. Surcharge iodée**

Elle peut être causée par des prises médicamenteuses iodées, des agents de contraste iodés, des antiseptiques iodés ou des préparations alimentaires riches en iode.

#### **1.2.4.2. Lithium, interféron**

Ils déterminent des hyperthyroïdies dont le mécanisme, immunologique ou toxique, est à préciser.

### **1.2.5. Thyroïdite subaiguë de De Quervain**

Réactionnelle à une infection virale (Coxsackie, paramyxovirus, etc.), elle survient brutalement, quelques semaines après un épisode infectieux d'allure virale. Le syndrome de thyrotoxicose s'associe à de vives douleurs cervicales antérieures, à une dysphagie et aux signes généraux (fièvre, asthénie). Sur le plan biologique, il existe initialement un syndrome inflammatoire majeur.

### **1.2.6. Thyroïdites silencieuses ou indolores**

La thyroïdite silencieuse est responsable d'une situation de thyrotoxicose spontanément résolutive à fixation basse. Elle passe souvent inaperçue, car la symptomatologie est peu bruyante. La thyroïdite du post-partum se présente comme une thyroïdite indolore typique, avec une phase de thyrotoxicose souvent discrète survenant dans les 4 à 6 semaines suivant l'accouchement.

### **1.2.7. Thyrotoxicose factice**

Liée à la prise clandestine d'hormones thyroïdiennes, elle réalise un syndrome thyrotoxic pur, sans goitre ni symptomatologie oculaire. En échographie, la thyroïde est de petites dimensions et hypovasculaire. La thyroglobuline circulante est basse, ce qui distingue cette situation des hyperthyroïdies, et dispense de la réalisation de la scintigraphie (blanche).

### **1.2.8. Hyperthyroïdies liées à l'hormone chorionique placentaire**

#### **Hyperthyroïdie gestationnelle transitoire ou hyperemesis gravidarum**

Forme sévère de la thyrotoxicose gestationnelle transitoire, elle survient entre la 6e et la 9e semaine de gestation. Les concentrations de T3 et T4 libres sont accrues, la TSH est indétectable. On n'observe pas d'accroissement des titres d'Ac antithyroïdiens, notamment des ARTSH. Parfois coïncident des altérations franches du bilan hépatique. Elle s'améliore spontanément avec la baisse du taux d'HCG, vers les 16 e à 20 e semaines gestationnelle.

#### **Môles hydatiformes et choriocarcinomes producteurs d'HCG**

Dans ces situations, les taux très élevés sont à l'origine des signes cliniques d'hyperthyroïdie.

#### **Hypersensibilité à l'HCG du récepteur de la TSH (maladie de Rodien)**

Elle est à l'origine d'une hyperthyroïdie gestationnelle familiale avec vomissements, qui persistent tout au long de la grossesse [37].

#### **Hyperthyroïdies par production excessive de TSH**

Dans ces situations très rares, le taux de TSH est accru ou paradoxalement normal, coïncidant avec une élévation des titres de T3 et T4 libres. Elles se caractérisent par un goitre diffus en l'absence de signes oculaires et d'ARTSH.

#### **Adénome thyrotrope de l'antéhypophyse**

Le rapport molaire chaîne  $\alpha$ /TSH est supérieur à 1, le test à la TRH ne met pas en évidence de réponse de la TSH. L'IRM hypophysaire révèle le plus souvent une image évocatrice de macroadénome.

### État de résistance de l'hypophyse à l'action des hormones thyroïdiennes

Le rapport molaire chaîne  $\alpha$ /TSH est proche de 1, alors que sous TRH s'observe une réponse de la TSH. La pathologie, le plus souvent familiale, est liée dans 80 % des cas à une mutation hétérozygote d'un des gènes codant pour le récepteur TR $\beta$ .

#### 1.2.9. Traitement

##### 1.2.9.1. Thérapeutiques symptomatiques

Un traitement symptomatique peut être débuté dans l'attente des résultats de l'enquête étiologique ou de l'effet des antithyroïdiens de synthèse (ATS) : bêtabloquants ordinairement non cardiosélectifs, de type propranolol afin de lutter contre les effets périphériques des hormones thyroïdiennes en excès, ou calcium- bloqueurs si les bêtabloquants sont contre indiqués. Le repos sera également conseillé. Une contraception efficace est recommandée chez la femme jeune.

##### 1.2.9.2. Thérapeutiques spécifiques

#### Traitement médical : antithyroïdiens de synthèse

Les ATS disponibles sont le carbimazole (Néo-mercazole) et son métabolite actif le thiamazole (Thyrozol), le benzylthio-uracile (Basdène) et le propylthio-uracile (Proracyl). Ils inhibent la synthèse hormonale, notamment par blocage de la thyroperoxydase. De plus, les dérivés du thio-uracile inhibent la conversion périphérique de T4 en T3. Ils n'empêchent pas la pénétration intrathyroïdienne de l'iode, ni la libération des hormones déjà synthétisées, et il faut aussi tenir compte de la longue demi-vie de la thyroxine (4 à 6 jours). Par conséquent l'action des ATS n'est manifeste que progressivement, et la normalisation de l'hyperhormonémie n'est obtenue qu'après plusieurs semaines.

#### Traitement chirurgical

Il s'agit d'une thérapeutique radicale, capable d'assurer la guérison. Il s'agira d'une thyroïdectomie totale plutôt que subtotale. Elle doit être précédée d'une préparation médicale par ATS pour obtenir l'euthyroïdie.

#### Traitement par radio-iode (iode 131)

Il s'agit également d'un traitement radical, non agressif. L'administration d'iode 131 par voie buccale a lieu en service de médecine nucléaire, selon un protocole de radioprotection précis. Elle est souvent précédée d'une étude dosimétrique. La grossesse et l'ophtalmopathie basedowienne évolutive en sont les principales contre indications.

### **Irathérapie**

Elle peut être utilisée d'emblée ou en seconde intention, en raison d'une rechute, d'une intolérance aux ATS. La méthode est variable selon les écoles, ordinairement adaptée au taux de fixation et au volume de la glande. Certains visent à obtenir l'euthyroïdie, d'autres l'hypothyroïdie définitive [38.39]. L'association ATS et <sup>131</sup>I reste débattue, car les ATS réduisent l'efficacité de l'iode radioactif. Toutefois, en cas de thyrotoxicose importante, il est indispensable de la réduire par les ATS avant irathérapie, du fait du risque d'exacerbation. Certains recommandent leur interruption 3 à 7 jours avant l'<sup>131</sup>I [39].

## **2. Thyroïdite**

Sous le terme de thyroïdites, on regroupe des affections thyroïdiennes d'étiologie, de présentation clinique et d'évolution extrêmement variées. Les circonstances de découverte sont également très diverses : goitre ou nodule, dysthyroïdies parfois patentes sur le plan clinique ou à l'inverse peu symptomatiques et mises en évidence fortuitement par un dosage biologique, un syndrome infectieux, la surveillance de certaines thérapeutiques. Il est primordial de poser un diagnostic étiologique précis pour permettre une prise en charge thérapeutique adaptée.

### **2.1. Thyroïdite aiguë infectieuse**

La thyroïdite aiguë infectieuse est le plus souvent d'origine bactérienne, beaucoup plus exceptionnellement d'origine virale, mycosique ou parasitaire. Il s'agit d'une affection rare, touchant l'enfant et l'adulte jeune et pouvant être favorisée par un contexte d'immunodépression (hémopathies, sida, corticothérapie) ou une cause locale (cancer ORL, fistule développée à partir du sinus piriforme ou d'un vestige du canal thyroïdienne). La biologie met en évidence un syndrome inflammatoire et une hyperleucocytose. L'échographie montre une lésion hétérogène, hypoéchogène, kystique, plus caractéristique à la phase de constitution de l'abcès. À ce stade, la ponction contribue au diagnostic, à la mise en évidence du germe et l'adaptation de l'antibiothérapie.

### **2.2. Thyroïdite subaiguë de De Quervain**

La thyroïdite subaiguë de De Quervain (thyroïdite granulomateuse de De Quervain, thyroïdite de Crile) représente un état inflammatoire de la thyroïde, réactionnel à une infection virale (Coxsackie virus, paramyxovirus, échovirus, adénovirus, virus d'Epstein Barr). Une liaison aux groupes tissulaires HLA (Human Leukocyte Antigen) B35 (plus rarement B67) qui prédispose aux maladies virales a été établie. La thyroïdite subaiguë prédomine chez la

femme de 30 à 50 ans. Elle survient volontiers de façon saisonnière, souvent à la fin du printemps ou en été. Typiquement 2 à 6 semaines après un épisode infectieux rhinopharyngé parfois passé inaperçu. Il existe à la phase initiale un syndrome inflammatoire biologique intense et une hyperhormonémie thyroïdienne modérée avec une élévation de la thyroglobuline témoignant de la lyse vésiculaire. Les anticorps antithyroïdiens sont absents, ou présents à des taux non significatifs. L'échographie révèle une glande hypertrophiée, hypoéchogène, peu vasculaire. La scintigraphie est blanche. À la thyrotoxicose initiale succède habituellement une période d'hypothyroïdie plus ou moins intense et prolongée, puis on assiste au retour à l'euthyroïdie. Le traitement permet de raccourcir l'évolution et vise à limiter les phénomènes inflammatoires et douloureux.

### **2.3. Thyroïdites lymphocytaires auto-immunes**

Les thyroïdites lymphocytaires auto-immunes concernent diverses entités : thyroïdite de Hashimoto, thyroïdite lymphocytaire chronique de l'adolescent, thyroïdite atrophique notamment à distance des accouchements ou après la ménopause, thyroïdite silencieuse ou indolore surtout dans le post-partum ou le post-abortum, enfin thyroïdite auto-immune asymptomatique qui en est l'expression la plus fréquente.

Toutes ces thyroïdites ont en commun : un terrain familial, une prédisposition génétique, des facteurs favorisants environnementaux, la possibilité d'associations à d'autres maladies auto-immunes systémiques ou spécifiques d'organe particulièrement dans le cadre des polyendocrinopathies auto-immunes, la présence d'un infiltrat inflammatoire constitué de lymphocytes parfois organisés en follicules à centre clair, enfin des taux accrus d'anticorps circulants dirigés contre les antigènes thyroïdiens et en particulier la thyroperoxydase.

#### **2.3.1. Thyroïdite de Hashimoto**

Elle survient le plus souvent chez la femme (sexe ratio 6/1), entre 30 et 60 ans. Elle est définie par la présence d'un goitre liée à un infiltrat lymphoplasmocytaire abondant dont témoigne la présence d'anticorps antithyroïdiens.

Le goitre est caractéristique de la maladie : habituellement de volume moyen, homogène ou modérément bosselé, indolore, très ferme, non vasculaire, non compressif. Il existe rarement de petites adénopathies jugulo-carotidiennes. Au stade initial, la fonction thyroïdienne est le plus souvent préservée. Dans 15 % des cas existe une hypothyroïdie modérée. Plus rarement encore, chez 5 % des patients, on peut observer une phase thyrotoxique transitoire, régressant rapidement ou évoluant vers l'hypothyroïdie.

Les dosages hormonaux confirment l'euthyroïdie ou révèlent une hypothyroïdie subclinique. Il peut exister un syndrome inflammatoire biologique d'intensité modérée.

Les anticorps antithyroperoxydase sont caractéristiques de la maladie, présents dans presque 100 % des cas, souvent à des titres très élevés. La présence des anticorps antithyroglobuline est moins constante, dans 80 à 90 % des cas, à des titres moins élevés. On peut rarement mettre en évidence des anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH (stimulants ou bloquants).

L'échographie révèle une thyroïde hypertrophiée dans son ensemble, globalement hétérogène avec des plages hypoéchogènes plus ou moins bien limitées.

Le traitement repose sur l'administration d'hormone thyroïdienne, à dose substitutive. Introduit précocement, au stade d'hypothyroïdie subclinique, il contribue à la régression du volume du goitre. Il n'y a pas à s'étonner de la persistance de titres élevés d'anticorps antithyroïdiens.

### **2.3.2. Thyroïdite lymphocytaire chronique de l'enfant et de l'adolescent**

Elle constitue une variante de la thyroïdite de Hashimoto. Elle se manifeste vers l'âge de 10 à 15 ans, par un goitre diffus et ferme et la présence d'anticorps antithyroperoxydase. En échographie, la glande est typiquement hypoéchogène hétérogène. L'euthyroïdie est généralement respectée, et une hypothyroïdie initiale n'est pas nécessairement définitive. Le traitement par hormone thyroïdienne peut permettre la régression du volume du goitre et atténuer les stigmates d'auto-immunité si la TSH est accrue.

### **2.3.3. Thyroïdite atrophique**

C'est la première cause des hypothyroïdies acquises de l'adulte. Elle survient électivement chez la femme après la ménopause, ou à distance des accouchements, mais n'épargne pas l'homme et l'enfant. Elle peut constituer l'évolution ultime d'une thyroïdite de Hashimoto passée initialement inaperçue. L'hypothyroïdie peut être de degré variable et les anticorps antithyroperoxydase sont présents, l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive est indiquée à vie.

### **2.3.4. Thyroïdite silencieuse ou indolore**

Elle survient préférentiellement chez la femme dans le post-partum, a aussi été décrite après des avortements ou de survenue spontanée. Une thyroïdite auto-immune asymptomatique préalable est habituelle. De même l'existence d'autres maladies auto-

immunes, particulièrement un diabète de type 1, constitue un facteur favorisant. La prévalence de la thyroïdite du post-partum (TPP) est diversement appréciée selon les études : environ 5 % des femmes seraient concernées mais la symptomatologie clinique est parfois fugace et peu intense, et l'affection peut passer inaperçue. Elle est caractérisée par la survenue quelques semaines après l'accouchement d'une thyrotoxicose modérée et momentanée, suivie d'un retour à l'euthyroïdie puis d'une phase d'hypothyroïdie plus ou moins symptomatique et prolongée. Il existe en général un petit goitre homogène et ferme. La présence d'anticorps antithyroperoxydase permet le diagnostic.

### **2.3.5. Thyroïdite auto-immune asymptomatique**

Elle est caractérisée par la présence d'anticorps antithyroïdiens et un aspect hypoéchogène et hétérogène du parenchyme thyroïdien en échographie. Elle prédomine chez la femme.

## **2.4. Thyroïdite de Riedel**

La thyroïdite chronique de Riedel (thyroïdite sclérosante ou thyroïdite fibreuse invasive) est exceptionnelle. Elle prédomine chez la femme. Sa physiopathologie n'est pas connue. On évoque des phénomènes auto-immuns inflammatoires évoluant vers la fibrose. D'autres manifestations fibreuses sont fréquemment associées : fibrose médiastinale ou rétropéritonéale, fibrose des glandes salivaires ou lacrymales, cholangite sclérosante, pseudotumeur de l'orbite.

Le motif de consultation est représenté par un goitre rapidement évolutif, de volume variable mais surtout induré, fixé aux plans profonds et superficiels, pouvant devenir compressif. Le diagnostic différentiel est le carcinome anaplasique. Il n'y a pas d'adénopathie. L'euthyroïdie est généralement préservée, mais on peut observer une hypothyroïdie en cas de processus très extensif et de destruction massive des vésicules thyroïdiennes. L'hyperthyroïdie est exceptionnelle. Il peut exister un syndrome inflammatoire biologique modéré. Les anticorps antithyroïdiens sont parfois présents. [2]

## **3. Goitre**

### **3.1. Définition**

C'est la plus fréquente des pathologies de la thyroïde, affectant 10 % de la population adulte. Le goitre simple désigne les hypertrophies thyroïdiennes diffuses normofonctionnelles (absence d'hyper ou d'hypothyroïdie), non inflammatoires, et non cancéreuses. Constitués d'une hyperplasie thyroïdienne initialement homogène, cliniquement latente, les goitres

tendent à se remanier par l'apparition de formations nodulaires. La majorité de ces nodules sont bénins, mais d'autres sont à risque de correspondre à des cancers ou de devenir hyperfonctionnels. C'est seulement au stade multinodulaire que les goîtres deviennent symptomatiques, et qu'apparaissent des risques de complications.

### **3.2. Facteurs constitutionnels**

#### **3.2.1. Prédisposition familiale Facteurs génétiques**

La prédominance familiale est évidente et la concordance chez les jumeaux homozygotes excède 40 %. Cependant les gènes intervenant dans la goitrogenèse sont multiples : mutation, délétion, duplication des gènes de la thyroglobuline, de la thyroperoxydase, du symporteur de l'iode, de la pendrine, du gène codant pour le système de génération de l' $H_2O_2$ , d'un gène MNG1 intervenant dans les goîtres multinodulaires, mais guère le gène du récepteur de la TSH. En pratique, comme il est habituel dans les maladies fréquentes, multifactorielles, il n'y a pas d'opportunité aux recherches génétiques spécifiques dans les familles de goitre [40.41].

#### **3.2.2. Facteurs de croissance Prédisposition féminine**

Le goitre prédomine largement dans le sexe féminin (ratio 5/1 à 9/1), mais seulement à partir de la puberté, ce qui suggère l'intervention de facteurs hormonaux. De fait, le parenchyme thyroïdien possède des récepteurs pour les oestrogènes. De plus, les oestrogènes réduisent l'activité du symporteur de l'iode, contribuent de ce fait à l'appauvrissement en iode de la thyroïde et à la goitrogenèse.

Le développement de goîtres au cours de la grossesse est sans doute favorisé par l'hyperoestrogénie, mais aussi l'HCG placentaire, la fourniture d'hormones au fœtus, et par la déperdition urinaire en iode. De fait les hypertrophies thyroïdiennes sont aussi constatées dans les situations d'insulinorésistance extrême comme au cours du diabète lipoatrophique. L'aromatisation des androgènes en oestrogènes au sein du tissu adipeux pourrait aussi constituer un facteur de goitrogenèse.

Traditionnellement la TSH n'est pas impliquée dans la constitution du goitre simple, puisque par définition les concentrations de TSH sont normales dans cette situation. À l'inverse, la présence d'une TSH biologiquement active semble requise puisque jamais les sujets souffrant d'hypopituitarisme antérieur acquis ou congénital ne constituent de goitre. [41]

### 3.2.3. Facteurs environnementaux

#### Carence iodée

Cependant le principal facteur influant sur la goitrogenèse est la charge en iode. Une corrélation inverse est établie entre l'importance de l'iodurie et le volume thyroïdien qui s'établit selon une courbe exponentielle [42]. Certes les carences iodées extrêmes sont responsables de carence en hormones thyroïdiennes qui expliquent le défreinage de la TSH et la constitution de goitres.

#### Goitrigènes naturels

L'alimentation est source d'apport de différents goitrogènes : goitrine (dans le chou, le rutabaga), thiocyanate (présent dans le manioc, surtout lorsque celui-ci est exposé au soleil). Ces substances interviennent dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes (pénétration de l'iode, organification). La vitamine A possède un effet inhibiteur sur la transcription du gène de la sous-unité  $\alpha$  de la TSH. Aussi la carence alimentaire en sélénium intervient en particulier dans l'activité des désiodases, et de ce fait sur l'activation de T4 en T3, aussi bien dans la thyroïde qu'en périphérie [41].

#### Tabagisme

Le tabagisme est un facteur majeur de goitrogenèse, potentialisant les effets de la carence iodée [43]. Le tabac libère des cyanides, détoxifiés dans l'organisme sous forme de thiocyanate. Ces cyanides sont aussi libérés dans l'air ambiant par les combustions industrielles. Les concentrations en thiocyanate constituent un reflet de l'exposition aux déchets industriels, et le rapport iodurie / excrétion urinaire de thiocyanate apparaît comme un marqueur du risque de goitre [44].

#### Médicaments

Enfin des médicaments (notamment le lithium, la résorcine) développent un effet goitrigène.

### 3.3. Symptômes et exploration

Au stade initial, l'hypertrophie thyroïdienne est diffuse et homogène, cliniquement latente, parfois responsable d'une légère déformation cervicale antérieure. Le parenchyme est souple, régulier. Cliniquement on parle de goitre lorsque la surface de chacun des lobes excède celle de la dernière phalange du pouce du sujet examiné. En vue de la surveillance, on peut effectuer la mesure du périmètre cervical.

La normalité du taux de TSH est isolément suffisante pour confirmer l'absence de dysfonction thyroïdienne (une valeur basse orienterait plutôt vers une maladie de Basedow, une valeur élevée vers une thyroïdite lymphocytaire).

L'échographie mesure le volume thyroïdien. Lorsque celui-ci est apprécié par la somme du volume des deux lobes, assimilés à une sphère, on parle de goitre au-delà de 16 cm<sup>3</sup> chez l'adolescent, 18 cm<sup>3</sup> chez la femme adulte, 20 cm<sup>3</sup> chez l'homme. Le parenchyme apparaît isoéchogène, sensiblement homogène, peu vasculaire. C'est à un stade plus avancé de goitre multinodulaire parfois plongeant vers le thorax.

### **3.4. Traitement et surveillance**

La surveillance se justifie du fait de l'habituelle latence des goitres qui ne comportent aucun élément fonctionnellement péjoratif. Elle s'exerce avant tout au plan clinique par l'interrogatoire, la palpation occasionnelle de la loge thyroïdienne, la mesure du périmètre cervical. Au stade nodulaire, la vérification du taux de la TSH est légitime. L'échographie est souvent excessivement répétée pour les goitres latents, stables. Elle est plutôt à recommander en cas d'évolutivité ou si les caractéristiques de certaines des formations le justifient, sans négliger éventuellement le recours à la ponction pour étude cytologique.

#### **3.4.1. Hormonothérapie frénatrice**

Le freinage réduit des taux de TSH, est susceptible d'atténuer l'activité des facteurs de croissance impliqués dans l'hyperplasie thyroïdienne et la prolifération des thyrocytes. À l'inverse, l'hormonothérapie thyroïdienne réduit l'activité du symporteur de l'iode, et contribue à accentuer les déficits iodés intrathyroïdiens. Son bénéfice apparaît surtout évident en cas d'hypertrophie homogène du sujet jeune ; le traitement hormonal est aussi envisageable en prévention des poussées de goitrogenèse à l'occasion des grossesses ; il apparaît en revanche peu efficace au stade de goitre multinodulaire organisé.

#### **3.4.2. Iodothérapie**

C'est un traitement traditionnel qui constitue une approche logique dans les pays de carence iodée. Son efficacité était analogue à celle de l'hormonothérapie [45]. Elle peut contribuer à l'accentuation des phénomènes d'auto-immunité. Elle est susceptible de favoriser l'émergence d'hyperthyroïdies surtout au stade de goitre nodulaire comportant des formations fixantes.

### 3.4.3. Traitement chirurgical

Il faut privilégier la thyroïdectomie quasi totale car les résections partielles sont grevées d'un risque élevé de récurrences. Elle est à confier à des chirurgiens spécialisés, pour lesquels le risque récurrentiel et/ou parathyroïdien est faible. Elle est suivie de l'hormonothérapie, d'emblée instituée à posologie substitutive.

### 3.4.4. Traitement radio-isotopique

Il réduit le volume thyroïdien d'environ 30 %, est susceptible d'obtenir la disparition des signes compressifs, d'améliorer le diamètre trachéal et d'éradiquer les foyers éventuellement hyperfonctionnels [46]. Cet effet est rapide, obtenu en quelques mois. Le risque d'hypothyroïdie tardive est faible, non cumulatif avec le temps, majoré par l'éventuel remaniement auto-immun. La survenue des poussées thyrotoxiques ou de signes compressifs précoce est faible ; de très rares cas d'hyperthyroïdie transitoire liés à l'apparition d'ARTSH stimulant ont été décrits.

## 4. Tumeur de la thyroïde

### 4.1. Épidémiologie et étiopathogénie des cancers thyroïdiens

Le cancer de la thyroïde est réputé rare, constituant 1 % des cancers diagnostiqués en France, représentant 3 700 nouveaux cas par an, et responsable annuellement de 400 décès. En réalité, le cancer de la thyroïde est rarement diagnostiqué. En effet les enquêtes autopsiques ont montré qu'en fonction des populations étudiées, de la charge en iode, des critères histopathologiques retenus, la prévalence des cancers occultes atteint 3 à 37 % des individus [47]. Cette haute prévalence est liée à celle des microcancers papillaires, ceux dont le diamètre est inférieur à 10 mm. Malgré tout, la reconnaissance des cancers de la thyroïde est en augmentation constante depuis 1978. En 1993 le cancer de la thyroïde se situait au 10e rang des cancers de la femme, au 17e rang des cancers de l'homme ; en 2002, il représentait le 4e cancer de la femme (après les cancers mammaires, colorectaux et de l'endomètre), au 15e rang des cancers de l'homme [48]. Le nombre de cancers peu différenciés et anaplasiques tend à se réduire, celui des cancers vésiculaires est stable, mais c'est l'augmentation de la reconnaissance des cancers papillaires, surtout des microcancers qui est observée. Cette meilleure reconnaissance des cancers est liée aux modifications des pratiques : palpation plus systématique de la loge thyroïdienne, recours à l'échographie, ponction pour étude cytologique, étude en coupes sériées des pièces de thyroïdectomie [49].

Différente est la situation des cancers médullaires de la thyroïde, développés aux dépens des cellules C. Ils représentent 7 à 10 % des cancers de la thyroïde. Ils sont familiaux dans 30 % des cas. Le dosage de la calcitonine, le dépistage familial par la recherche de mutation du gène Ret ont contribué à en améliorer la reconnaissance. Elle permet une prise en charge thérapeutique plus adaptée et contribue à améliorer le pronostic de cette situation grave.

## **4.2. Facteur de risque**

### **4.2.1. L'exposition aux rayons ionisants**

Notamment chez l'enfant. L'augmentation du risque de cancer existe pour une irradiation de la région cervicale supérieure à 100 mGy, surtout avant l'âge de 15 ans. Les cancers thyroïdiens radio-induits sont de type papillaire. Après l'explosion de la centrale de Tchernobyl en 1986, il n'a pas été établi en France de sur risque de cancer de la thyroïde lié à l'accident nucléaire.

### **4.2.2. Facteurs environnementaux et hormonaux**

L'influence des facteurs environnementaux comme celle des facteurs hormonaux et reproductifs chez la femme reste débattue. La charge en iode dans l'alimentation pourrait avoir un impact sur la distribution des variétés histologiques : la carence en iode semble favoriser la survenue de cancers folliculaires, tandis que les cancers papillaires sont plus fréquents dans les régions à régime alimentaire richement iodé.

### **4.2.3. Facteurs génétiques**

Des facteurs génétiques pourraient favoriser la survenue de cancers thyroïdiens. Les gènes candidats en cours d'étude sont impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, les voies de signalisation kinase-dépendante, les voies de réparation de l'ADN, le métabolisme des hormones thyroïdiennes. Les tumeurs thyroïdiennes bénignes et malignes ont été associées à la polypose adénomateuse familiale (gène APC) et à la maladie de Cowden (gène PTEN). Certains réarrangements somatiques du gène RET (REarranged during Transfection) favorisent les cancers papillaires, tandis que les mutations germinales du même gène se traduisent par la constitution de tumeurs endocrines multiples dont le cancer médullaire thyroïdien.

### 4.3. Exploration

#### 4.3.1. Examen clinique

Nodule solitaire chez un homme, consistance ferme ou indurée, contours irréguliers, caractère douloureux et de croissance rapide du nodule, tuméfaction fixée aux plans profonds, adénopathie(s) homolatérale(s) au nodule, dysphonie par paralysie récurrentielle.

#### 4.3.2. Examen échographique

Nodule hypoéchogène, de contours flous, vascularisation intranodulaire, microcalcifications, adénopathies homolatérales.

#### 4.3.3. Examen cytologique

Les limites de la lecture cytologique sont l'échantillonnage inadéquat et les tumeurs folliculaires. Les performances diagnostiques dépendent autant de l'expérience du praticien ponctionneur que de celle du cytologiste interprétant les étalements. Le cancer papillaire peut être reconnu grâce aux anomalies nucléaires caractéristiques.

#### 4.3.4. Examen extemporané

L'analyse extemporanée préopératoire peut être prise en défaut et méconnaître la malignité en présence de : cancer vésiculaire à invasion minime, cancer papillaire à variante vésiculaire, goitres plurinodulaires volumineux, microcarcinomes papillaires. [50.51]

### 4.4. Classification des cancers thyroïdiens

On utilise la classification des tumeurs de la thyroïde réactualisée en 2004 [52].

#### 4.4.1. Les cancers papillaires

Représentent plus de 80 % des tumeurs thyroïdiennes. Ils sont en règle générale de très bon pronostic car d'évolution lente et découverts à un stade précoce. C'est le cas du microcancer papillaire de la thyroïde, défini par une taille de moins de 10 mm, dont les études autopsiques ont révélé qu'il pouvait concerner jusqu'à 36 % des adultes. Histologiquement, ils sont caractérisés par une architecture papillaire et définis par la reconnaissance de cellules tumorales aux noyaux clarifiés, rainurés, présentant des chevauchements, des inclusions. Parfois, le diagnostic peut être suggéré en amont de l'examen histopathologique devant des présentations échographiques et cytologiques évocatrices.

#### 4.4.2. Les cancers vésiculaires

Sont responsables de 10 à 15 % des cas de cancers thyroïdiens différenciés. La malignité est affirmée par la présence d'invasion de la capsule tumorale et/ou l'existence

d'embolies vasculaires ou lymphatiques. Ces critères ne peuvent être appréciés à l'examen cytologique, d'où les incertitudes dans leur reconnaissance préopératoire.

#### 4.4.3. Les cancers peu différenciés

Ils représentent 5 à 7 % des carcinomes thyroïdiens. Ils sont reconnus comme une entité pathologique à part entière du fait de leur pronostic intermédiaire entre les formes bien différenciées et indifférenciées. Ce groupe comprend notamment les cancers insulaires et trabéculaires, d'architecture solide, microfolliculaire. Ils sont responsables d'une fréquence élevée de récidives et de métastases (64 %). La mortalité liée aux cancers thyroïdiens peu différenciés est de 34 %. [52.53].

#### 4.4.4. Les cancers médullaires

Ils représentent 5 à 8 % des cancers thyroïdiens. Ils sont développés à partir de cellules parafolliculaires. Le cancer médullaire se présente comme une tumeur de taille variable, localisée à la jonction des tiers supérieur et moyen des lobes thyroïdiens, en raison de la distribution topographique des cellules C. Les cellules sont rondes ou polyédriques, le stroma tumoral comporte de la substance hyaline et amyloïde. La recherche d'une immunoréactivité pour la calcitonine et l'antigène carcino-embryonnaire permet d'étayer le diagnostic. Une hyperplasie des cellules C peut correspondre à un état pré-tumoral dans les formes sporadiques et familiales mais se rencontre également dans diverses situations bénignes. C'est un cancer qui diffuse à la fois par voie sanguine et lymphatique. [54]

#### 4.4.5. Les cancers anaplasiques

Ils représentent environ 2 % des cancers de la thyroïde et leur incidence annuelle est de l'ordre de 2 par million d'habitants. Le pic de fréquence des cancers anaplasiques est observé vers la 6e et la 7e décennie avec un rapport homme/femme proche de 1 à 1,5. La plupart des cancers anaplasiques proviennent de la dédifférenciation d'un cancer thyroïdien de souche folliculaire méconnu chez des patients porteurs d'anciens goîtres. Le diagnostic est suggéré par l'étude cytologique et affirmé par la biopsie chirurgicale. Trois aspects histologiques sont décrits : tumeur à cellules géantes polygonales, à cellules fusiformes ou à cellules squameuses. [48]

#### 4.4.6. Lymphome thyroïdien

Il représente 2 à 3 % des tumeurs thyroïdiennes. Il peut s'agir d'un lymphome primitif de la thyroïde ou d'une localisation thyroïdienne d'un lymphome généralisé. Il survient chez des sujets âgés. Le lymphome peut se présenter comme une tuméfaction rapidement diffuse,

sensible, évolutive, douloureuse, très hypoéchogène et hypervasculaire au sein d'un parenchyme thyroïdien remanié par une thyroïdite chronique marquée. Le diagnostic suggéré par la ponction cytologique doit être confirmé par un prélèvement biopsique qui permet l'étude de la population lymphoïde. [49]

#### **4.5. Prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés papillaires et folliculaires**

##### **4.5.1. Evaluation préopératoire**

L'évaluation préopératoire comporte un dosage de TSH, de calcémie, une échographie cervicale, un examen de la mobilité des cordes vocales. Le dosage de calcitonine se généralise. Une ponction pour analyse cytologique ou dosage de thyroglobuline dans le liquide de rinçage de l'aiguille est pratiquée devant un nodule thyroïdien suspect ou une adénopathie caractérisée. Si le cancer paraît invasif : extension ganglionnaire présumée en échographie, scanner cervical voire endoscopie trachéale ou oesophagienne.

##### **4.5.2. Approche chirurgicale**

Les objectifs du traitement chirurgical sont :

1. de réséquer la tumeur et d'explorer les ganglions.
2. d'assimiler le malade à un groupe pronostique donné selon la classification TNM et les constatations pathologiques.
3. d'enlever le maximum de tissu thyroïdien pour permettre au traitement radio-ablatif à l'iode 131 d'être efficace.

Lorsque le cancer a été suspecté avant l'intervention, le traitement chirurgical recommandé est la thyroïdectomie totale, idéalement complétée d'un curage ganglionnaire du compartiment central.

##### **4.5.3. Traitement radiométrabolique**

Le traitement radiométrabolique vient en complément de la thyroïdectomie totale. Il a plusieurs buts: détruire tout tissu thyroïdien résiduel pour octroyer à la thyroglobuline la valeur de marqueur tumoral, traiter d'éventuels foyers tumoraux micro ou macroscopiques, réaliser le bilan d'extension par une cartographie corps entier des éventuels foyers captant l'iode. [46.47.55]

##### **4.5.4. Traitement des métastases fixant l'iode 131**

En cas de maladie résiduelle, l'administration de l'iode permet d'une part une cartographie des différentes localisations tumorales avant de préciser ces atteintes par des moyens d'imagerie adaptés et, d'autre part, d'indiquer la poursuite du traitement par des doses

itératives d'iode 131 si le degré de fixation de l'iode apparaît suffisant cependant, lorsque ce bilan isotopique décèle une ou plusieurs adénopathies cervico-médiastinales persistantes, ces dernières doivent faire l'objet d'une exérèse chirurgicale. [56]

#### **4.5.5. Traitement hormonal frénateur**

Le cancer thyroïdien différencié est hormonodépendant et sa croissance peut être stimulée par des taux élevés de TSH. Une hormonothérapie thyroïdienne est toujours nécessaire chez les patients opérés d'un cancer de la thyroïde et doit être adaptée aux facteurs pronostiques du cancer, à l'étendue du traitement chirurgical initial, à l'ancienneté du suivi, au terrain cardiaque et au statut osseux du malade. La lévothyroxine est le traitement de référence car sa longue demi-vie assure une stabilité de l'hormonémie. [56]

#### **4.5.6. Modalités de surveillance après le traitement initial**

##### **A. Examen clinique**

On réalise une palpation attentive du cou pour dépister une récurrence dans la loge de thyroïdectomie ou la présence d'adénopathies cervicales.

##### **B. Examens biologiques**

La surveillance biologique repose tous les 6 à 12 mois sur la mesure de la TSH, de la thyroglobuline. La présence d'anticorps antithyroglobuline constitue une source d'interférence, minorant les taux circulants de thyroglobuline.

##### **C. Échographie cervicale**

L'échographie cervicale permet le repérage des rechutes dans le lit de thyroïdectomie et des ganglions pathologiques. Elle guide la ponction des images suspectes qui permettra d'apporter la preuve cytologique ou biologique d'une maladie persistante.

#### **4.6. Prise en charge des cancers anaplasiques**

##### **4.6.1. Place de la chirurgie**

La chirurgie thyroïdienne améliore la survie dans les maladies intrathyroïdiennes. Son bénéfice sur la survie est plus discuté en cas de maladie cervicale d'emblée inextirpable ou en présence de métastases inaugurales.

##### **4.6.2. Radio-chimiothérapie et traitements combinés**

La chimiothérapie tient une place importante du fait d'une présentation métastatique de la maladie au moment du diagnostic dans 20 à 50 % des cas. La molécule de référence reste la doxorubicine.

La radiothérapie cervicale externe est proposée assez constamment : en néoadjuvant pour réduire le volume tumoral avant une éventuelle intervention thyroïdienne, en postopératoire à titre adjuvant si la chirurgie a été complète ou pour contrôler les résidus tumoraux dans le cas contraire, soit encore dans le cadre d'une prise en charge palliative pour soulager la dyspnée et la dysphagie.

#### **4.7. Prise en charge des lymphomes thyroïdiens**

Le traitement dépend des critères histopronostiques du lymphome, de son degré d'extension, de l'état général du patient et fait appel à une chimiothérapie orale ou systémique, une irradiation cervicale. Certains cas de lymphome localisés ont pu être guéris par la chirurgie mais le traitement chirurgical n'est pas la règle. [49]

#### **4.8. Prise en charge des cancers thyroïdiens médullaires**

##### **Traitement chirurgical initial**

Ce traitement chirurgical consiste en une thyroïdectomie totale associée à un curage ganglionnaire en raison de la grande lymphophilie de ce cancer. Le curage doit intéresser le compartiment central du cou, les aires ganglionnaires latérales homolatérales au côté de la tumeur) voire bilatérales. [57.58]

#### **4.9. Prise en charge des cancers thyroïdiens de souche folliculaire et des cancers médullaires évolutifs ou en récurrence**

##### **Chirurgie des rechutes locales**

Les récurrences locorégionales des cancers folliculaires et médullaires peuvent bénéficier d'un nouveau traitement chirurgical avec un risque majoré d'hypoparathyroïdie et de lésion récurrentielle.

##### **Chirurgie des métastases à distance**

Les métastases pulmonaires sont souvent multiples et donc difficilement curables chirurgicalement. Cependant, si elles sont uniques ou se présentent de manière groupée, une métastasectomie par thoracotomie peut être envisagée. En cas de métastase osseuse unique, une intervention chirurgicale peut aussi être pratiquée à visée curative.

##### **Radiothérapie externe**

Elle est utilisée dans un but antalgique ou de contrôle tumoral. L'irradiation cervico-médiastinale est proposée à la fois dans les cancers folliculaires et médullaires dans certains cas d'évolution tumorale locorégionale symptomatiques, non accessibles à un nouveau

traitement chirurgical. Lorsque la calcitonine postopératoire reste élevée après une chirurgie première pour cancer médullaire, une irradiation cervicale adjuvante diminue le taux de rechute cervicale sans influence démontrée sur la survie [59].

### **Radiothérapie métabolique**

Les métastases pulmonaires des cancers thyroïdiens de souche folliculaire répondent au traitement radiométabolique à l'iode 131 dans 30 % des cas, surtout chez des sujets jeunes avec un faible volume tumoral. Les métastases osseuses sont également susceptibles de répondre à l'iode radioactif après d'éventuels traitements locorégionaux préalables.

Des techniques de radio-immunothérapie ont été également développées pour le traitement des cancers médullaires métastatiques évolutifs. Elles font appel à la perfusion d'anticorps monoclonaux bispécifiques anti-ACE et anti-DTPA radiomarqués à l'iode 131, permettant une irradiation limitée aux cellules cibles. [60]

### **Radiologie interventionnelle**

Quelques procédures pratiquées en radiologie interventionnelle intéressantes pour leur efficacité antalgique ou parce qu'elles peuvent s'appliquer aux cancers thyroïdiens, hypervasculaires et d'évolution lente.

### **Chimiothérapie**

Les résultats de la chimiothérapie classique antimitotique sont décevants dans la prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés folliculaires et médullaires. Les agents thérapeutiques employés en mono ou polychimiothérapie ont été respectivement la doxorubicine, le cisplatine, les taxanes pour les cancers folliculaires et le 5FU, la streptozotocine, la dacarbazine, le cyclophosphamide, la vincristine pour les cancers médullaires.

### **Thérapies bloquant l'angiogenèse et les voies tyrosine-kinase dépendantes**

Ces thérapies répondent au concept d'inhibition spécifique des voies d'activation altérées dans la cellule cancéreuse dont celle de l'angiogenèse tumorale. Ces thérapies représentent un espoir sérieux pour les patients ayant des cancers thyroïdiens métastatiques en échec des traitements traditionnels. Les conclusions des premières études cliniques concernant ces molécules se résument ainsi : une stabilisation de la maladie chez plus de la moitié des patients progressifs, presque constamment une baisse du marqueur biologique, et des effets indésirables fréquents, parfois limitants, qu'il faudra apprendre à traiter et à prévenir. [2. 61]

## 1. Matériel

### 1.1. Population et conception d'étude

Une étude transversale prospective a été menée dans le service de médecine interne de l'hôpital El Hakim Okbi de la wilaya de Guelma (Est de l'Algérie) dans la période étendue du janvier 2014 au septembre 2015.

Quatre-vingt-six (86) patients participant à la consultation spécialisée pour les troubles présumés de la thyroïde ont été inclus dans l'étude. Le seul critère de sélection des patients c'est bien la présence d'une dysthyroïdie.

Un questionnaire structuré a été rempli par le médecin pour chaque patient, qui précise: l'âge, le sexe, la taille, le tour de taille, le poids, la tension artérielle, les antécédents médicaux du patient ainsi de sa famille et les résultats cliniques. Les résultats des examens biologiques et radiologiques ont été récoltés après le recrutement (Voir annexe).

Un consentement éclairé écrit a été obtenu de chaque patient après une explication complète du but et de la nature de toutes les procédures utilisées.

La wilaya de Guelma est située dans le nord-est de l'Algérie, lointe de 40 km de la mer méditerranéenne, c'est une zone endémique, montagneuse et riche en sources thermiques.

### 1.2. Equipements et instruments

Les paramètres biochimiques ont été effectués à l'aide d'un auto-analyseur de chimie clinique (XL 200 - Erba diagnostics Mannheim). (Figure 05) (Voir annexe).

Le dosage des hormones ainsi les paramètres immunologiques a été réalisée par méthode immunofluorescence sur l'automate d'hormonologie et d'auto-immunité VIDAS, biomérieux SA, France. (Figure 06) (Voir annexe).

Un coagulomètre de la marque thrombotimer2 a été utilisé pour mesurer la concentration du fibrinogène (Figure 07) (Voir annexe).

Un coulter d'hématologie (Diatron Abacus) a été utilisé afin de faire les formules numériques sanguines (FNS). (Figure 08) (Voir annexe).

Un ionogramme (EasyLyte) a été utilisé afin de mesurer les électrolytes. (Figure 09) (Voir annexe).

Une exploration radiologique est effectuée en réalisant une échographie cervicale à l'aide d'une sonde linéaire de 7.5 MHz (Figure10) (Voir annexe), ainsi une scintigraphie.

Une centrifugeuse de type (Hettichrotifix 32 A) était utilisée afin de séparer les plasmas (Figure 11) (Voir annexe).

Des pipettes graduées en verre pour la mesure de la vitesse de sédimentation (VS) et des micro-pipettes de différents volumes afin de manipuler les plasmas et les réactifs.

- Un pèse-personne afin de mesurer le poids, un ruban mètre pour mesurer le tour de taille.
- La tension artérielle a été mesurée à l'aide d'un tensiomètre (Comed).
- Les prélèvements sanguins ont été réalisés sur 3 types de tube avec anticoagulants :
  - le lithium d'héparine : paramètres biochimiques et immunologiques,
  - l'EDTA : FNS
  - le Citrate : fibrinogènes et vitesse de sédimentation (VS).
- Les marques des réactifs utilisés pour le dosage des paramètres biochimiques et immunologiques sont spinereact et biomérieux respectivement.

## 2. Méthodologie

### 2.1. Paramètres étudiés

#### 2.1.1. Paramètres anthropométriques (Poids. Taille. IMC. Tour de taille)

L'anthropométrie est la seule et unique technique à la fois portable, universellement applicable, bon marché et non invasive, qui permette d'évaluer la corpulence, les proportions et la composition du corps humain. Les mesures anthropométriques sont le reflet de l'état nutritionnel et de santé, mais peuvent aussi être utilisées pour prévoir les aptitudes, l'état de santé et la survie.

#### IMC

L'indice de masse corporelle ou IMC (BMI en anglais pour Body Mass Index) permet de déterminer la corpulence d'une personne. Cet indice de masse corporelle se calcule en fonction de la taille (en mètres) et du poids (en kilogrammes). Il n'est correctement interprétable que pour un adulte de 18 à 65 ans. L'IMC est le rapport du poids (en kg) sur la taille (en mètre) élevée au carré. Par exemple, une personne qui mesure 1,70 m et pèse 60 kg a un IMC de  $60/1,70 \times 1,70 = 20,76 \text{ kg/m}^2$ . Chez l'adulte, un IMC compris entre 18,5 et 24,9 est

considéré comme normal. En dessous d'un IMC de 18,5, on parle de maigre. Au-dessus de 24,9, on parle de surcharge pondérale. Quant à l'obésité, son seuil est fixé à 30 et trois stades sont distingués : l'obésité modérée, sévère et très sévère (encore appelée massive ou morbide). [62]

**Tableau 01:** Interprétation de l'IMC

IMC ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ )	Interprétation
moins de 16,5	Dénutrition ou anorexie
16,5 à 18,5	Maigre
18.5 à 25	Corpulence normale
25 à 30	Surpoids
30 à 35	Obésité modérée
35 à 40	Obésité sévère
Plus de 40	Obésité morbide ou massive

### Tour de taille

Un marqueur de santé puisque il indique le risque de développement une maladie cardiovasculaire ou un diabète chez une personne en surpoids, Il quantifie de façon simple l'obésité abdominale, en mesurant la partie la plus étroite entre le sommet des hanches et la base de la cage thoracique. Les femmes doivent avoir un tour de taille inférieur à 90 centimètres et les hommes un tour de taille inférieur à 100 centimètres.

#### 2.1.2. Facteurs de risque

##### Antécédents personnels (ATCDP)

Ils sont les phénomènes morbides (concernant la maladie que présente le patient au moment de la consultation) se rapportant à l'histoire du patient, qui précèdent la maladie en question.

### **Antécédents familiaux (ATCDF)**

Les antécédents familiaux consistent en des informations au sujet de troubles dont ont souffert des parents directs du patient. L'exploration des antécédents familiaux fait partie de tout examen clinique et complet l'anamnèse.

#### **2.1.3. Paramètres cliniques / Symptomatologie**

En médecine, un symptôme ou signe fonctionnel est un signe clinique qui représente une manifestation d'une maladie, tel qu'exprimé et ressenti par un patient. En général, pour une pathologie donnée, les symptômes sont multiples.

#### **2.1.4. Dosage des paramètres biochimiques**

##### **A. Glucose**

##### **Principe**

Méthode de Trinder. Le glucose est oxydé par la Glucose oxydase (GOD) en acide gluconique et  $H_2O_2$  qui réagit en présence de Péroxydase (POD) avec le chloro-4- phénol et le 4-Amino-antipyrine (PAP) pour former une quinonéimine rouge. L'absorbance du complexe coloré, proportionnelle à la concentration en glucose dans le spécimen et est mesurée à 505 nm. [63.64]

##### **Valeurs normales**

3,9 – 6,1 mmol/L

##### **B. Bilan rénal**

Dans ce travail on a évalué la fonction rénale en mesurant la concentration de l'urée sanguine et la créatinine sanguine.

##### **Urée**

##### **Principe**

Méthode enzymatique et colorimétrique basée sur l'action spécifique de l'uréase qui hydrolyse l'urée en ions ammonium et carbonate. Les ions ammonium forment ensuite avec le chlore et le salicylate un complexe coloré bleu-vert. L'intensité de coloration, proportionnelle à la concentration en urée dans le spécimen, est mesurée à 590 nm. [65]

##### **Valeurs normales**

2,1 – 7,1 mmol/L

## Créatinine

### Principe

Réaction colorimétrique (réaction de Jaffé, sans étape de pré-traitement du spécimen) de la créatinine avec l'acide picrique en milieu alcalin dont la cinétique de développement est mesurée à 490 nm (490-510). Cette méthode a été optimisée (spécificité, rapidité et adaptabilité) par l'utilisation d'une méthode cinétique en 2 points. [66.67]

### Valeurs normales

Homme : 80 – 115  $\mu\text{mol/L}$

Femme : 53 – 97  $\mu\text{mol/L}$

## C. Acide urique

### Principe

L'acide urique est oxydé par l'uricase en allantoïne et peroxyde d'hydrogène ( $2\text{H}_2\text{O}_2$ ) lequel, en présence de peroxydase (POD), 4-aminophénazone (4-AF) et 2-4 Dichlorophénol Sulfonate (DCPS), forme un composé rosacé. L'intensité de quinone-imine rouge formée est proportionnelle à la concentration d'acide urique présent dans l'échantillon testé. [68.69]

### Valeurs normales

Homme : 214 – 458  $\mu\text{mol/L}$

Femme : 149 – 405  $\mu\text{mol/L}$

## D. Bilan lipidique

Afin d'évaluer le statut lipidique on a mesuré les taux du cholestérol total, le triglycéride, le cholestérol HDL et le cholestérol LDL.

### Cholestérol total

#### Principe

Méthode enzymatique décrite par Allain et al. Le cholestérol est estérifié par la Cholestérol estérase (CE) en Cholestérol plus des acides gras libres, le cholestérol est oxydé par la Cholestérol oxydase (CO) en Cholèsten 4 one 3 et  $\text{H}_2\text{O}_2$  qui réagit en présence de Peroxydase (POD) avec le chloro-4- phénol et le 4-Amino-antipyrine (PAP) pour former une quinone-imine rouge. L'absorbance du complexe coloré, proportionnelle à la concentration en cholestérol dans le spécimen et est mesurée à 505 nm. [70]

**Valeurs normales**

< 5,8 mmol/L

**Triglycéride****Principe**

Méthode de *Fossati et Prencipe* couplée à une réaction de Trinder. Le triglycéride sous l'action de la lipase devient glycérol et acides gras libres, le glycérol est phosphorylé par la Glycérol Kinase (GK) en Glycérol 3 Phosphate, ce dernier est oxydé par la Glycérol 3 phosphate oxydase (GPO) en DihydroxyacétonePhosphate (DHAP) et H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> qui réagit en présence de Péroxydase (POD) avec le chloro-4- phénol et le 4-Amino-antipyrine (PAP) pour former une quinonéimine rouge. L'absorbance du complexe coloré, proportionnelle à la concentration en triglycéride dans le spécimen et est mesurée à 505 nm. [71.72]

**Valeurs normales**

0,40 – 1,82 mmol/L

**Cholestérol HDL****Principe**

Les lipoprotéines de faible densité (LDL), les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et chylomicrons du spécimen sont précipités par l'acide phosphotungstique (PTA) et le chlorure de magnésium. Le Cholestérol-HDL obtenu dans le surnageant après centrifugation (3000 tours/min pendant 10 min) est ensuite dosé par un réactif pour le dosage du cholestérol total et la mesure se fait à 505 nm. [73]

**Valeurs normales**

> 1,0 mmol/L

**Cholestérol LDL****Principe**

Méthode directe avec détergents sélectifs, sans pré-traitement du spécimen. Au cours de la première phase, seules les lipoprotéines non-LDL sont solubilisées par le détergent 1. Le cholestérol ainsi généré, soumis à l'action de la cholestérol Oxydase (CO) et de la cholestérol Estérase (CE), produit un composé incolore. Au cours de la seconde phase, le détergent 2 solubilise le cholestérol- LDL. Le couple chromogénique développe une réaction colorée proportionnelle à la concentration en cholestérol-LDL. La lecture s'effectue à 546 nm (520-580). [73]

**Valeurs normales**

< 3,36 mmol/L

**E. Bilan phosphocalcique****Calcium****Principe**

La méthode de crésolphtaléinecomplexon ou CPC décrite (dérivée de Moorehead et Briggs) permet de déterminer la concentration en Calcium total dans le sérum, le plasma ou les urines. En milieu alcalin, le CPC réagit avec les ions calcium pour former un complexe coloré rouge foncé dont l'absorbance, mesurée à 570 nm, est proportionnelle à la concentration en calcium dans le spécimen. [74]

**Valeurs normales**

2,15- 2,50 mmol/L

**Phosphore****Principe**

Méthode sans déprotéinisation décrite par Daly et al. et modifiée par Gamst O.K et Try K.

En milieu acide, les ions phosphate forment avec molybdate d'ammonium un complexe phospho-molybdique. L'absorbance mesurée à 340 nm, est proportionnelle à la concentration en ions phosphate dans spécimen. [75.76]

**Valeurs normales**

0,87 – 1,45 mmol/L

**F. Bilan hépatique****ALT/ TGP****Principe**

Méthode développée par Wroblewski et La Due, optimisée par Henry et Bergmeyer (conforme aux recommandations de l'IFCC) sans phosphate de pyridoxale.

- L- Alanine et 2- Oxoglutarate donnent par la réaction de l'Alanine Transférase le Pyruvate et L-Glutamate.
- Le Pyruvate et NADH H<sup>+</sup> sous l'action de Lactate déshydrogénase produisent le L-Lactate et le NAD<sup>+</sup>

- La diminution de l'absorbance due à la conversion du NADH en NAD<sup>+</sup> et proportionnelle à l'activité ALT dans le specimen, est mesuré à 340nm. [77.78.79]

**Valeurs normales**

5 – 45 UI/L

**AST/ TGO****Principe**

Méthode développée par Karmen et Al, et optimisée par Henry et Al, (conforme aux recommandations de l'IFCC).

- L- Aspartate et 2- Oxoglutarate donnent par la réaction de l'Aspartate Transférase l'Oxaloacetate et L-Glutamate.
- L'Oxaloacetate et NADH H<sup>+</sup> sous l'action de Malate déshydrogénase produisent le L-Malate et le NAD<sup>+</sup>.
- La diminution de l'absorbance due à la conversion du NADH en NAD<sup>+</sup> et proportionnelle à l'activité AST dans le specimen, est mesuré à 340nm. [77.80]

**Valeurs normales**

5 – 45 UI/L

**Phosphatase alcaline PAL****Principe**

Méthode optimisée basée sur les recommandations de la DGKC (Société allemande clinique. 1972) et de la SCE (Société scandinave de chimie clinique). En milieu alcalin, les phosphatases alcalines catalysent l'hydrolyse du p.nitrophénylphosphate en p. nitrophénol et phosphate. La vitesse d'apparition du p. nitrophénol, suivie par la variation de l'absorbance à 405 nm, proportionnelle à l'activité PAL dans le spécimen. [73.81.82]

**Valeurs normales**

< 279 UI/L

**Bilirubine totale****Principe**

Méthode basée sur le principe de Rand et Di Pasqua automatisée par Golub et al.

La réaction entre la BT et la dichloroanilinediazotée en présence d'un détergent ou d'un solvant conduit à un composé, l'azobilirubine dont l'absorbance, directement proportionnelle à la concentration en BT dans le spécimen, est mesurée à 550 nm (540-560). [83.84]

**Valeurs normales**

Bilirubine totale : 5 – 20,5  $\mu\text{mol/L}$

Bilirubine directe : < 4,3  $\mu\text{mol/L}$

**G. Magnésium****Principe**

Méthode basée sur celle décrite par Gindier, Helth et Khayam-Bashi.

La calmagite (acide 1-{1-hydroxy-4-méthyl-2-phénylaz}-2-naphtol-4-sulfonique), un indicateur métallochromique, forme un complexe coloré en milieu alcalin, avec le magnésium. L'absorbance du complexe est mesurée à 510-550 nm et est proportionnelle à la concentration en magnésium dans le spécimen. L'EGTA limite l'interférence du calcium tandis que le cyanure de potassium (KNC) réduit celle des métaux lourds. Le polyvinylpyrrolidone (PVP) en un tensio-actif réduit l'interférence des protéines et de la lipémie. [73.85.86]

**Valeurs normales**

0,66 – 1,07 mmol/L

**H. Albumine****Principe**

En milieu tamponné à PH 4,2 le vert de bromocrésol se combine à l'albumine pour former un complexe coloré dont l'absorbance mesurée à 630 nm (620-640) est proportionnelle à la concentration en albumine dans le spécimen. [87.88]

**Valeurs normales**

35-50 g/L

## I. Protéines totales

### Principe

Méthode colorimétrique décrite par Gornall et al, les liaisons peptidiques des protéines réagissent avec  $\text{Cu}^{2+}$  en solution alcaline pour former un complexe coloré dont l'absorbance, proportionnelle à la concentration en protéine dans le spécimen est mesurée à 550 nm. Le réactif Biuret contient du sodium potassium tartrate qui complexe les ions cuivriques et maintient leur solubilité en solution alcaline. [73]

### Valeurs normales

64 – 83 g/L

## J. Bilan martial

### Fer sérique

#### Principe

Après rupture de la liaison fer-transferrine en présence d'acide citrique, le fer  $\text{Fe}^{+3}$  est réduit par l'acide ascorbique en ions  $\text{Fe}^{+2}$ . Les ions  $\text{Fe}^{+2}$  forment, avec le 3-(2-Pyridyl) -5, -6-dufiryrl-1, -2, -4-triazine-disulfonate, (Férène) un complexe coloré, dont l'absorbance, mesurée à 600 nm (680-620), est directement proportionnelle à la concentration en fer dans spécimen. La thiourée contenue dans le réactif permet de prévenir l'interférence du cuivre. [89]

### Valeurs normales

Homme : 11,6 – 31,3  $\mu\text{mol/L}$

Femme : 9,0 – 30,4  $\mu\text{mol/L}$

### La ferritine

#### Principe

Le principe du dosage associe la méthode immunoenzymatique sandwich en une étape à une détection finale en fluorescence (ELFA). Le cône à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et répartis dans la cartouche.

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration/refoulement du milieu réactionnel.

Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-Méthyl-ombelifery phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône ; l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce

substrat en un produit (4-Méthyl-ombeliferone) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. A la fin du test, les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à une courbe de calibration mémorisée, puis imprimés.

#### **Valeurs normales**

Homme : 30 – 350 ng/ml

Femme : 20 – 250 ng/ml

#### **K. Lactate déshydrogénase (LDH)**

##### **Principe**

Méthode de Henry et al (conforme aux recommandations SFBC)

La diminution de l'absorbance due à la conversion du NADH en NAD<sup>+</sup>, directement proportionnelle à l'activité LDH dans le spécimen, est mesurée à 340 nm. [90.91]

#### **Valeurs normales**

200 – 400 UI/L

#### **L. Créatine kinase (CK)**

##### **Principe**

Méthode de dosage enzymatique décrite par Olivier, modifiée par Rosalski puis par Szasz.

L'augmentation d'absorbance mesurée à 340nm est proportionnelle à l'activité CK dans le spécimen.

- La créatine phosphate plus L'ADP donnent sous l'effet de la créatine kinase la créatine plus ATP.
- Le D-Glucose plus l'ATP produisent sous l'action de l'HK l'ADP et le G-6-Phosphate.
- Le G-6-Phosphate et NADP<sup>+</sup> donnent sous l'action de G6-PDH le 6-Phosphogluconate et le NADPH plus H<sup>+</sup>. [92.93.94]

#### **Valeurs normales**

Homme : 38 – 174 UI/L

Femme : 26 – 140 UI/L

#### **M. Ionogramme**

Les mesures font appel à un certain nombre de techniques dont les mesures potentiométriques étant les plus utilisées. Ces dernières mesurent la différence de potentiel de part et d'autre d'une membrane sélective vis-à-vis d'un ion. Cette variation, mesurée par

rapport à une électrode de référence, est directement proportionnelle au logarithme de l'activité de l'ion en solution. Les électrodes de sodium sont constituées de verre auquel est incorporé de l'oxyde de lithium et d'aluminium, et celles de potassium incorporent un polypeptide cyclique séquestrant, la valinomycine.

### **Valeurs de références**

Sodium (Na) : 135 – 155 mmol/l

Potassium (K) : 3.60 – 5.55 mmol/l

## **N. Bilan inflammatoire**

### **CRP**

#### **Principe**

Les particules de CRP-Latex sont recouvertes d'anticorps anti-CRP humaine. Le réactif CRP-Latex est standardisé pour détecter des taux de CRP dans le sérum aux environs de 6 mg/L, taux considéré comme étant la plus petite concentration ayant une signification clinique.

Le mélange antigène-anticorps qui se traduit par une agglutination facilement visible dans les 2 minutes. La présence ou l'absence d'agglutination visible indique la présence ou l'absence de CRP dans le spécimen.

#### **Valeurs normales**

< 6 mg/L

### **Fibrinogène**

#### **Principe**

Technique basée sur les travaux de Von Claus et Al., valisés par Destain F. et al. En présence d'un excès de thrombine, le temps de coagulation d'un plasma préalablement dilué est inversement proportionnel à la concentration en fibrinogène. [95.96]

#### **Valeurs normales**

1,50 g/L – 4,00 g/L

**Vitesse de sédimentation (VS)****Principe**

Cette vitesse dépend de la concentration des protéines dans le sang. Elle varie notamment en cas d'inflammation, lorsque les taux de protéines inflammatoires, de fibrinogène ou encore d'immunoglobulines augmentent. On l'utilise donc en général comme un marqueur de l'inflammation. [97]

**Valeurs normales**

1<sup>ère</sup> heure : 2 – 6 mm

2<sup>ème</sup> heure : 10 – 20 mm

**O. Hémogramme****Principe**

Certains paramètres liés à ces éléments sont mesurés (taux d'hémoglobine, volume globulaire moyen = VGM) et d'autres sont calculés (hématocrite, teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine = TCMH, concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine = CCMH). D'autres indices (Indice de distribution des globules rouges ou des plaquettes) peuvent également être calculés par les automates de numération. [98]

**Valeurs normales**

**Tableau 02** : Valeurs de références de l'hémogramme.

	Femme	Homme
<b>Globules blancs (<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	4 – 10	4 – 10
<b>Hématies (millions/<math>\text{mm}^3</math>)</b>	4,0 – 5,3	4,2 – 5,7
<b>Hémoglobine (g/100 ml)</b>	12,5 – 15,5	14,0 – 17,0
<b>Hématocrite (%)</b>	37 – 46	40 – 52
<b>VGM (<math>\mu\text{m}^3</math>)</b>	80 – 95	80 – 95
<b>CCMH (%)</b>	30 – 35	30 – 35
<b>Plaquettes (<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	150 – 400	150 – 400

### 2.1.5. Bilan thyroïdien

#### A. Dosage de TSH

Le dosage de TSH est un test quantitatif automatisé sur les instruments de la famille VIDAS, permettant la détermination immunoenzymatique de l'hormone thyroïdienne humaine dans le sérum ou le plasma humain (héparinate de lithium) par technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

#### Principe

Le principe du dosage associe la méthode immunoenzymatique sandwich en une étape à une détection finale en fluorescence (ELFA).

Le cône à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et répartis dans la cartouche.

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration/refoulement du milieu réactionnel.

L'échantillon est prélevé puis transféré dans le puits contenant l'anticorps anti-TSH marqué à la phosphatase alcaline (conjugué). Le mélange échantillon/conjugué est aspiré puis refoulé plusieurs fois par le cône. Cette opération permet à l'antigène de se lier d'une part aux immunoglobulines fixées sur le cône et d'autre part au conjugué formant ainsi un sandwich. Des étapes de lavages éliminent les composés non fixés. Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-méthyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône, l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-méthyl-ombelliféron) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. La valeur du signal de fluorescence est proportionnelle à la concentration de l'antigène présent dans l'échantillon.

#### Valeurs normales

Euthyroïdie : 0,25 – 5  $\mu$ UI/ml

Hypothyroïdie : > 7  $\mu$ UI/ml

Hyperthyroïdie : < 0,15  $\mu$ UI/ml

#### B. Dosage de FT3

Le dosage de FT3 est un test quantitatif automatisé sur les instruments de la famille VIDAS, permettant la mesure de la triiodothyronine libre dans le sérum ou le plasma humain (héparinate de lithium) par technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

**Principe**

Le principe du dosage associe la méthode immunoenzymatique par compétition à une détection finale en fluorescence (ELFA).

Le cône à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et répartis dans la cartouche.

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration/refoulement du milieu réactionnel.

L'échantillon est prélevé puis transféré dans le puits contenant un anticorps anti-T3 marqué à la phosphatase alcaline (conjugué). Il s'effectue une compétition entre l'antigène présent dans l'échantillon et l'antigène T3 fixé sur le cône vis-à-vis des sites de l'anticorps spécifique anti-T3 conjugué.

Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-méthyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône, l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-méthyl-ombelliféron) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. La valeur du signal de fluorescence est inversement proportionnelle à la concentration en triiodothyronine libre présente dans l'échantillon.

**Valeurs normales**

4 – 8,3 pg/ml

**C. Dosage de FT4**

Le dosage de FT4 est un test quantitatif automatisé sur les instruments de la famille VIDAS, permettant la mesure de la thyroxine libre dans le sérum ou le plasma humain (héparinate de lithium) par technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

**Principe**

Le principe du dosage associe la méthode immunoenzymatique par compétition à une détection finale en fluorescence (ELFA).

Le cône à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et répartis dans la cartouche.

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration/refoulement du milieu réactionnel.

L'échantillon est prélevé puis transféré dans le puits contenant un anticorps anti-T4 marqué à la phosphatase alcaline (conjugué). Il s'effectue une compétition entre l'antigène présent dans l'échantillon et l'antigène T4 fixé sur le cône vis-à-vis des sites de l'anticorps spécifique anti-T4 conjugué.

Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-méthyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône, l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-méthyl-ombelliféron) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. La valeur du signal de fluorescence est inversement proportionnelle à la concentration en thyroxine libre présente dans l'échantillon.

### **Valeurs normales**

9 - 20 pg/ml

### **D. Anti corps anti thyroïdiens**

#### **Dosage des anticorps ANTI-TPO**

Le dosage de ANTI-TPO est un test quantitatif automatisé sur les instruments de la famille VIDAS, permettant la détection des anticorps auto-immuns de type IgG anti-thyropéroxydase dans le sérum ou le plasma humain par technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

#### **Principe**

Le principe du dosage associe la méthode immunoenzymatique sandwich en deux étapes à une détection finale en fluorescence (ELFA).

Le cône à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et répartis dans la cartouche.

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration/refoulement du milieu réactionnel.

Après une étape préliminaire de lavage puis dilution de l'échantillon, les anticorps anti-TPO de l'échantillon se lient à la protéine recombinante fixée sur le cône.

Les composants non liés du sérum sont éliminés par un cycle de lavages. Un anticorps anti-IgG humaines conjugué à une phosphatase alcaline, vient alors se fixer sur l'immun-complexe formé sur le cône.

L'excès de conjugué est éliminé par un nouveau cycle de lavages. Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-Méthyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône, l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-méthyl-ombelliféron) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. La valeur du signal de fluorescence est proportionnelle à la quantité d'anticorps anti-TPO présent dans l'échantillon.

### **Valeurs normales**

< 8,0 UI/ml

### **Dosage des anticorps ANTI-TG**

Le dosage de ANTI-TG est un test quantitatif automatisé sur les instruments de la famille VIDAS, permettant la détection des anticorps auto-immuns de type IgG anti-thyroglobuline dans le sérum ou le plasma humain par technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay)..

### **Principe**

Le principe du dosage associe la méthode immunoenzymatique sandwich en deux étapes à une détection finale en fluorescence (ELFA).

Le cône à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et répartis dans la cartouche.

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration/refoulement du milieu réactionnel.

Après une étape préliminaire de lavage puis dilution de l'échantillon, les anticorps anti-TG de l'échantillon se lient à la protéine recombinante fixée sur le cône.

Les composants non liés du sérum sont éliminés par un cycle de lavages. Un anticorps anti-IgG humaines conjugué à une phosphatase alcaline, vient alors se fixer sur l'immun-complexe formé sur le cône.

L'excès de conjugué est éliminé par un nouveau cycle de lavages. Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-Méthyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône, l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-méthyl-ombelliféron) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. La valeur du signal de fluorescence est proportionnelle à la quantité d'anticorps anti-TG présent dans l'échantillon.

**Valeurs normales**

< 16,0 UI/ml

**2.1.6. Mesures et classifications**

Les patients suspects ayant un dysfonctionnement thyroïdien ont été orientés pour réaliser des analyses biologiques.

Les échantillons de sang en jeûne (échantillons de sang veineux prélevés après une nuit rapide d'au moins 8 heures) ont été recueillis; Le glucose au sérum, le cholestérol total (TC), le triglycéride (Tg), le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL-C), l'albumine, les protéines sériques totales, l'urée, la créatinine, l'acide urique, le calcium, le phosphore, le fer, le magnésium, les transaminases hépatiques, la créatine phosphokinase (CPK), la lactate déshydrogénase (LDH), la phosphatase alcaline (ALP) ont été mesurées à l'aide d'un auto-analyseur de chimie clinique (XL 200 - Erba diagnostics Mannheim), une formule numérique du sang, y compris l'hémoglobine (Hb), l'hématocrite (Hct), les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes, en utilisant un coulter d'hématologie (Diatron Abacus). La ferritine (Ferr), la triiodothyronine exempte de sérum (FT3), la thyroxine libre (FT4), l'hormone de stimulation thyroïdienne (TSH), l'anticorps anti-péroxydase (ATPO) et l'anticorps anti-thyroglobuline (ATG) ont été mesurés en utilisant un dosage immuno-fluorescent (VIDAS, biomériux SA, France). Tous les échantillons de sang ont été analysés dans le laboratoire de Biochimie Médicale, au sein de l'établissement public hospitalier Ibn Zohr Guelma.

Une exploration radiologique est effectuée en réalisant une échographie cervicale ainsi une scintigraphie

Les sous-groupes de la fonction thyroïdienne ont été déterminés comme suit; on dit que les patients étaient euthyroïdiens si tous les niveaux d'hormones thyroïdiennes étaient dans la fourchette de référence. L'hypothyroïdie était définie comme  $TSH > 5$  mUI/L et l'hyperthyroïdie était définie comme  $TSH < 0,25$  mUI/L.

**2.1.7. L'analyse statistique des données**

Les variables continues sont exprimées en moyen  $\pm$  écart-type (SD); et les variables catégoriques comme fréquences et pourcentages. En utilisant le groupe euthyroïdien comme référence, les différences dans les caractéristiques de base ont été testées en utilisant le test t de Student pour les données continues et le test du Chi-carré pour les données catégoriques à un intervalle de confiance de 95%. La relation entre les taux de TSH, FT3 et FT4 et les autres

paramètres clinic-obiologiques a été analysée par la corrélation de Pearson. Une valeur  $p$  inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec le paquet statistique SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL) pour Windows.

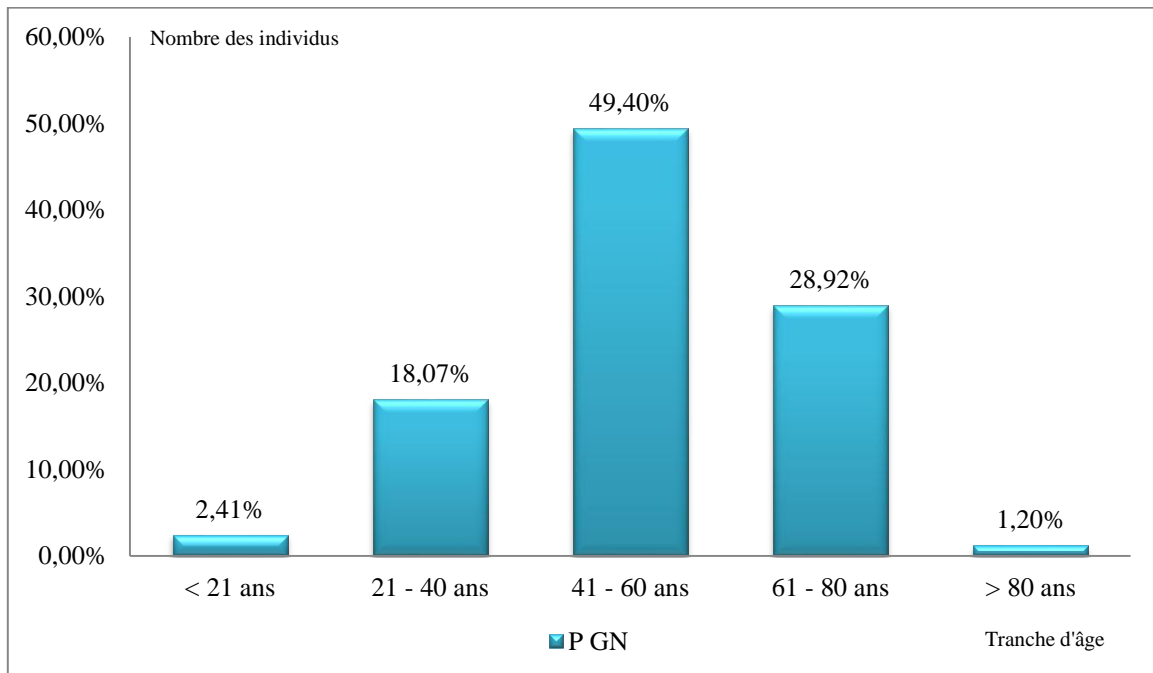
## 1. Résultats

### 1.1. Etude descriptive

#### 1.1.1. Paramètres socio démographiques

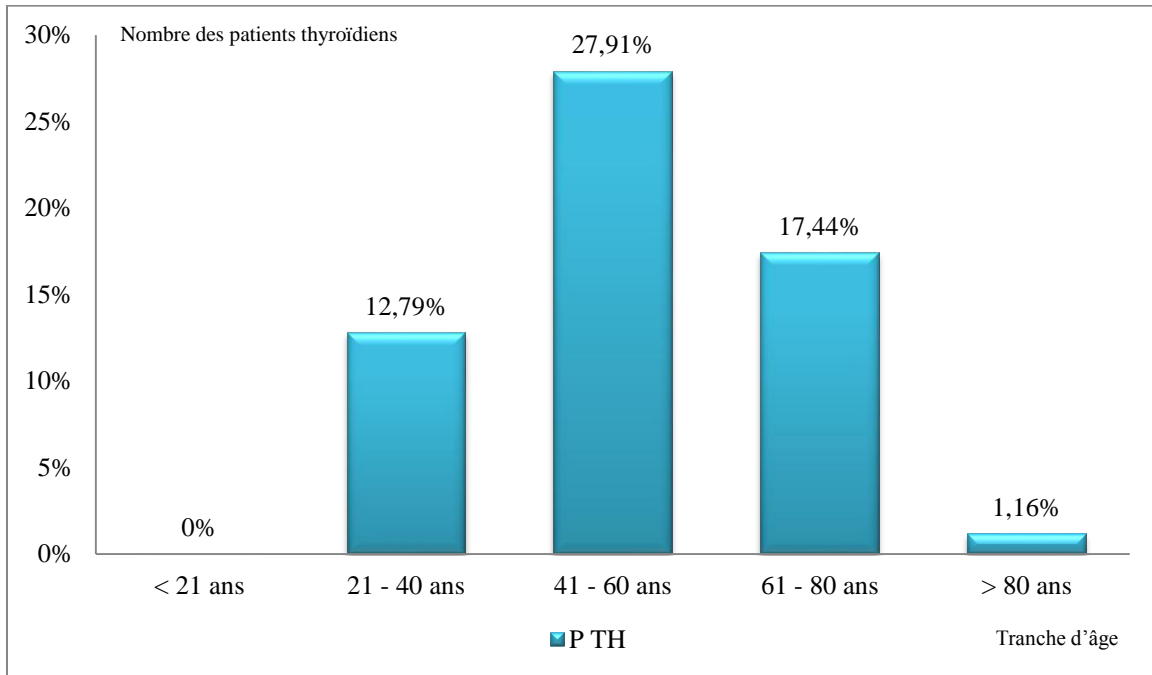
##### Age

L'âge moyen de la population d'étude est de 52,30 ans  $\pm$  15,32, notant 17 ans comme âge minimal et 81 ans étant l'âge maximal. La répartition de cette dernière par tranches d'âge est montrée dans la figure (12) ci-dessous.



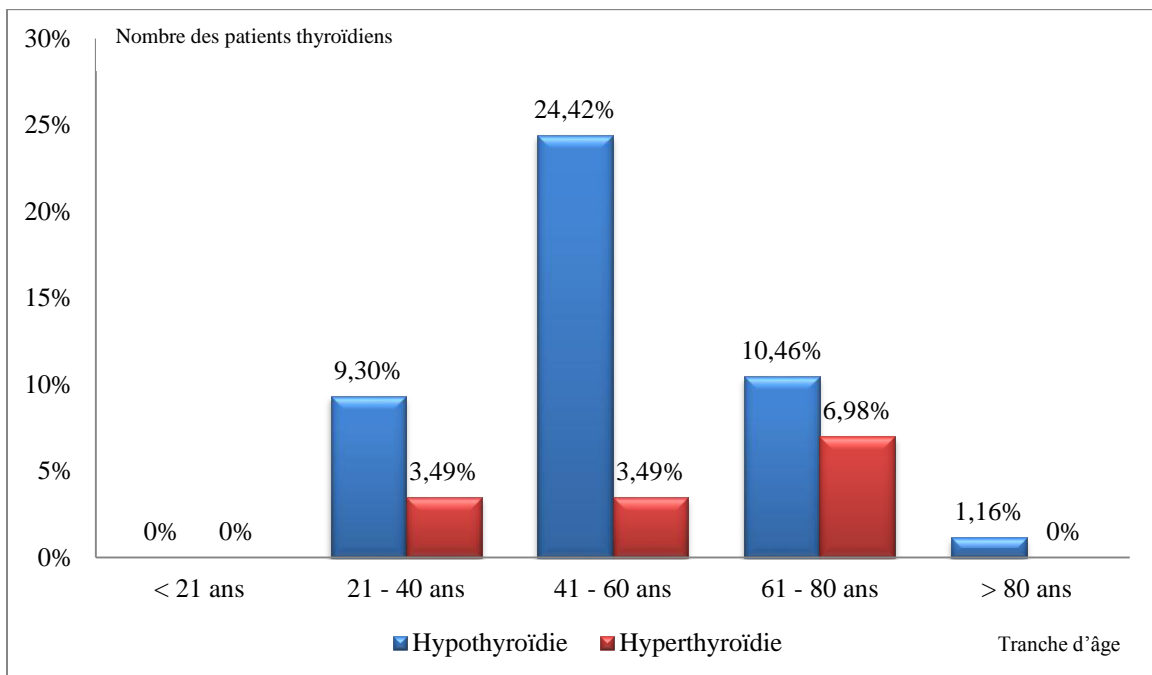
**Figure.12:** Répartition de la population générale par tranches d'âge

La répartition des patients thyroïdiens par tranches d'âge est présentée dans la figure (13). On a constaté que la tranche d'âge la plus touchée par les pathologies thyroïdiennes est celle de 41 ans à 60 ans avec une prévalence de 27,91%. Or une absence des patients jusqu'à l'âge de 21 ans ainsi la fréquence la plus faible de sujets thyroïdiens (1,16%) est notée dans la tranche dont l'âge est supérieur à 80 ans.



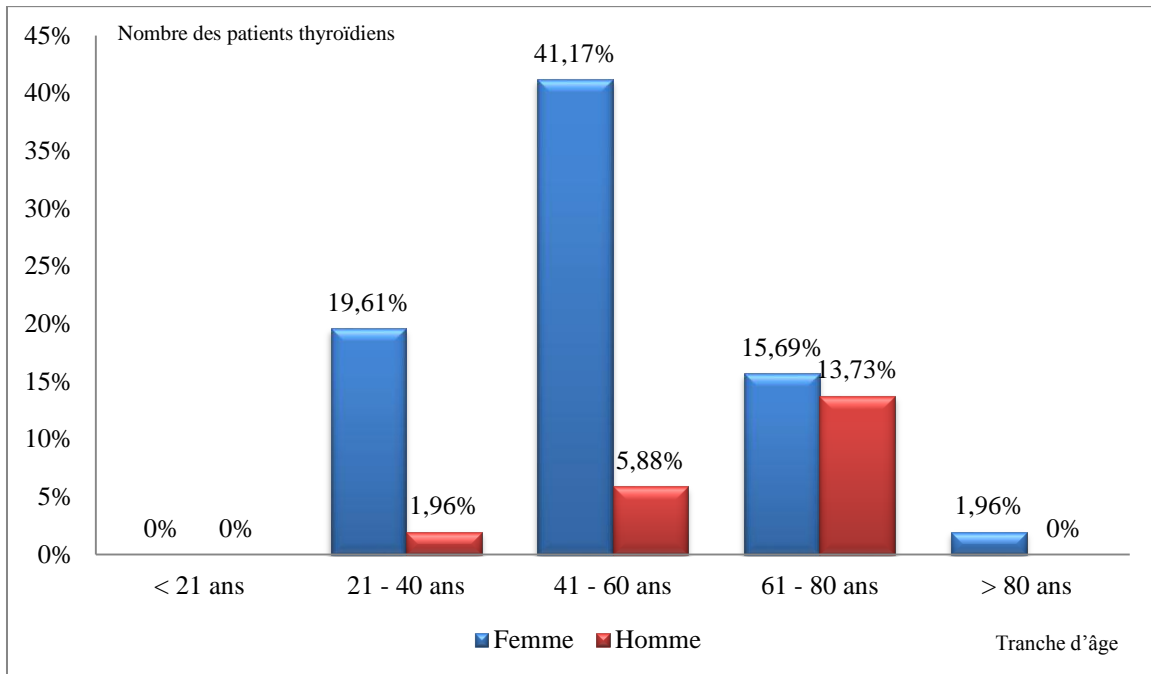
**Figure.13:** Répartition des patients thyroïdiens par tranches d'âge

Une abondance de l'hypothyroïdie a été trouvée dans toutes les tranches d'âge, cette dernière est illustrée dans la figure (14).



**Figure.14 :** fréquence de pathologies thyroïdiennes endocriniennes par tranches d'âge

La distribution des patients thyroïdiens par tranches d'âge en corrélation avec le sexe est illustrée dans la figure (15), parmi 51 patients thyroïdiens 40 étaient du sexe féminin qui est l'équivalent de 78,43% dont la tranche d'âge de 41 à 60 ans marque le nombre le plus élevé (n = 21), outre 11 patients étaient du sexe masculin présentant une fréquence de 21,57%.



**Figure.15:** Répartition des patients thyroïdiens par tranches d'âge en corrélation avec le sexe

### Sexe

L'étude a été réalisée sur une population qui regroupe 86 patients du sexe et âge différents.

La répartition de la population d'étude par sexe est illustrée dans la figure (16) ci-dessous, parmi les quatre-vingts six patients inscrits à cette étude, 18,6% (n = 16) étaient des hommes et 81,4% (n = 70) étaient des femmes avec un sexe ratio (H/F) égale à 0,23, donc on a une prédominance féminine dans la population d'étude.

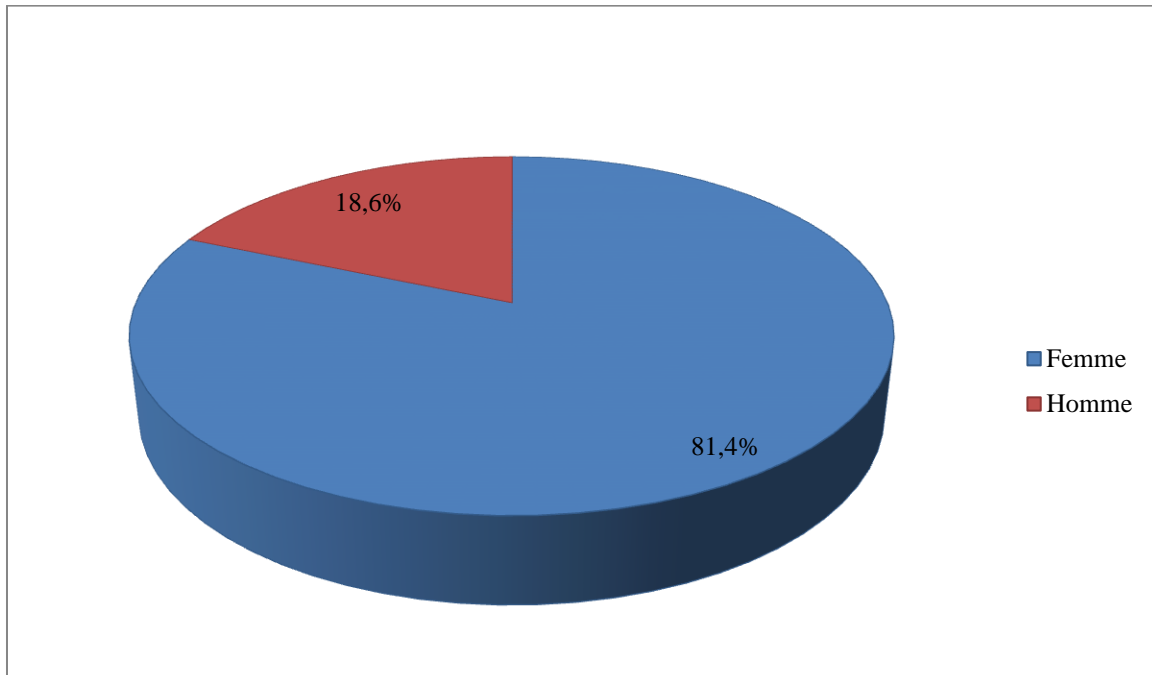


Figure.16: Répartition de la population générale par sexe

### 1.1.2. Paramètres anthropométriques

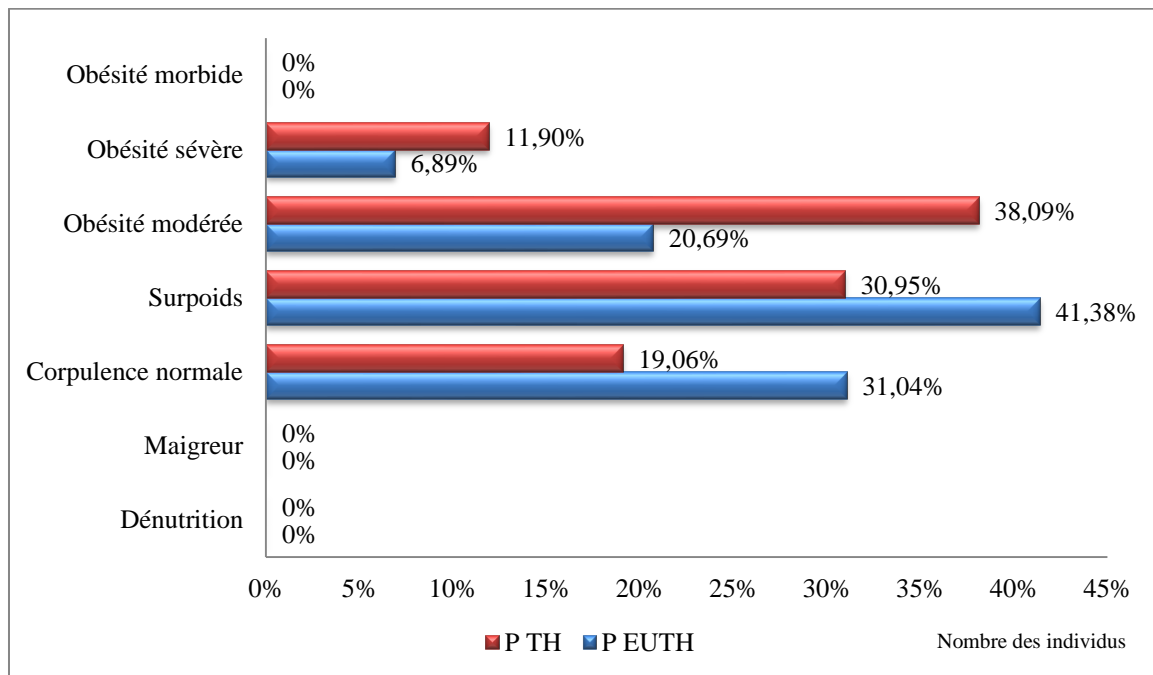
Les résultats concernant le poids, la taille, l'indice de masse corporelle et le tour de taille sont montrés dans le tableau (03).

Tableau 03 : résultat des données anthropométriques

	Moyenne	Ecart type
<b>Poids</b>	73,37	11,959
<b>IMC</b>	28,7244	4,29844
<b>Taille (m)</b>	1,6108	0,07468
<b>Tour de taille (cm)</b>	94,5628	9,20835

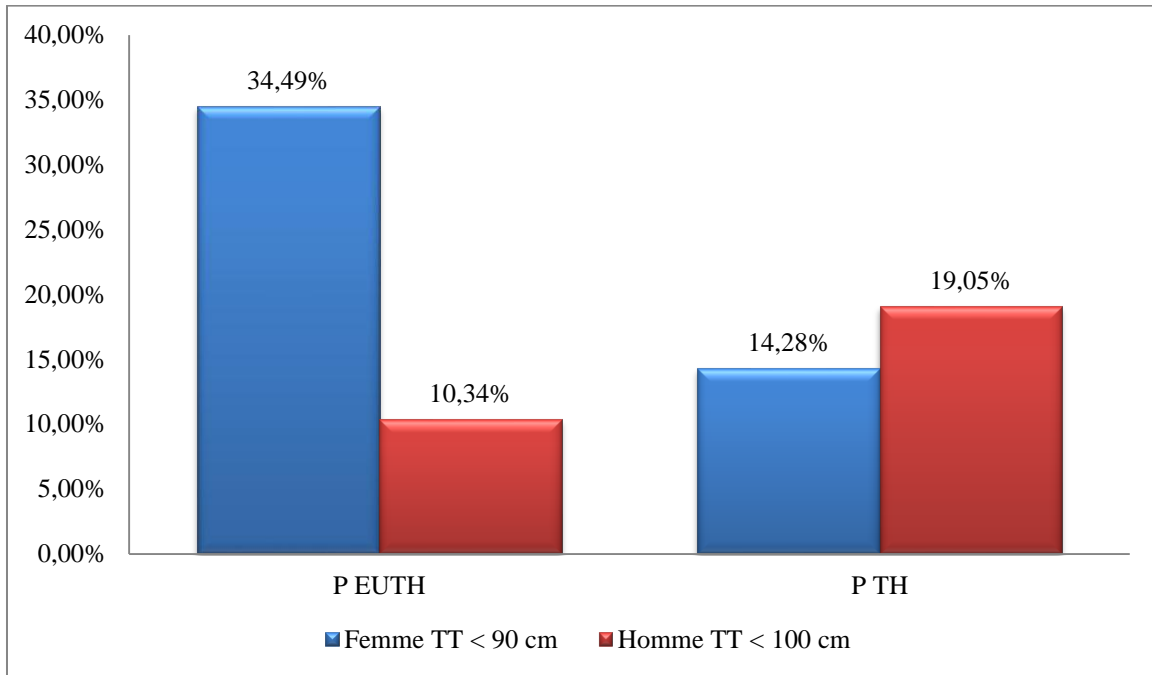
La répartition des sujets thyroïdiens ainsi euthyroïdiens selon leur IMC dans différents stades qui est illustrée dans la figure (17) a révélé des fréquences plus ou moins variées. On a noté une augmentation des valeurs d'IMC chez les patients thyroïdiens dont 38,09% ont une obésité modérée et 11,90% ont une obésité sévère, tandis que ces fréquences sont plus basses chez les sujets euthyroïdiens avec 20,69% ayant une obésité modérée et 6,89% ayant une obésité sévère. Concernant la corpulence normale, on a noté 31,04% de la population euthyroïdienne dans ce stade, or seulement 19,06% de la catégorie des patients thyroïdiens est

dans ce stade. 41,38% des sujets euthyroïdiens ont surpoids cependant 30,95% des patients thyroïdiens ont surpoids.

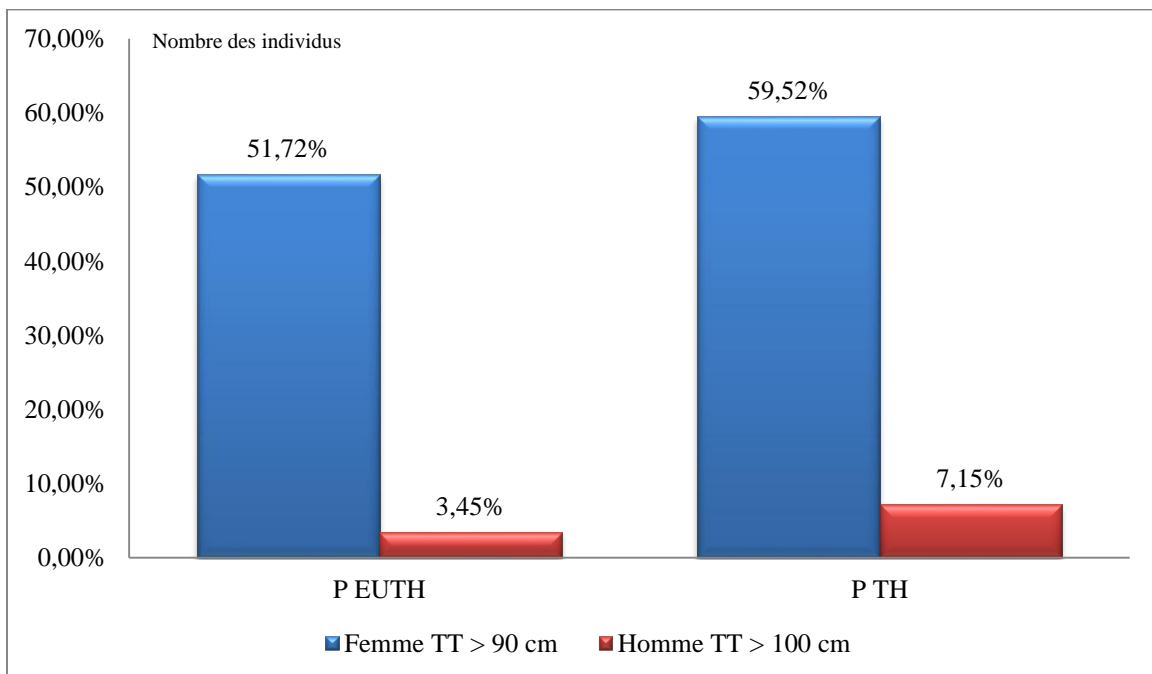


**Figure.17** : fréquence des différents stades d'IMC chez les deux catégories.

Concernant les résultats des valeurs normales ainsi pathologiques du tour de taille chez les deux sexes dans les deux groupes d'étude qui sont illustrés dans les figures (18) et (19), on distingue que le sexe féminin est sujet d'obésité abdominale avec ses valeurs pathologiques élevées 51,72% et 59,52% dans la population euthyroïdienne et thyroïdienne respectivement, ainsi la valeur normale réduite du sexe féminin par rapport au sexe masculin dans la population thyroïdienne.



**Figure.18** : comparaison des valeurs normales du tour de taille pour les différents sexes chez les deux groupes.



**Figure.19** : comparaison des valeurs pathologiques du tour de taille pour les différents sexes chez les deux groupes.

1.1.3. Paramètres cliniques

Dans cette partie on s’est intéressé que par la symptomatologie. Après le questionnaire réalisé par le médecin ainsi la palpation de la loge thyroïdienne. Les symptômes révélant sur les patients hypothyroïdiens ainsi les patients hyperthyroïdiens sont présentés dans les figures (20) et (21) respectivement.

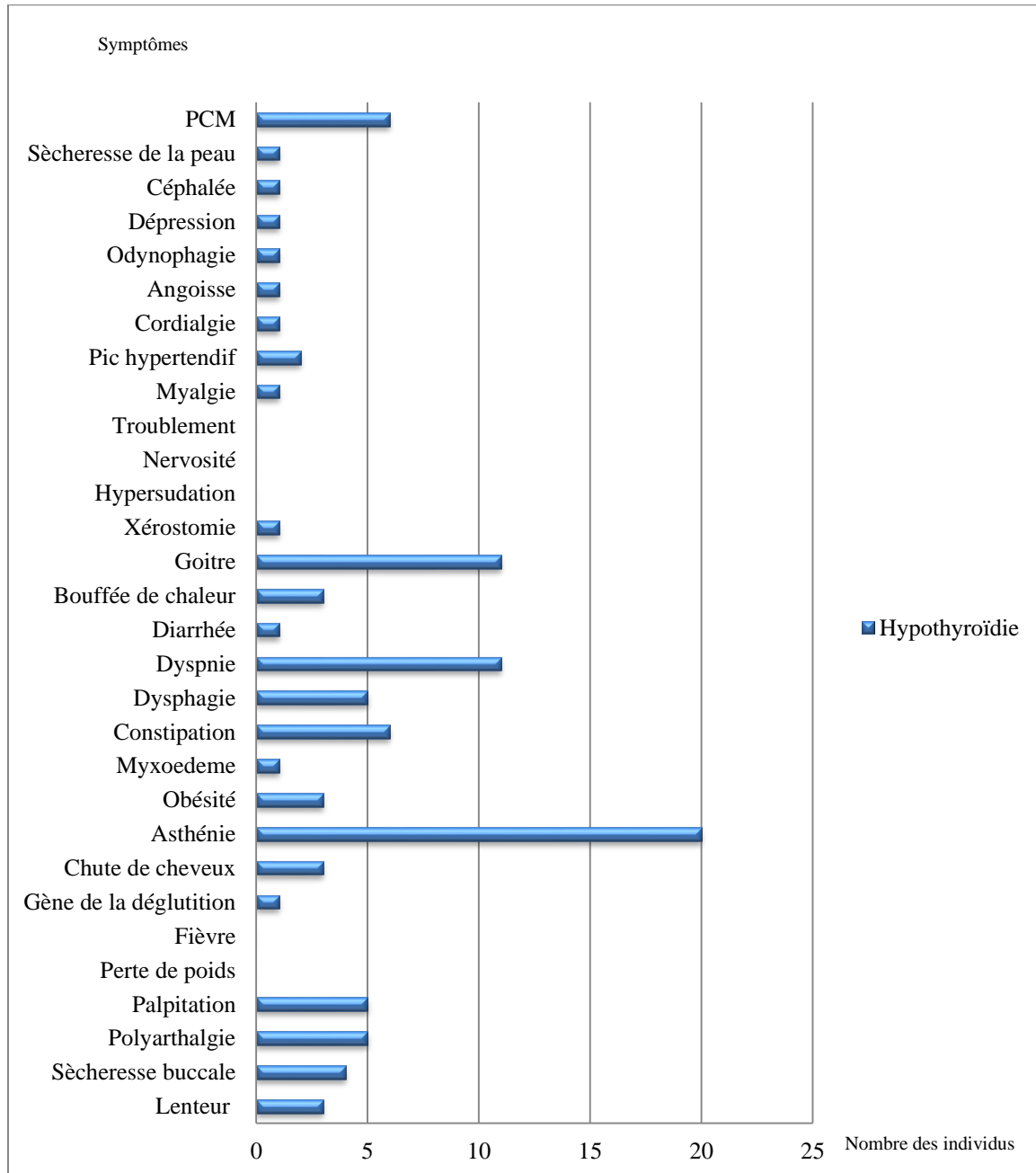
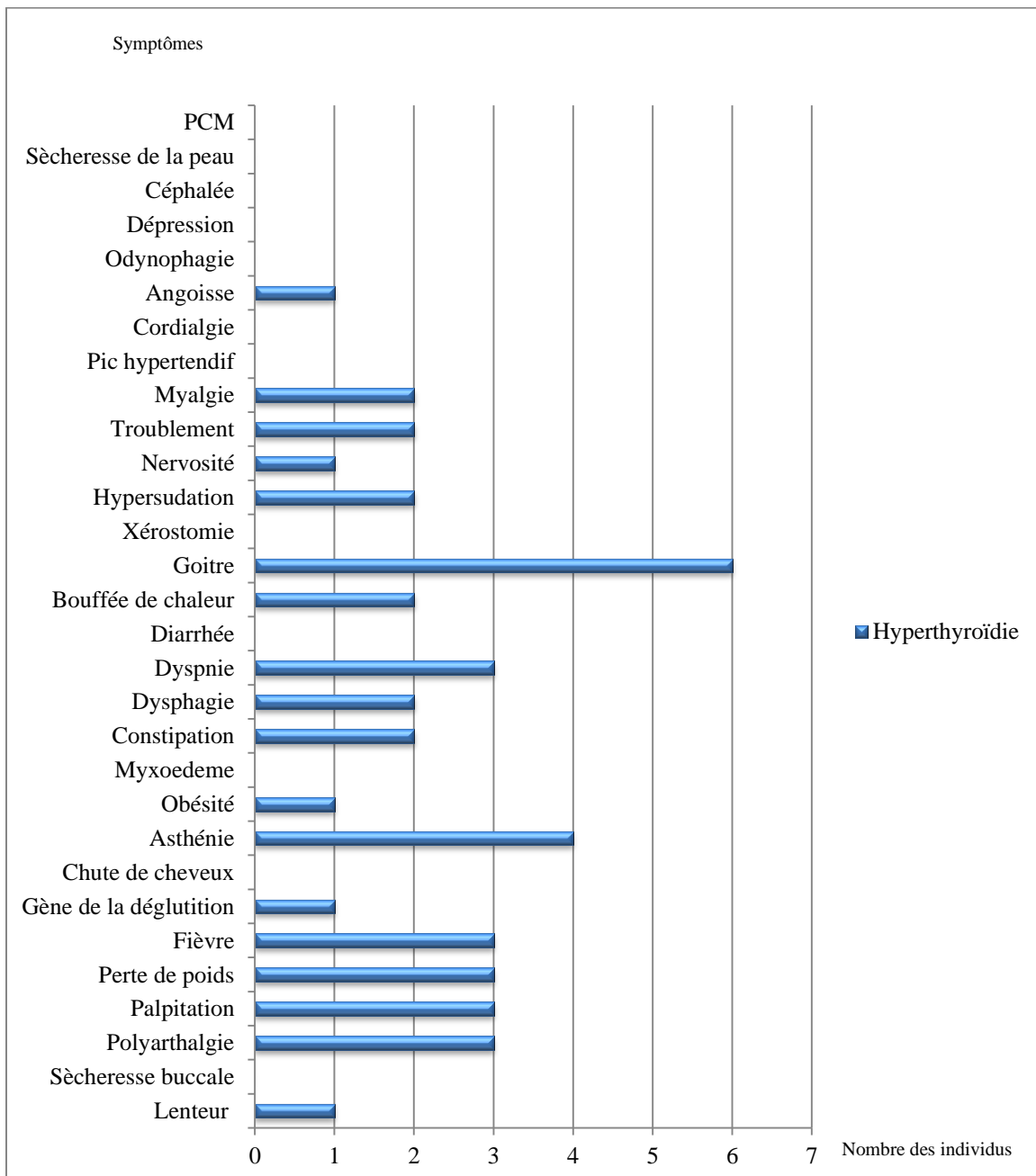


Figure.20 : Les symptômes notés chez les patients hypothyroïdiens.

Le symptôme le plus fréquent chez la catégorie hypothyroïdienne est l’asthénie présentant un pourcentage de 20,40%, suivi par la dyspnée et le goitre avec une fréquence de

11,22% pour chaque symptôme, ensuite vient la constipation ainsi le PCM avec un pourcentage de 6,12% pour les deux. La polyarthralgie, la palpitation et la dysphagie ont révélés avec 5,10% pour chaque symptôme. La sècheresse buccale a été observée chez 4,08%, outre la lenteur, la chute des cheveux, l’obésité et les bouffées de chaleur ont présenté une fréquence de 3,06% pour chaque une, le pic hypertensif a été trouvé dans 2,04% des cas, le reste des symptômes s’a été trouvé dans 1,02% des patients pour chaque patient.



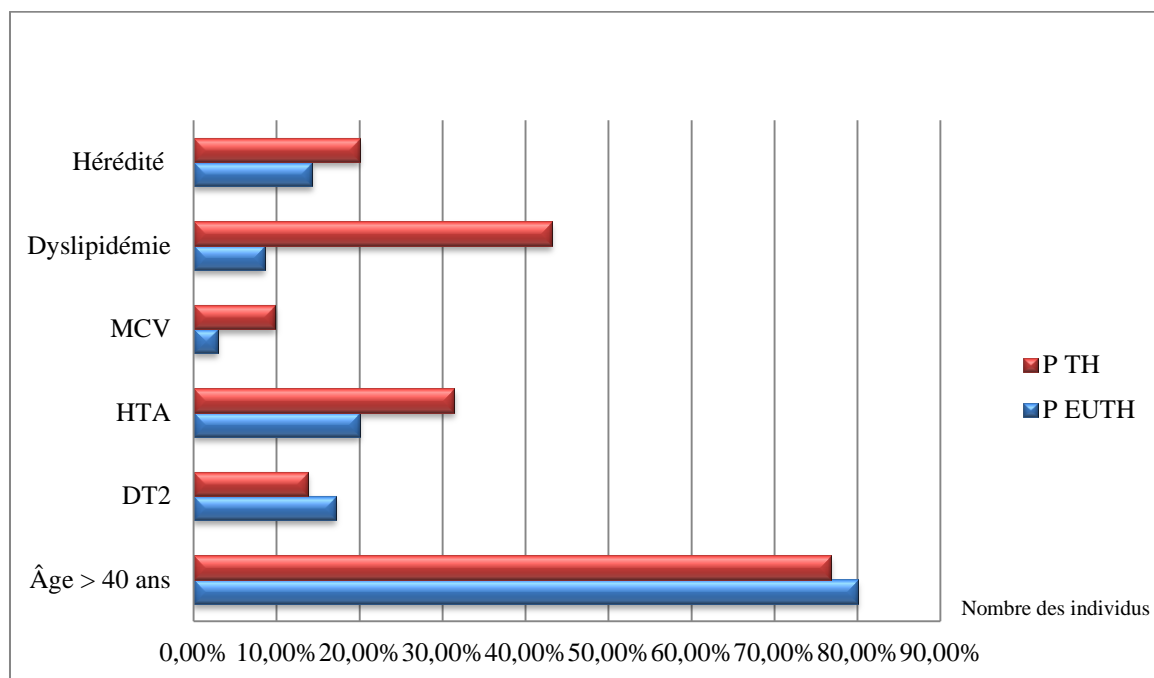
**Figure.21** : Les symptômes notés chez les patients hyperthyroïdiens.

Le symptôme dominant chez la tranche hyperthyroïdienne est le goitre avec un pourcentage de 14,28%, suivi par l’asthénie avec une fréquence de 9,52%, ensuite la

polyarthralgie, la palpitation, la perte de poids, la fièvre et la dyspnée présentant une fréquence de 7,14% pour chaque symptôme. La constipation, la dysphagie, les bouffées de chaleur, l’hypersudation, les tremblements et la myalgie ont révélés avec 4,76% pour chaque un des symptômes. La lenteur, le gêne de la déglutition, l’obésité, la nervosité et l’angoisse ont été observée avec 2,38% pour chaque symptôme.

**1.1.4. Facteurs de co-morbidité**

Les résultats de la fréquence des facteurs de co-morbidité chez la population euthyroïdienne (P EUTH) ainsi la population thyroïdienne (PTH) sont illustrés dans la figure (22) ci-dessous.



**Figure. 22 :** Prévalence des facteurs de co-morbidité

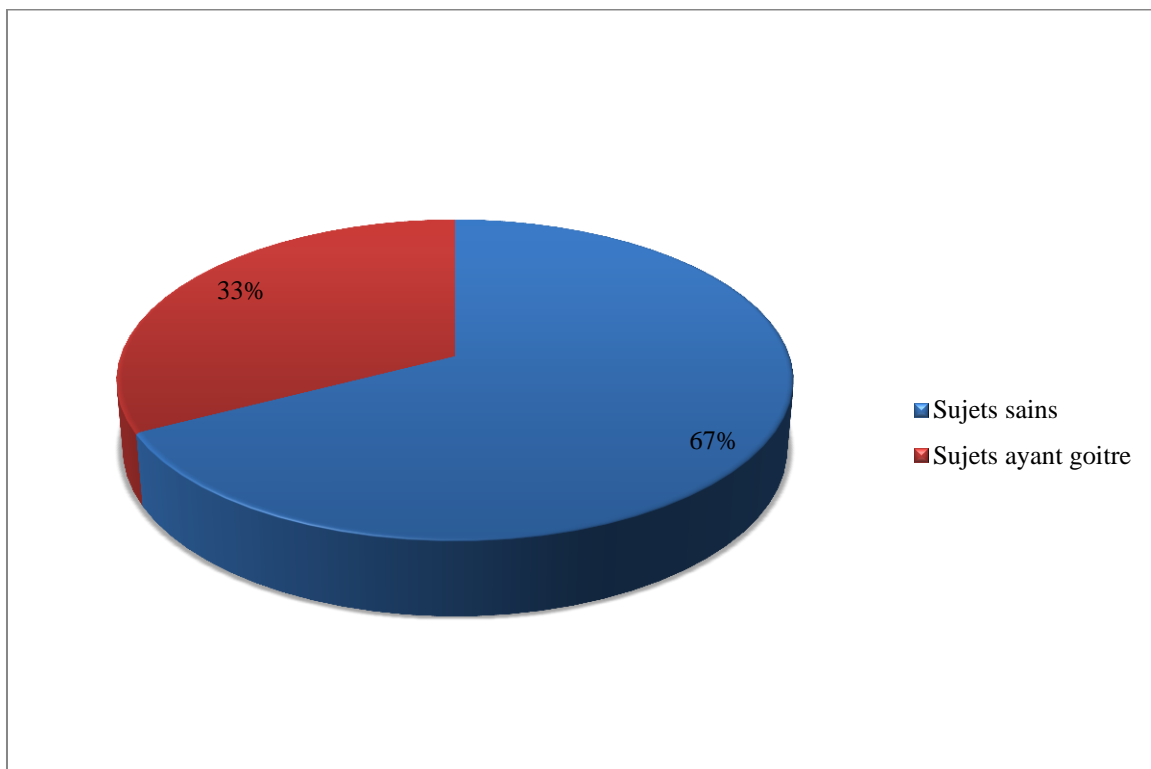
La population thyroïdienne est exposée aux différentes pathologies suite aux fréquences élevées des facteurs de co-morbidité par rapport à la population euthyroïdienne.

Les sujets ayant l’âge supérieur à 40 ans sont de 80% dans la P EUTH alors que 76,74% malade thyroïdien ont plus de 40 ans. Pour l’hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires et la dyslipidémie chez la P EUTH sont de 20%, 2,85% et 8,57% cependant les fréquences de ces derniers facteurs sont augmentées chez la PTH étant de 31,37%, 9,80% et 43,13% pour HTA, MCV et la dyslipidémie respectivement. Or la fréquence du diabète de type 2 est élevée (17,14%) chez la P EUTH contre 13,72% chez la P TH, ainsi le facteur

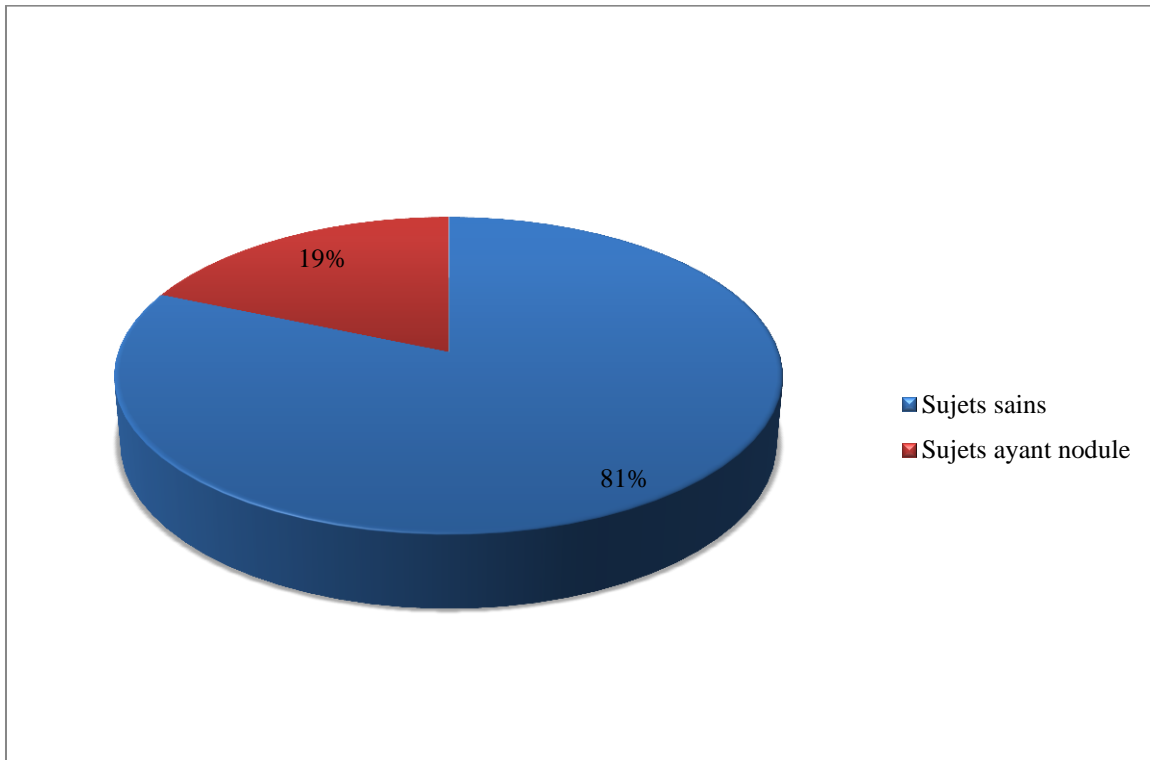
d'hérédité est de 20% chez les sujets thyroïdiens tandis que ce dernier présente 14,28% dans la P EUTH.

### 1.1.5. Paramètres Radiologiques

Après la suspicion d'un goitre ou un nodule suite à la palpation de la loge thyroïdienne au cours de la consultation médicale, le patient est orienté à faire une échographie cervicale. Cette dernière confirme la clinique et donne plus de détail sur le goitre et sa nature, les résultats de la fréquence des goitres et des nodules sont illustrés dans les figures (23) et (24) respectivement.

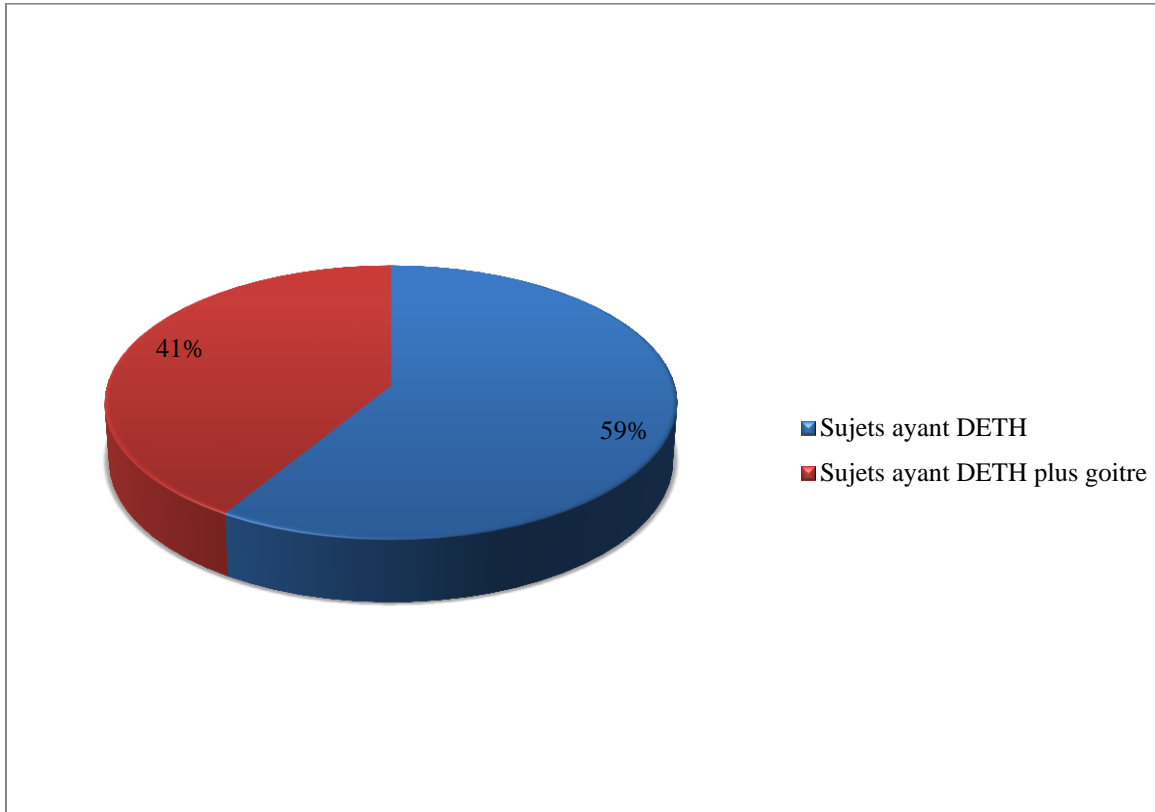


**Figure.23** : Fréquence de goitre dans la population générale.

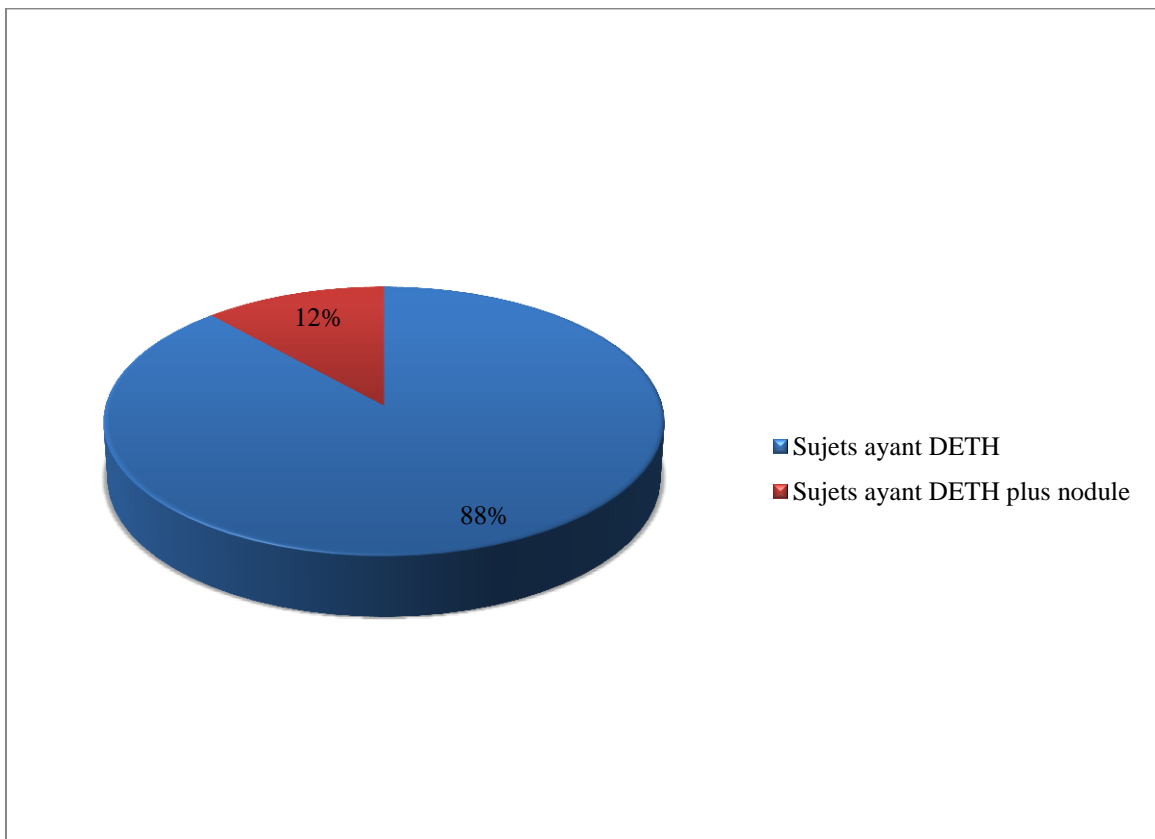


**Figure.24** : Fréquence des nodules dans la population générale.

L'incidence des goitres et des nodules chez les sujets qui ont un dysfonctionnement endocrinien thyroïdien (DETH) est présentée dans les figures (25) et (26) respectivement. La fréquence de goitre est estimée à 41% dont 62% des patients ont une hypothyroïdie et 38% ont une hyperthyroïdie, tandis que la prévalence des nodules est de 12% dont la totalité des nodules ont été trouvés chez les hypothyroïdiens.



**Figure.25** : Prévalence des goitres associés aux pathologies thyroïdiennes endocriniennes



**Figure.26** : prévalence des nodules associés aux pathologies thyroïdiennes endocriniennes

### 1.1.6. Paramètres Biologiques

Les caractéristiques de base de la population d'étude qui regroupe 86 patients sont présentées dans le tableau ci-dessous.

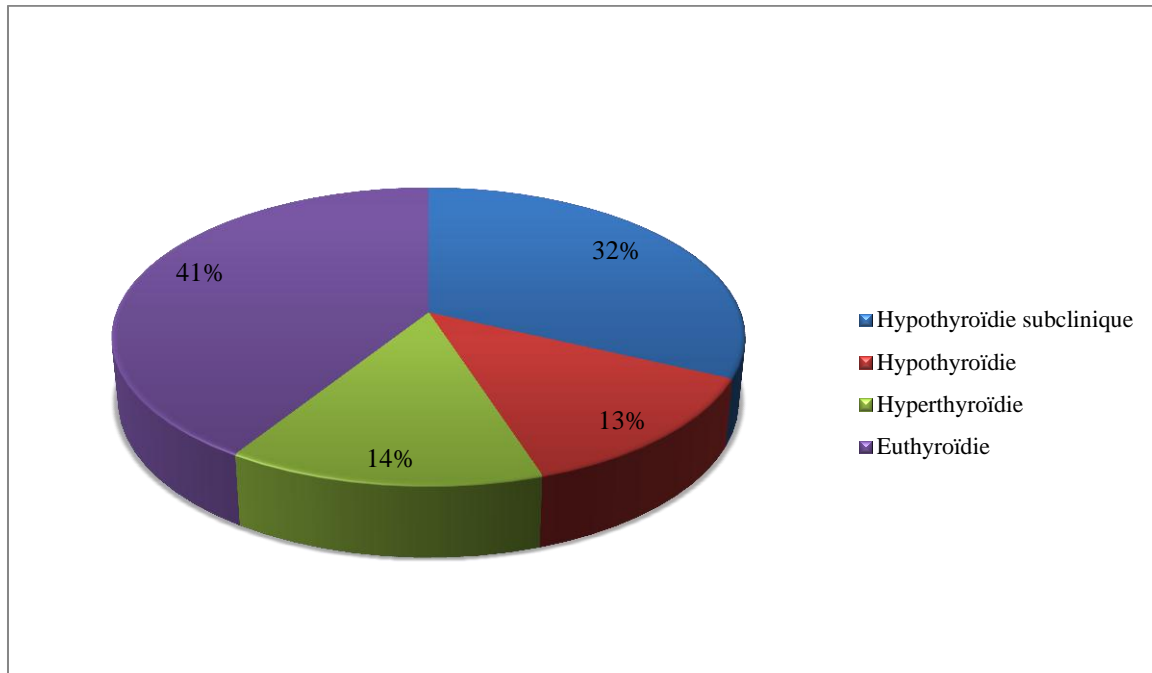
**Tableau 04** : Caractéristiques de base de la population d'étude.

	<b>Moyenne</b>	<b>Ecart type</b>
<b>TSH</b>	12,6909	25,44158
<b>FT3</b>	5,8703	5,42389
<b>FT4</b>	14,5959	10,91973
<b>ATPO</b>	375,8148	209,62796
<b>ATG</b>	313,7715	432,29785
<b>GLU</b>	6,4632	1,88322
<b>UREE</b>	4,8485	1,52795
<b>CREAT</b>	77,3825	17,17200
<b>CT</b>	4,6120	1,63266
<b>Tg</b>	1,7072	0,94196
<b>HDL</b>	1,1648	0,36343
<b>LDL</b>	3,1057	1,52482
<b>TGO</b>	27,4613	18,10179
<b>TGP</b>	20,5707	22,35376
<b>BILI</b>	9,4572	11,31776
<b>PAL</b>	101,6533	70,28869
<b>AU</b>	267,0336	101,95535
<b>CA</b>	2,0711	0,25265
<b>FER</b>	15,3749	5,09116
<b>PHOS</b>	1,2679	0,30985

	<b>Moyenne</b>	<b>Ecart type</b>
<b>MG</b>	0,8171	0,14269
<b>PROT</b>	72,7539	5,77349
<b>ALB</b>	43,1388	5,18427
<b>LDH</b>	515,6400	156,93652
<b>CPK</b>	153,1867	348,11662
<b>NA<sup>+</sup></b>	138,8693	6,03658
<b>K<sup>+</sup></b>	4,4684	0,52527
<b>VS</b>	25,3043	22,29897
<b>FIB</b>	3,3633	0,64516
<b>FERRITINE</b>	73,4104	113,64418
<b>GB</b>	6,6330	2,45692
<b>GR</b>	4,7771	0,66242
<b>Hb</b>	12,8971	1,66568
<b>HCT</b>	38,4593	4,82978
<b>PLA</b>	268,2174	84,75776

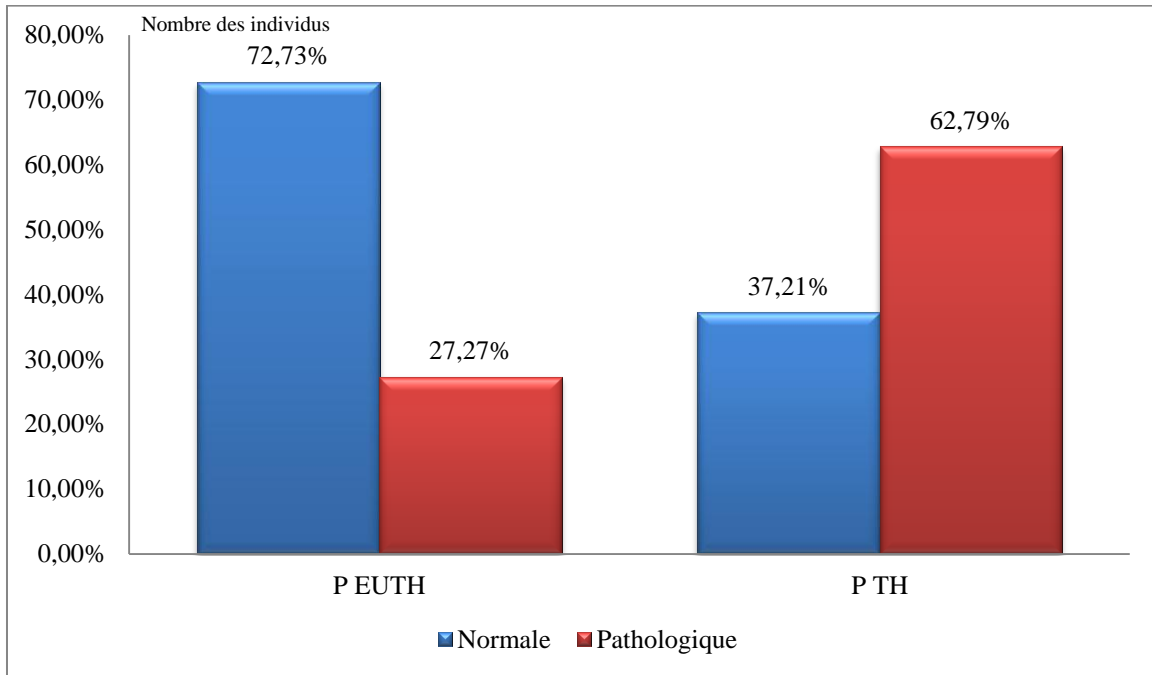
### Bilan thyroïdien

Dans notre étude 51 patients ont révélés un dysfonctionnement thyroïdien qui est l'équivalent de 59,3%, dont 32,6 % ont une hypothyroïdie subclinique, 12,7 % présentent une hypothyroïdie et 14,0 % ont une hyperthyroïdie. (Figure 27).

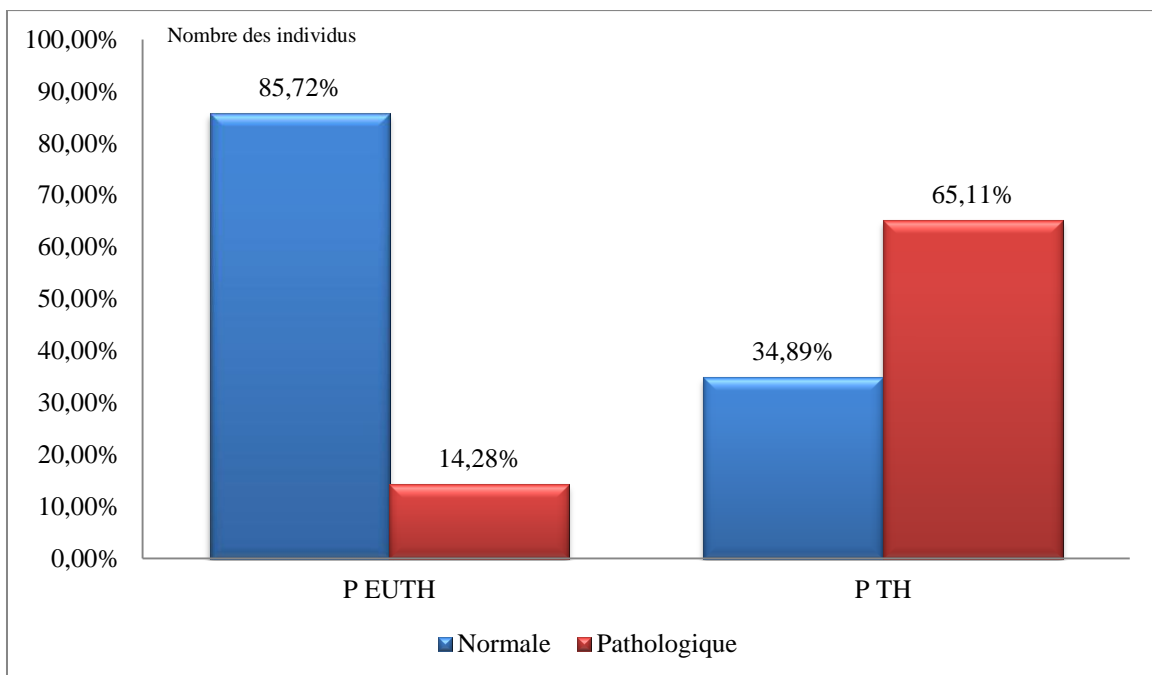


**Figure. 27:** Fréquence de pathologies thyroïdiennes endocriniennes

Les résultats descriptifs des marqueurs de l'auto-immunité thyroïdienne sont montrés dans les figures (28) et (29). Notre étude révèle des fréquences élevées des valeurs pathologiques des anticorps anti thyropéroxydases (62,79%) ainsi des anticorps anti thyroglobulines (65,11%) dans le groupe des patients thyroïdiens, tandis que ces fréquences sont diminuées à 27,27% et 14,28% respectivement dans le groupe des sujets euthyroïdiens.



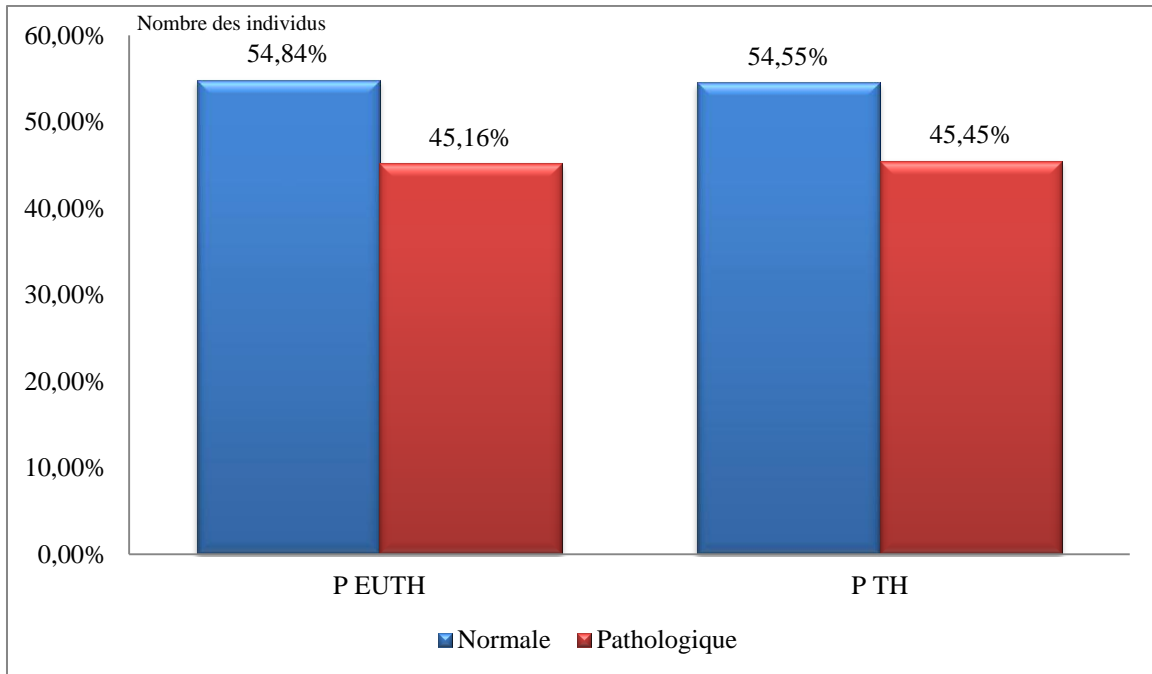
**Figure.28** : Evaluation des valeurs d'ATPO chez les deux catégories



**Figure.29** : Evaluation des valeurs d'ATG chez les deux catégories

**Bilan glycémique**

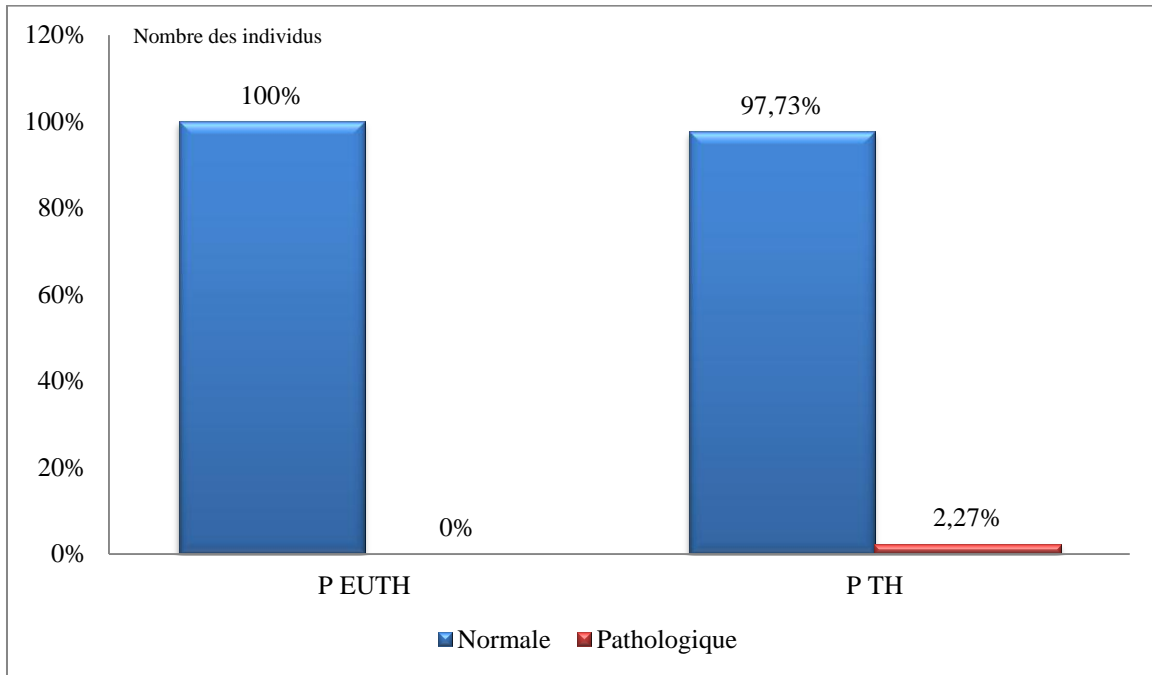
L'étude présente trouve des fréquences proches des taux pathologiques de la glycémie chez les sujets euthyroïdiens ainsi thyroïdiens. Les résultats sont illustrés dans la figure ci-dessous.



**Figure.30** : Evaluation des valeurs de la glycémie chez les deux catégories

**Bilan rénal**

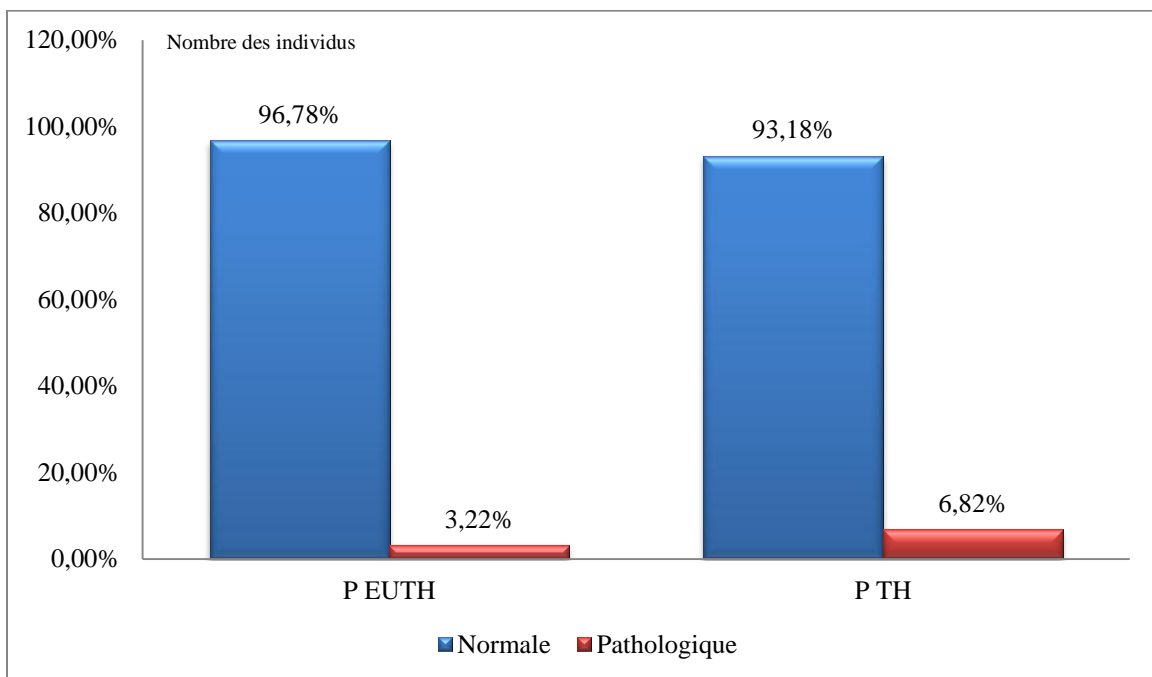
Concernant le bilan rénal, aucune valeur pathologique de la créatinine sanguine et l'urémie est notée dans la population euthyroïdienne, or une fréquence pathologique minimale de 2,27% est notée dans le groupe thyroïdien. (Figure 31).



**Figure.31 :** Evaluation du bilan rénal chez les deux catégories

**Bilan hépatique**

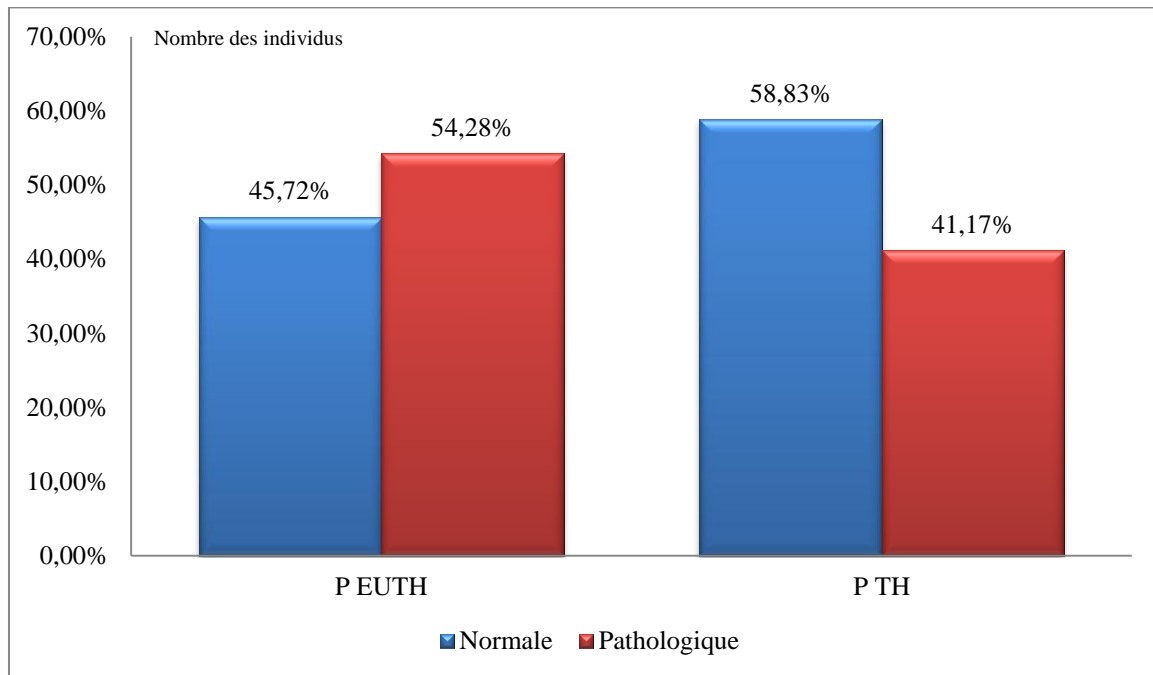
A propos des résultats du bilan hépatique qui regroupe les transaminases (TGO, TGP), la PAL et la bilirubine, ont montré des fréquences déminuées des valeurs pathologiques de ces derniers, notant 3,22% et 6,82% chez la population euthyroïdienne et thyroïdienne respectivement. (Figure 32)



**Figure.32 :** Evaluation du bilan hépatique chez les deux catégories

### Bilan lipidique

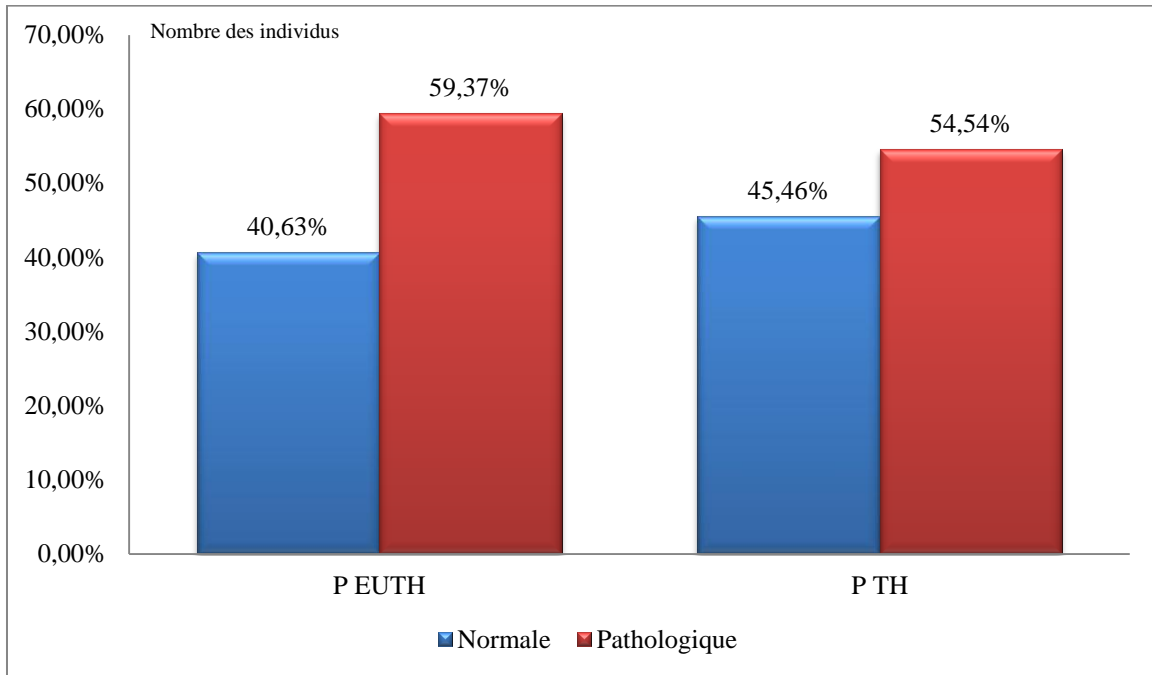
La démonstration de l'évaluation du bilan lipidique qui contient le triglycéride, le cholestérol total, le cholestérol HDL et le cholestérol LDL chez les deux catégories dans la figure (33) a montré que le déséquilibre du bilan lipidique est plus élevé dans le groupe des sujets euthyroïdiens avec 54,28%, cependant ce déséquilibre est moins élevé chez le groupe des patients thyroïdiens avec 41,17%.



**Figure.33** : Evaluation du bilan lipidique chez les deux catégories

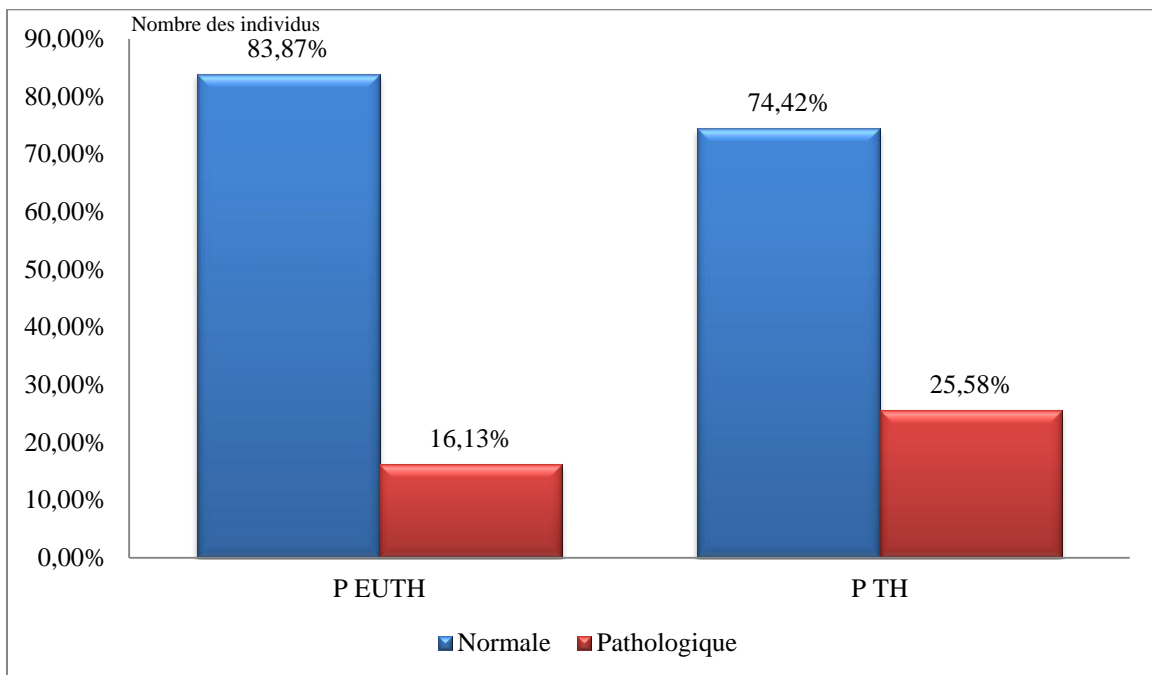
### Bilan phosphocalcique

Les résultats d'analyse du bilan phosphocalcique ont noté un nombre élevé des sujets ayant des taux pathologiques de la calcémie ; 59,37% dans la population euthyroïdienne et 54,54% dans la population thyroïdienne. (Figure 34)



**Figure.34** : Evaluation des valeurs de la calcémie chez les deux catégories

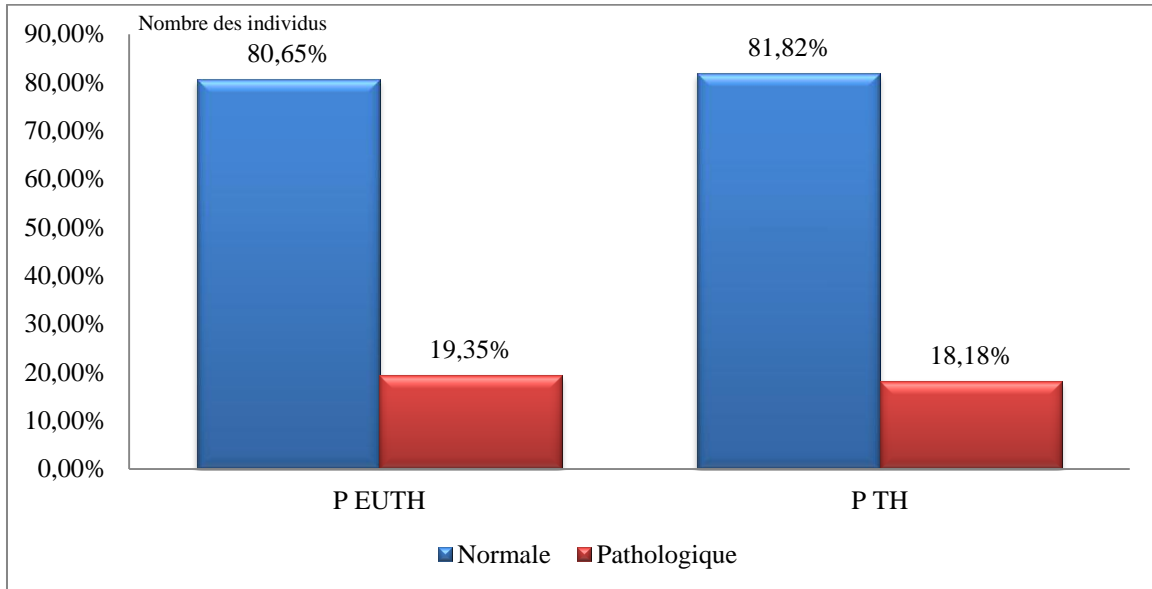
Cependant les valeurs pathologiques de la phosphorémie sont plus basses par rapport a celles de la calcémie, environ 16,13% chez les sujets euthyroïdiens contre 25,58% chez les sujets thyroïdiens. (Figure 35)



**Figure. 35** : Evaluation des valeurs de la phosphorémie chez les deux catégories

**Magnésium**

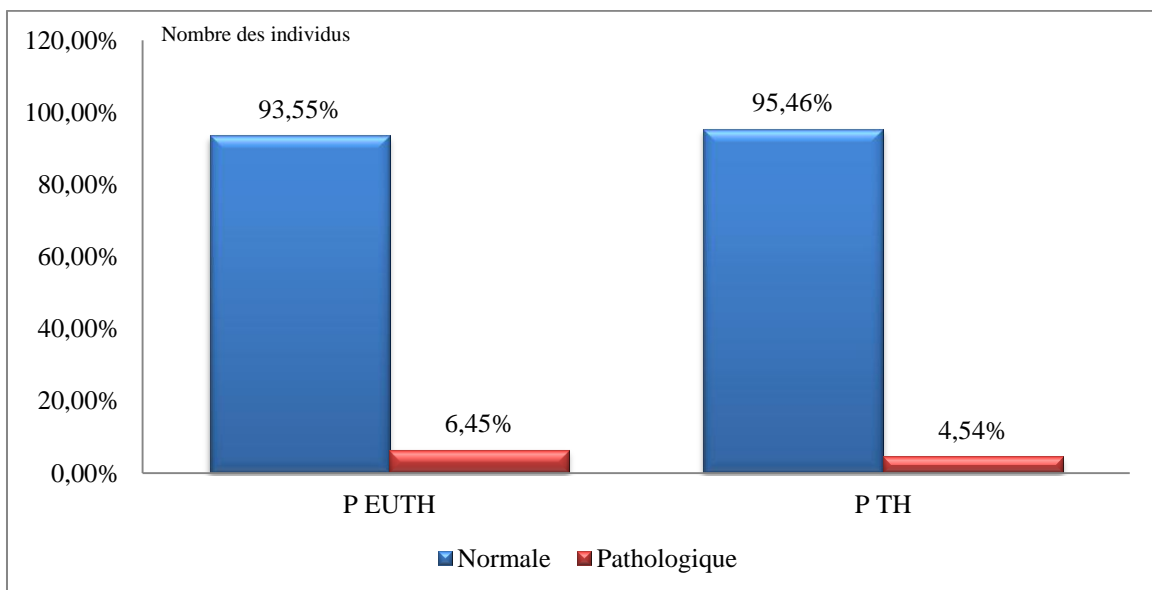
L'analyse des données du magnésium a montré des taux pathologiques proches dans les deux groupes, les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous.



**Figure.36** : Evaluation des valeurs du magnésium chez les deux catégories

**Acide urique**

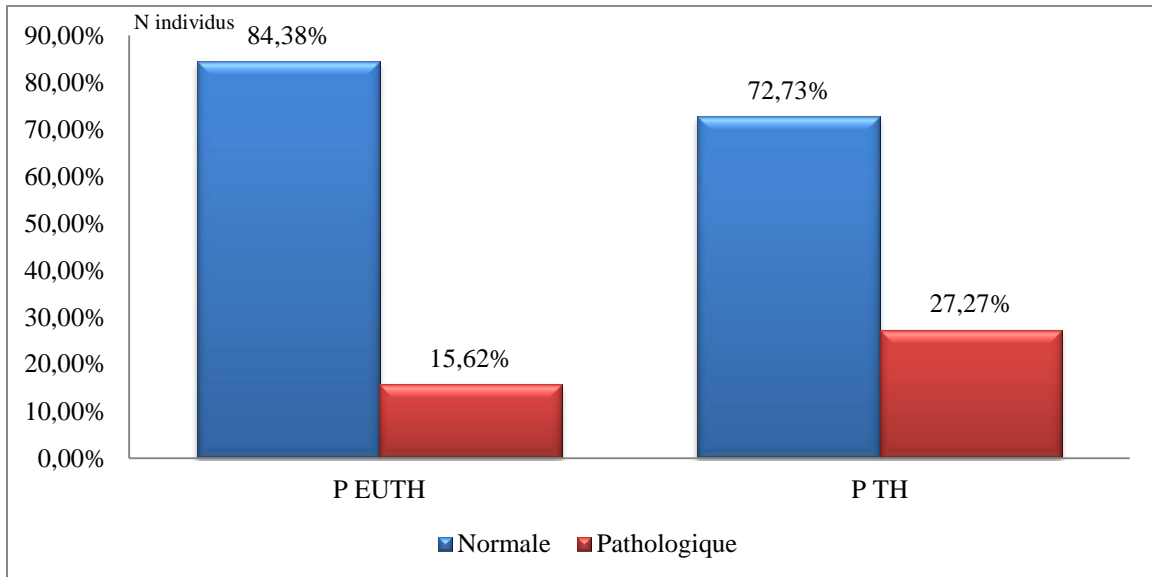
L'évaluation des concentrations d'acide urique sanguin a montré des taux pathologiques bas (6,45%) et (4,54%) dans la population euthyroïdienne ainsi la population thyroïdienne respectivement. (Figure 37)



**Figure. 37** : Evaluation des valeurs de l'uricémie chez les deux catégories

**CPK**

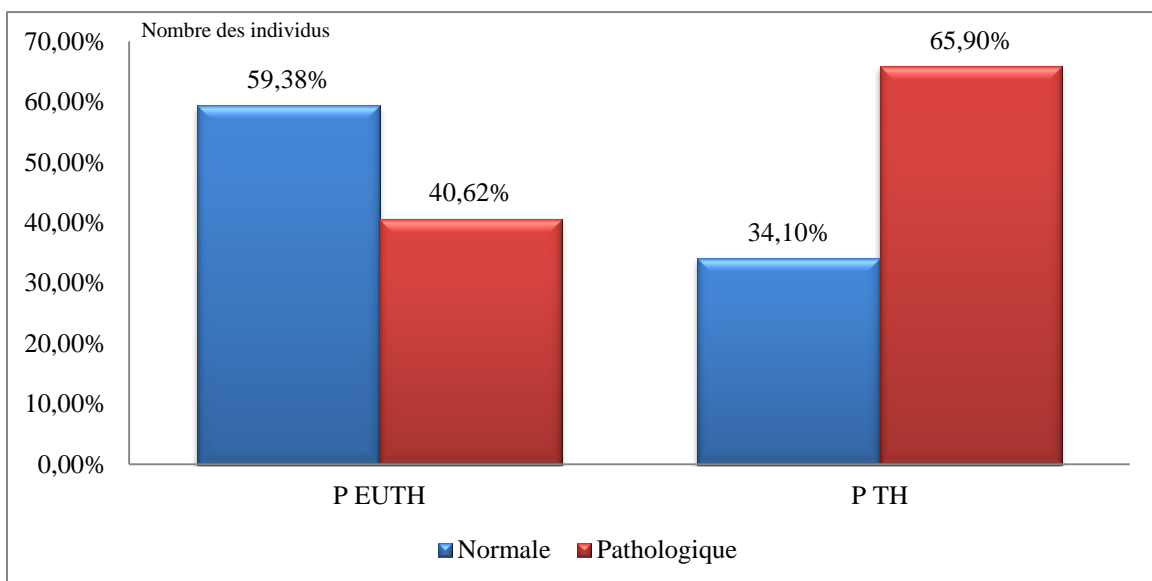
Notre étude montre une fréquence de 27,27% des personnes qui ont des taux pathologiques de la CPK dans le groupe thyroïdien, cependant la fréquence est plus basse (15,62%) dans la population euthyroïdienne. (Figure 38).



**Figure.38** : Evaluation des valeurs de la CPK chez les deux catégories

**LDH**

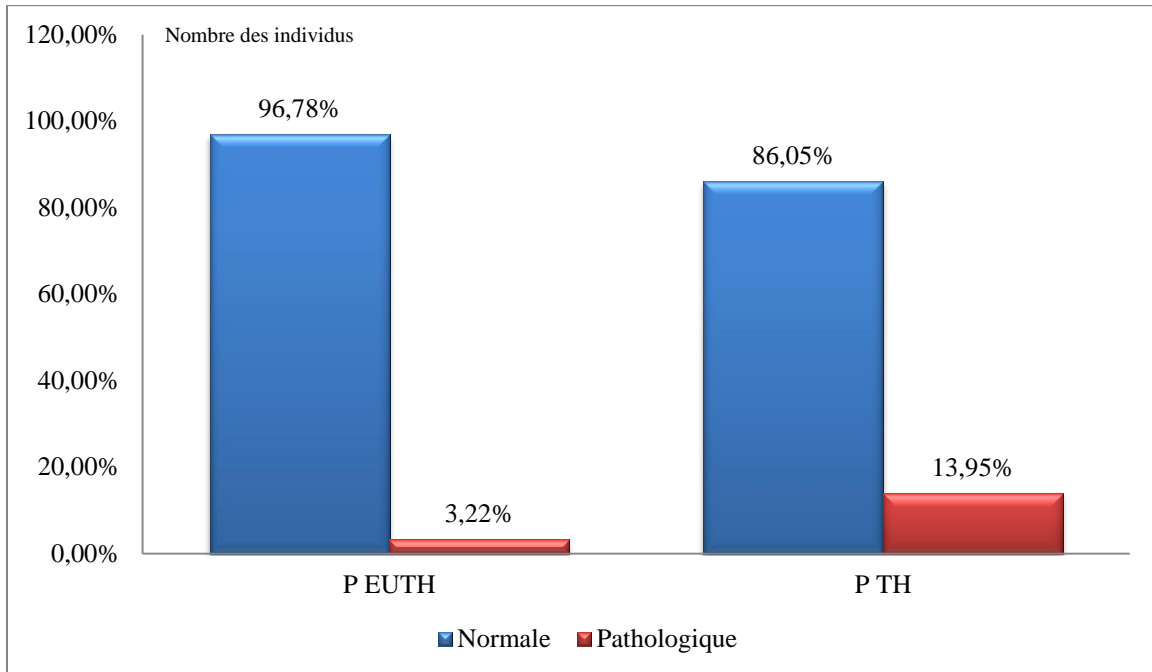
Les concentrations de LDH dans le groupe des patients thyroïdiens ont connu un chiffre élevé, dont 65,90% des patients ont des taux pathologiques, tandis que la fréquence est de 40,62% dans le groupe euthyroïdien. (Figure 39).



**Figure.39** : Evaluation des valeurs de la LDH chez les deux catégories

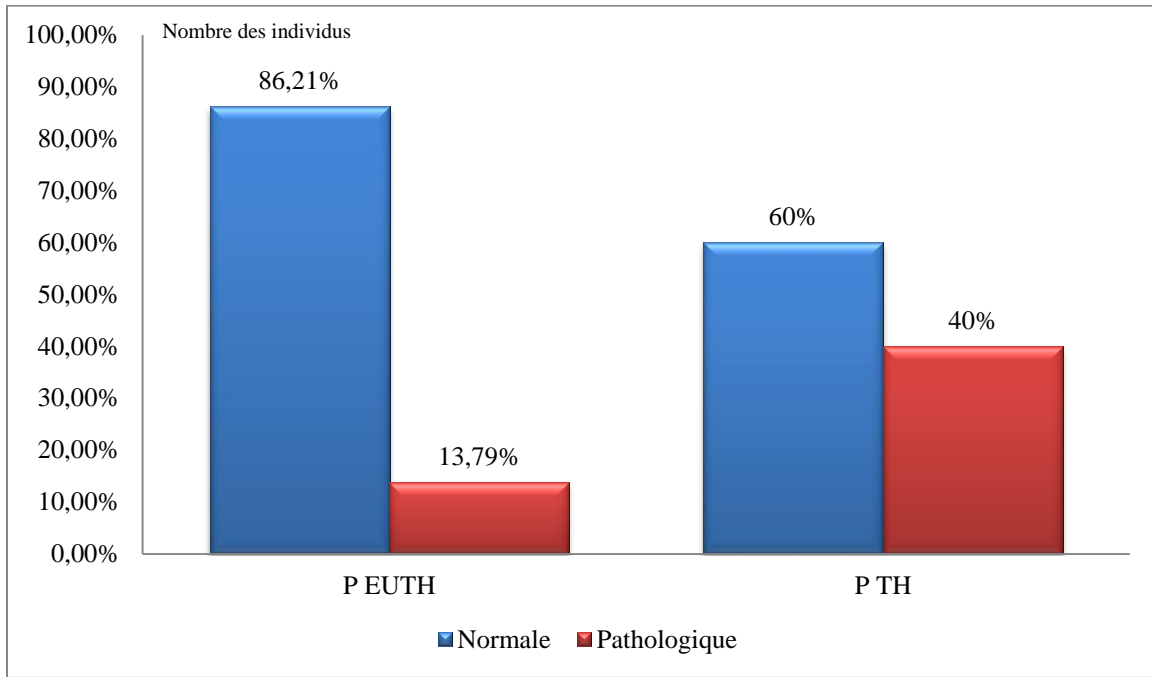
**Bilan inflammatoire**

Le bilan inflammatoire regroupe la CRP, la vitesse de sédimentation et le fibrinogène, concernant la CRP ses taux pathologiques sont minimes dans les deux groupes, mais la fréquence est élevée chez le groupe des patients thyroïdiens avec 13,95% contre 3,22% dans l'autre groupe. (Figure 40)



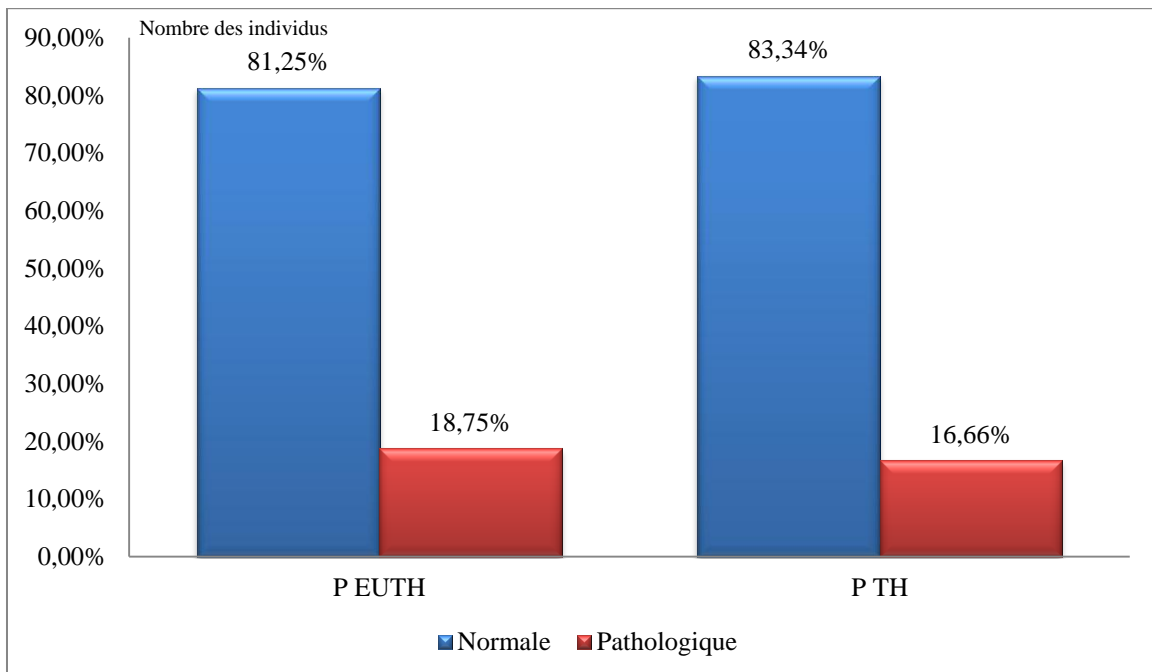
**Figure.40** : Evaluation des valeurs de la CRP chez les deux catégories

La même chose pour la vitesse de sédimentation les taux pathologiques sont aussi plus fréquents chez les sujets thyroïdiens avec 40% contre une fréquence de 13,79% chez les sujets euthyroïdiens. (Figure 41).



**Figure.41** : Evaluation des valeurs de la VS chez les deux catégories

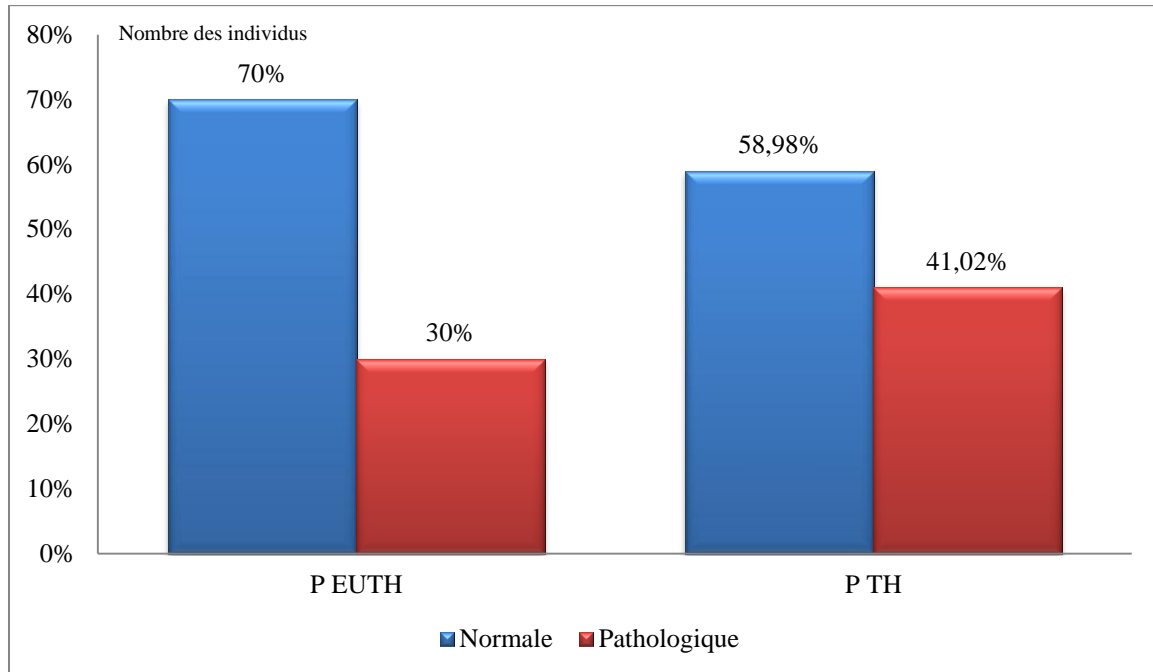
Pour le fibrinogène le nombre des individus ayant un taux pathologique est proche dans les deux groupes, les fréquences sont illustrées dans la figure ci-dessous.



**Figure.42** : Evaluation des valeurs du fibrinogène chez les deux catégories

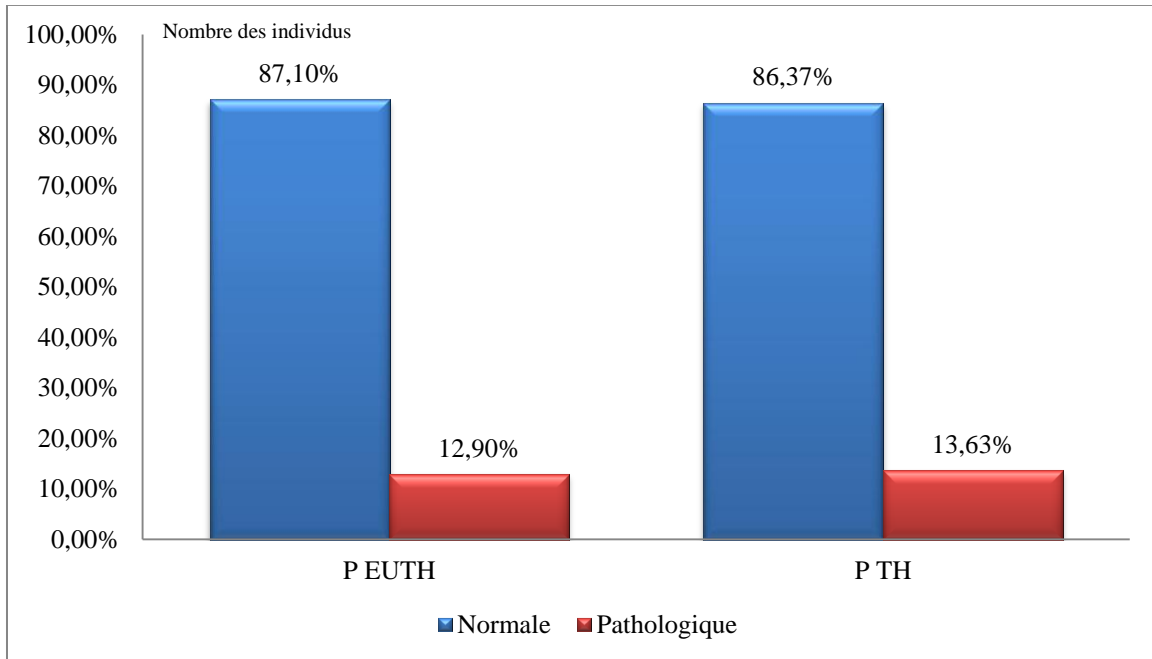
### Bilan martial

Les fréquences des valeurs pathologiques du bilan martial sont illustrées dans les figures (43) (44) et (45). A propos de l'hémoglobine on a noté une fréquence élevée des résultats pathologiques dans le groupe thyroïdien 41,02% par rapport au groupe euthyroïdien qui a noté 30%.



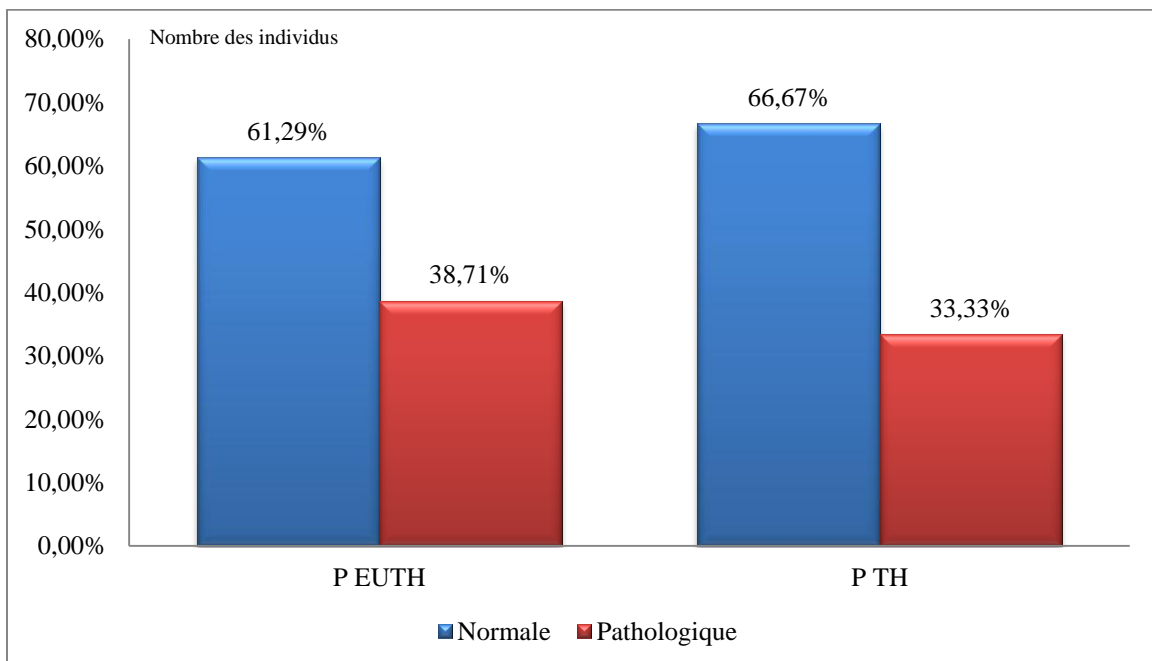
**Figure.43** : Evaluation des valeurs de l'hémoglobine chez les deux catégories

Pour le fer sérique les résultats pour les deux groupes sont proches, notant 13,63% pour les personnes ayant une pathologie thyroïdienne, ainsi 12,90% pour les sujets euthyroïdiens.



**Figure. 44 :** Evaluation des valeurs du fer sérique chez les deux catégories

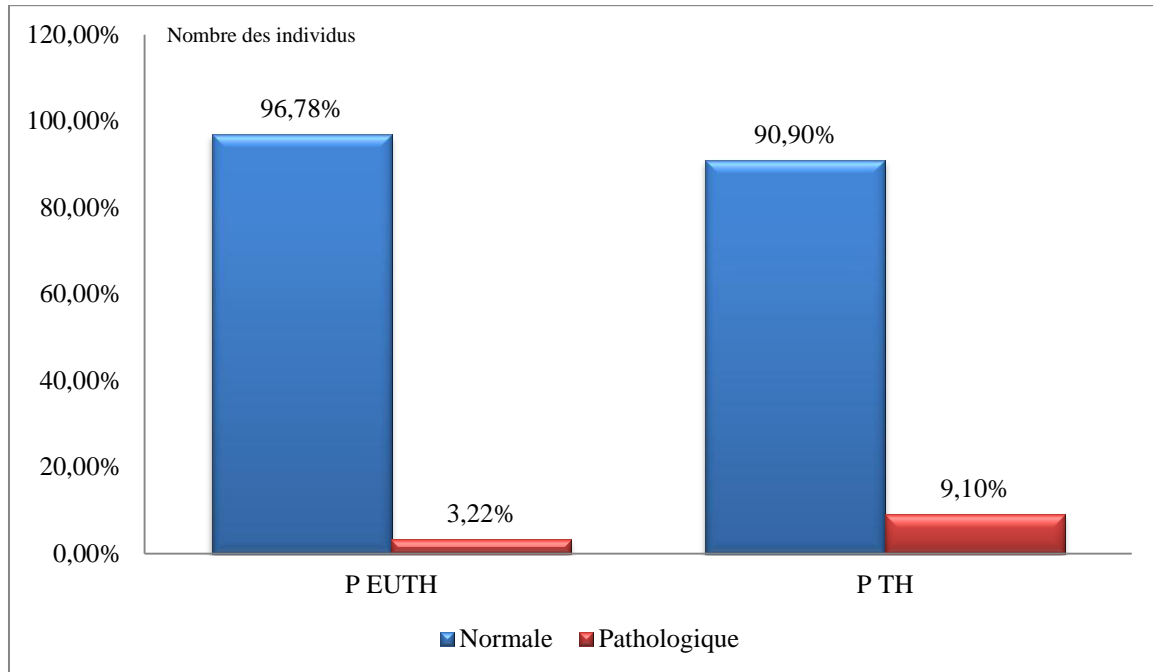
Concernant la ferritine les résultats sont aussi proches pour les deux catégories, les fréquences des valeurs normales ainsi pathologiques sont illustrées dans la figure ci-dessous.



**Figure.45 :** Evaluation des valeurs de la ferritine chez les deux catégories

### Ionogramme

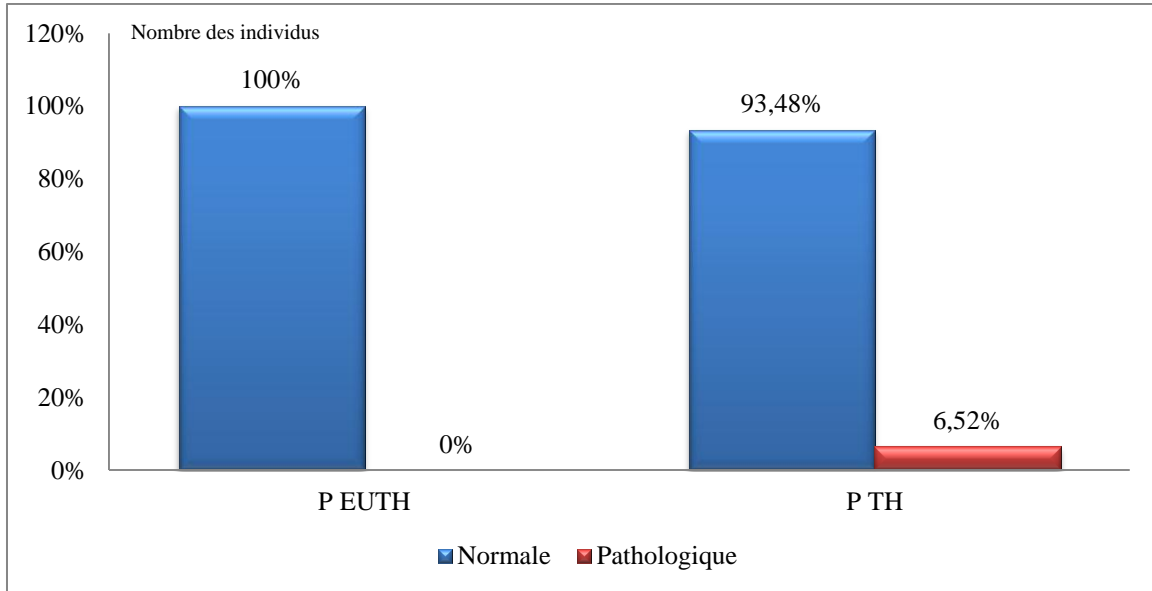
Concernant les électrolytes sanguins sodium et potassium, nos résultats montrent une fréquence de 9,10% de personnes qui ont des valeurs pathologiques dans la population thyroïdienne, ainsi 3,22% des personnes euthyroïdiennes ont des valeurs d'ionogramme pathologiques. (Figure 46)



**Figure. 46 :** Evaluation des valeurs d'ionogramme chez les deux catégories

**Protéines totales**

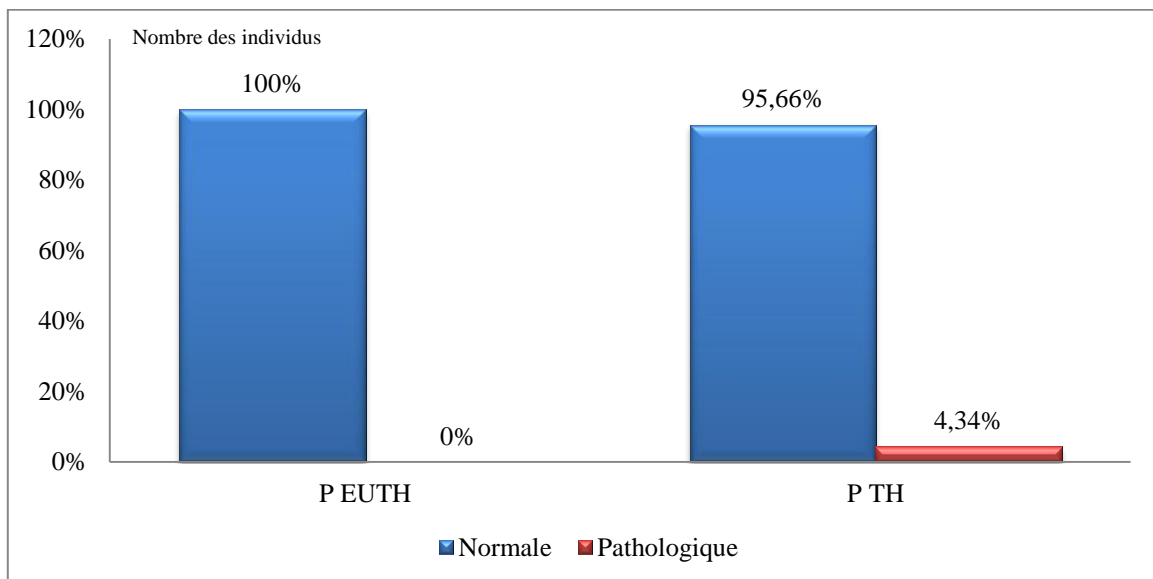
L'évaluation des valeurs des protéines totales dans notre étude a montré une absence des résultats pathologiques dans la population euthyroïdienne, or une fréquence de 6,52% a été notée dans le groupe des patients thyroïdiens. (Figure 47)



**Figure.47** : Evaluation des valeurs des protéines totales chez les deux catégories

**Albumine**

Les taux d'albumine pour la population euthyroïdienne sont normaux, cependant une fréquence de 4,34% des taux pathologiques a été notée chez la population thyroïdienne. (Figure 48).



**Figure. 48** : Evaluation des valeurs de l'albumine chez les deux catégories

## 1.2. Etude analytique

Le syndrome métabolique (MetS) a été diagnostiqué selon le critère modifié du Programme national de formation sur le cholestérol - Groupe de traitement des adultes III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel-III (NCEP-ATPIII)) [99], qui nécessite au moins 3 des paramètres suivants: Tour de taille élevé à 102 cm pour les hommes et élevé à 88 cm pour les femmes, hypertriglycéridémie ( $TG \geq 1,7$  mmol / L); faible Cholestérol HDL (HDL-C  $<1,03$  mmol / L pour les hommes et  $<1,30$  mmol / L pour les femmes); tension artérielle élevée (pression artérielle systolique  $\geq 130$  mmHg et / ou tension artérielle diastolique  $\geq 85$  mmHg ou utilisation actuelle d'antihypertenseurs); altération de la glycémie à jeun (glycémie à jeun  $\geq 5,6$  mmol / L).

La comparaison des caractéristiques de base et des composants du syndrome métabolique selon le type de dysfonction thyroïdienne est montrée dans le tableau (05).

Tableau.05 : Caractéristiques de base selon l'état de la fonction thyroïdienne.

Caractéristiques	Euthyroïdie N = 35	Hypothyroïdie N = 39	Hyperthyroïdie N = 12
Sexe masculin (n, %)	5 (14,3)	2 (5,1)**	9 (75,0)**
Age (ans)	50,38 ± 14,6	52,9 ± 15,8	55,8 ± 16,0
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,0 ± 3,9	30,1 ± 3,9*	25,8 ± 4,7
TT (cm)	91,9 ± 9,1	97,2 ± 8,6*	93,5 ± 9,4
Psys (mmHg)	128,5 ± 29,0	138,1 ± 24,2	146,2 ± 45,3*
Pdia (mmHg)	80,8 ± 11,7	82,2 ± 13,7	81,2 ± 15,5
GAJ (mmol/L)	6,3 ± 1,4	6,4 ± 1,8	7,1 ± 3,0
CT (mmol/l)	4,1 ± 1,1	4,9 ± 0,5*	3,5 ± 0,5**
Tg (mmol/L)	1,8 ± 1,0	1,6 ± 0,9	1,6 ± 0,7
LDL-C (mmol/L)	3,0 ± 1,0	3,9 ± 0,5*	2,2 ± 0,5*
HDL-C (mmol/L)	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,4	0,9 ± 0,3*
AU (µmol/L)	244,4 ± 88,2	265,8 ± 113,5	328,5 ± 82,6**
MetS (n, (%))	12 (34,2)	25 (64,1)*	7 (58,3)
OA (n, (%))	22 (62,8)	33 (84,6)**	4 (33,3)**
HTN (n, (%))	10 (28,5)	20 (51,2)*	6 (50,0)*
Bas HDL-C (n,(%))	24 (68,5)	27 (69,2)	10 (83,3)*
GAJ altérée (n, (%))	12 (34,2)	10 (25,6)	5 (41,6)
HTG (n, (%))	15 (42,8)	14 (35,8)	4 (33,3)

Les données sont exprimées en moyenne ± écart-type ou en pourcentage. \* p <0,05, \*\* p <0,01.

La prévalence du syndrome métabolique était de 48,8% (n = 42) avec une prévalence du sexe spécifique de 37,5% (n = 6) chez les hommes et de 51,4% (n = 36) chez les femmes mais elle n'est pas statistiquement significative (p = 0,409).

La relation entre les niveaux de TSH, FT3 et FT4 avec la présence de composants MetS et d'autres marqueurs cardiométaboliques a été évaluée en utilisant l'analyse des coefficients de corrélation de Pearson et est montrée dans le tableau (06).

**Tableau 06** : Corrélation des paramètres de la fonction thyroïdienne et des marqueurs cardiométaboliques.

	TSH		FT3		FT4	
	R	P value	R	P value	R	P value
<b>Age (years)</b>	0,041	0,632	0,006	0,896	0,123	0,291
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0,396**	0,001	-0,272*	0,011	-0,351**	0,001
<b>TT (cm)</b>	0,149	0,170	-0,116	0,289	-0,154	0,156
<b>Psys (mmHg)</b>	-0,030	-0,832	-0,087	0,544	-0,010	0,943
<b>Pdia (mmHg)</b>	0,008	0,955	0,013	0,929	0,005	0,973
<b>GAJ (mmol/L)</b>	-0,024	0,828	-0,010	0,930	-0,005	0,965
<b>CT (mmol/l)</b>	0,312**	0,003	-0,108	0,322	-0,166	0,127
<b>Tg (mmol/L)</b>	-0,088	0,420	-0,025	0,821	0,067	0,540
<b>LDL-C (mmol/L)</b>	0,329**	0,002	-0,113	0,302	-0,158	0,145
<b>HDL-C (mmol/L)</b>	0,068	0,531	0,000	1,0	-0,116	0,287
<b>AU (µmol/L)</b>	0,126	0,281	0,284*	0,013	0,268*	0,020

Les données sont exprimées en moyenne ± écart-type ou en pourcentage. \* p <0,05, \*\* p <0,01.

## 2. Discussion

La pathologie thyroïdienne peut engendrer des effets néfastes sur la santé et la qualité de vie des patients, si elle est tardivement diagnostiquée ou mal traitée. Cette pathologie concernerait donc plusieurs centaines de millions d'individus dans le monde, avec néanmoins de grandes disparités d'une région à l'autre du globe, principalement en fonction des apports iodés.

En Algérie, la prévalence de cette pathologie (clinique et sub-clinique) était estimée à 8% de la population, elle est devenue ainsi, un vrai problème de santé publique qui nécessite une intervention urgente et sérieuse.

Les affections de la glande thyroïde sont dominées par deux grands types de pathologie, les pathologies fonctionnelles représentées par les hyperthyroïdies (maladie de Basedow, nodules toxiques) et les hypothyroïdies (congénitales ou compliquant une thyroïdite) et les pathologies tumorales représentées par les nodules qui peuvent être bénins ou malins.

Dans notre cohorte 51 patients ont révélé un dysfonctionnement thyroïdien, soit 59,3% de la population. On a identifié 32,6 % d'hypothyroïdie subclinique, 12,7 % présentent une hypothyroïdie et 14,0 % ont une hyperthyroïdie.

Cette forte prévalence peut être expliquée par la localisation géographique de la région d'étude qui est considérée comme région endémique (Wilaya de Guelma). Mais aussi par les caractéristiques spécifiques à notre population d'étude, à savoir, le régime alimentaire pauvre en iode, le tabac, les facteurs hormonaux (femme)...etc

Cependant, un autre facteur peu étudié dans notre population algérienne est la présence d'une composante héréditaire qui est transmise d'une génération à une autre et qui prédispose les descendants au risque accru de développer une pathologie thyroïdienne.

Dans notre étude, on a révélé que la probabilité d'avoir une dysthyroïdie chez une personne ayant des antécédents (ATCD) familiaux (20%) est presque deux fois plus importante par rapport au sujet qui ne dispose pas des ATCD (11,62%).

Il a été mis en évidence que ces pathologies thyroïdiennes survenaient régulièrement chez les personnes d'une même famille. Toutefois, en fonction des cas, le terrain familial peut favoriser les maladies thyroïdiennes sans que ce soit systématiquement la même pathologie qui apparaisse.

Cette hausse des pathologies thyroïdiennes est liée aussi au développement des moyens d'exploration médicale ainsi que les outils de diagnostic.

Contrairement aux études récentes [100,101] le dysfonctionnement thyroïdien est plus fréquent chez les hommes (68,7%) que chez les femmes (57,1%), cela peut être justifié par la différence de l'âge des participants ainsi la taille d'échantillon.

Un autre aspect étudié dans notre population est la recherche d'association entre le désordre endocrinien de la glande thyroïde et le risque cardio-métabolique ainsi que la présence du syndrome métabolique (MetS). En fait les effets des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme des lipides, du glucose et la pression sanguine chez les sujets ayant une dysthyroïdie sont bien connues, mais cliniquement les changements ne sont pas évidents ainsi la relation entre le dysfonctionnement thyroïdien et les composants du MetS est ambiguë et reste discutable.

Le syndrome métabolique (MetS) a été diagnostiqué selon le critère modifié du Programme national de formation sur le cholestérol - Groupe de traitement des adultes III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel-III (NCEP-ATPIII)) [99], qui nécessite au moins 3 des paramètres suivants: tour de taille élevé à 102 cm pour les hommes et élevé à 88 cm pour les femmes, hypertriglycémie ( $TG \geq 1,7$  mmol / L); faible cholestérol HDL (HDL-C  $<1,03$  mmol / L pour les hommes et  $<1,30$  mmol / L pour les femmes); tension artérielle élevée (pression artérielle systolique  $\geq 130$  mmHg et / ou tension artérielle diastolique  $\geq 85$  mmHg ou utilisation actuelle d'antihypertenseurs); altération de la glycémie à jeun (glycémie à jeun  $\geq 5,6$  mmol / L).

La prévalence du syndrome métabolique dans notre population était de 48,8% (n = 42) avec une prévalence spécifique au sexe estimée à 37,5% (n = 6) chez les hommes et 51,4% (n = 36) chez les femmes. (p = 0,409).

La relation entre les niveaux de TSH, FT3 et FT4 avec la présence de composants MetS et d'autres marqueurs cardiométaboliques a été évaluée en utilisant l'analyse des coefficients de corrélation de Pearson.

La prévalence du MetS dans la population euthyroïdienne a été estimée à 34,2%, cette augmentation considérable du taux de syndrome métabolique a également été rapportée par d'autres études [102.103], peut être expliquée par l'alimentation et le mode de vie sédentaire de la population algérienne.

Selon des études antérieures [104.100], la prévalence de MetS était significativement plus importante chez les patients hypothyroïdiens (64,1%) que chez les patients euthyroïdiens et hyperthyroïdiens (58,3%).

De plus, des taux plus élevés d'IMC, de CT, de LDL-C et une prévalence plus élevée d'obésité abdominale (84,6%,  $p < 0,01$ ) et d'hypertension (51,2%,  $p < 0,05$ ) ont été significativement signalés dans le groupe hypothyroïdien. Ces résultats sont en accord avec les études précédentes et indiquent que des niveaux élevés de TSH peuvent être un facteur prédictif de MetS [105].

Le groupe hyperthyroïdien avait un niveau significativement plus bas de CT, LDL-C et HDL-C, mais un niveau plus élevé de Psys et AU.

De plus, l'obésité abdominale, l'hypertension et le faible taux de HDL-C étaient les composés du syndrome métabolique les plus courants dans le groupe hyperthyroïdien comparativement au groupe euthyroïdien.

La glycémie à jeun et l'hypertriglycéridémie ont été similaires chez tous les participants sans différence significative.

Des études antérieures ont démontré que les hormones thyroïdiennes affectent le métabolisme lipidique et donc les composants du syndrome métabolique, et qu'il existe une relation positive entre la TSH et le LDL-C, tandis que la relation négative entre la TSH et le cholestérol HDL [106]. Dans la présente étude, aucune relation significative entre les composants du syndrome métabolique et les paramètres de la dysfonction thyroïdienne ont été trouvés, sauf pour l'IMC et LDL-C. Il existe des rapports contrastés sur la corrélation des paramètres de la fonction thyroïdienne et des marqueurs cardiométaboliques.

Quelques études ont montré une relation positive entre les niveaux de TSH dans la gamme de référence et la prévalence du MetS [105.107]. Récemment, *Bojin Xu et al*, n'ont trouvé aucune association linéaire entre le taux de Psys ou de Pdia et de TSH et aucune différence dans la prévalence de l'hypertension entre les groupes à TSH élevée et à faible TSH [106]. Les résultats incohérents entre les niveaux de TSH et MetS peuvent être dus à des différences dans les populations d'étude, dans la catégorisation de la fonction thyroïdienne, dans les facteurs inclus pour les ajustements dans les analyses et dans les approches transversales ou longitudinales.

De plus, des associations inverses entre les niveaux de FT4 dans la plage de référence et les paramètres métaboliques ont été rapportées dans plusieurs études [108.109]. Mehran et al, ont trouvé que des taux de FT4 normaux inférieurs étaient significativement liés à un risque plus élevé de résistance à l'insuline et de MetS. [110]

En revanche, des niveaux T3 ou FT3 élevés ont été positivement corrélés avec les composants de MetS [109.111.112].

Nos résultats ont montré une relation inverse significative entre le niveau d'IMC et les taux d'hormones thyroïdiennes, alors que le taux sérique d'acide urique était positivement lié aux niveaux des FT3 ( $r = 0,284$ ,  $p = 0,013$ ) et FT4 ( $r = 0,268$ ,  $p = 0,020$ ).

Concernant la fonction rénale les valeurs de l'urée et la créatinine chez les malades thyroïdiens ne révèlent pas de différences significatives en comparant avec le groupe témoin ce qui concorde avec les travaux réalisés.

Pour la fonction hépatique aucune différence significative notée entre le groupe des patients thyroïdiens et le groupe des sujets euthyroïdiens.

Concernant le bilan phosphocalcique aucune différence significative est remarquée pour le phosphore mais à propos du Ca une hypocalcémie a été notée chez le groupe thyroïdien particulièrement les sujets hypothyroïdiens ce qui est trouvé dans la majorité des études qui évaluent l'action de TSH sur le taux du calcium sanguin.

Pour les taux d'albumine et de protides on n'a pas noté une différence significative entre les deux groupes ainsi pour le magnésium et les électrolytes sanguins ( $Na^+$ ,  $K^+$ ) ne montrent aucune différence significative.

Concernant les taux des CPK et LDH, on a constaté une différence significative entre les deux populations, dont les titres sont élevés chez les sujets thyroïdiens, particulièrement chez ceux qui ont des thyroïdites et des dysthyroïdies auto-immunes.

A propos du bilan martial et FNS, des différences significatives ont été trouvées entre les deux groupes, notant une fréquence élevée des anémies ferriprives accompagnées avec des taux diminués de la ferritine chez les sujets hypothyroïdiens, ces anomalies sont dues à la carence en fer sérique. Cette carence chez les patients hypothyroïdiens peut être justifiée par les troubles intestinaux rencontrés, qui empêchent la bonne digestion des aliments.

Concernant le bilan inflammatoire, il n'a pas illustré des différences significatives pour l'ensemble de ses paramètres chez les deux catégories, cependant on a noté des chiffres de vitesse de sédimentation accélérés chez les sujets thyroïdiens souffrant d'une dysthyroïdie auto-immune.

Les nodules thyroïdiens représentent par leur fréquence un véritable problème de santé publique, leur prise en charge diagnostique reste controversée comme en témoigne l'abondance d'articles publiés dans la littérature [113]. Cependant, la cytoponction à l'aiguille fine (CPAF) reste le test diagnostique de référence en matière de bénignité ou de malignité. Ce résultat est similaire à le nôtre; la fréquence élevée des goitres et des nodules peut être justifiée par l'exposition aux radiations, l'irradiation cervicale dans l'enfance ou l'exposition environnementale, ainsi les facteurs nutritionnels, génétiques et hormonaux, aussi le tabac qui favorise le goitre en entrant en compétition avec l'iode.

Les symptômes qui ont été découverts par le médecin consultant et sur lesquels les patients ont été orientés vers le laboratoire pour faire le bilan biologique ont été proches à ceux qui ont été décrits dans la littérature, et ils ont aidé énormément dans le diagnostic ainsi le choix de la population d'étude. Tandis que un nombre considérable de sujets orientés vers le laboratoire après avoir un tableau clinique proche à celui de la dysthyroïdie ont présenté une hyper triglycéridémie et ils ont dépourvu de toute atteinte thyroïdienne dans leur bilan biologique.

Le nombre élevé des femmes dans la population d'étude revient au fait que les femmes sont plus prudentes concernant leur état de santé tandis qu'on constate une négligence du côté des hommes, ces derniers ne vont pas au médecin si c'est leur état soit critique, donc la cause de ces chiffres est bien que la civilisation sanitaire et n'oubliant pas que la densité féminine est élevée à celle du genre masculin dans la population algérienne.

Une thyroïde hypo-active est un facteur souvent ignoré chez les femmes traitées pour des symptômes attribués à la ménopause. Il est estimé que vers l'âge de 50 ans, une femme sur dix ou sur douze a une hypothyroïdie, à des degrés divers. Vers l'âge de 60 ans, il s'agit d'une femme sur cinq ou six. La prévalence des anticorps antithyroïdiens augmente avec l'âge.

De nombreuses femmes confondent les symptômes d'hypothyroïdie avec ceux de la ménopause. Insomnie, irritabilité, dépression, palpitations et troubles cognitifs sont des symptômes communs aux deux.

L'hypothyroïdie est plus fréquente chez la femme, probablement en raison des effets qu'exercent les hormones femelles sur la fonction thyroïdienne. La progestérone facilite l'action des hormones thyroïdiennes, tandis que les œstrogènes sont antagoniques à ces mêmes hormones. Ainsi, si une femme a une progestérone basse et/ou un taux élevé en œstrogènes, les hormones thyroïdiennes auront plus de difficultés à agir.

Les expériences cliniques montrent que lorsque les œstrogènes ne sont pas contrebalancés par la progestérone, ils rendent les récepteurs cellulaires à l'hormone thyroïdienne moins réceptifs à cette dernière, de sorte que même si la glande thyroïde produit une quantité normale d'hormones, celles-ci sont rendues inefficaces et les symptômes d'hypothyroïdie apparaissent.

Les œstrogènes en excès, non contrebalancés par un manque de progestérone, accroissent la synthèse de la thyroxin-binding globulin (TBG), la protéine-transporteuse, produite dans le foie, à laquelle sont liées les hormones thyroïdiennes, rendant ainsi ces hormones partiellement inactives. Seules les hormones libres – non liées – sont actives. Un excès en TBG, agissant comme réservoir d'hormones, augmente donc la proportion inactive des hormones au détriment de la portion libre dès lors moins disponible pour les tissus.

Les œstrogènes sont connus également pour réduire la conversion de T4 en T3, conduisant ainsi à une conversion préférentielle en reverse-T3 (une T3 inactive). L'excès de reverse-T3, en bloquant les récepteurs, comme une clé défectueuse dans une serrure, ralentit l'activité cellulaire de toutes les cellules, entraînant des symptômes d'une thyroïde hypo-active.

## Conclusion

Le changement du mode de vie, le nouveau régime alimentaire (trop de sucre, gras et acides, OGM...), la pollution due à l'industrie surtout dans les pays développés ; étant des facteurs qui sont toujours incriminés dans l'apparition de plusieurs maladies.

N'oubliant pas que le développement des outils de diagnostique et les actes médicaux, nous a donné la chance de découvrir des nouvelles pathologies, qui peuvent être existées auparavant mais n'ont pu être diagnostiquées. Ainsi l'opportunité de trouver des solutions et des traitements efficaces à des degrés variants.

La médecine a désormais le pouvoir de mieux suivre la pathologie, parfois le problème n'est pas dans la maladie en elle-même mais dans ses suites et ses conséquences, c'est le cas de la dysthyroïdie.

La présente étude montre une fréquence élevée de la maladie (59.3%), dont 45.3% des patients souffrent d'une hypothyroïdie comme étant la pathologie thyroïdienne endocrinienne la plus fréquente, notant aussi une prédominance du sexe féminin par rapport au sexe masculin avec un sexe ratio ( $H/F = 0.27$ ). en outre ce travail estime que 20% des sujets ont des antécédents familiaux thyroïdiens, qui est un chiffre important. La recherche d'association entre le désordre endocrinien de la glande thyroïde et le risque cardio-métabolique ainsi que la présence du syndrome métabolique (MetS) a montré que la prévalence du MetS dans la population euthyroïdienne a été estimée à 34,2%, or elle était significativement plus importante chez les patients hypothyroïdiens (64,1%), l'étude prouve aussi qu'un risque cardiovasculaire élevé est associé avec cette pathologie présentant des chiffres élevés de la tension artérielle ainsi des taux élevés du cholestérol total, cholestérol LDL et d'acide urique sanguin, dont il faut le prendre au sérieux et procéder vers une prise en charge appropriée afin d'éviter le moindre risque.

Un bon diagnostic, une bonne prise en charge, une bonne surveillance et la connaissance des rapports entre la dysthyroïdie et les autres pathologies, réduisent le risque d'aggravation de la maladie, mais afin d'éviter cette maladie on doit connaître la cause, dont elle reste l'objet à exploiter.

Notre étude a montré quelques limites concernant la taille d'échantillon et la collecte des données, ceci est dû essentiellement aux difficultés rencontrées sur terrain dans le recrutement des patients ainsi que dans la collecte des renseignements cliniques et sociodémographiques.

Enfin on suggère d'instaurer un programme de dépistage néonatal de l'hypothyroïdie dans notre région et d'intégrer les paramètres de bilans biologiques spécifiques (acide urique et bilan lipidique) dans le suivi des pathologies thyroïdiennes, ainsi d'améliorer la nutrition riche en iode dans la population des villes de l'intérieur. On suggère aussi de réaliser des études transversales et multicentriques complémentaires qui sont nécessaires pour confirmer nos conclusions et aussi pour bien étudier les mécanismes de transmission génétique de la pathologie thyroïdienne dans notre population.

**Annexe**

**QUESTIONNAIRE**

Nom  
Prénom

Age  
N° Téléphone

Sexe

Taille  cm

Poids  Kg

Tour de taille  cm

**Historique**

Antécédents personnels :.....

.....

Antécédents familiaux :.....

.....

.....

Début de la maladie :.....

Traitement en cours :.....

Symptômes : .....

.....

.....

**Exploration**

Echographie cervicale :.....

.....

.....

Scintigraphie :.....

.....

.....

Résultats anatomopathologique : .....

.....

.....

TA :.....

N° du malade

N° d'échantillon



**Figure. 05:** Auto-analyseur de chimie clinique Erba XL-200



**Figure. 06 :** Automate d'hormonologie et d'auto-immunité VIDAS



**Figure. 07 :** Coagulomètre Thrombotimer 2



**Figure. 08 :** Coulter d'hématologie Abacus



**Figure. 09 :** Ionogramme EasyLyte



**Figure. 10:** Appareil d'échographie (sonde linéaire 7.5MHz)



**Figure. 11 :** Centrifugeuse Hettichrotifix 32 A

## Références bibliographiques

- [1]. MARTIN C. RIOU B. VALLET B. Physiologie humaine appliquée. Arnette. France. 2006. P1098.
- [2]. WEMEAU JL. Les maladies de la thyroïde, 3<sup>ème</sup> ed. Masson, 2006.
- [3]. GOICHOT B. LUCA F. Subclinical thyroid dysfunction La Presse Médicale Elsevier Volume 40, Issue 12, Part 1, 2011, P1132–1140.
- [4]. ARRIVIE J. SBRAGIA P. DENIZOT A. PAGANELLI F. OLIVER C. Cardiovascular symptoms and risks of subclinical dysthyroidism. La Revue de Médecine Interne. Elsevier. Volume 25, Issue 3, 2004, P 207–216.
- [5]. LORCY Y. KLEIN M. Thyroid dysfunction and cardiovascular disease. EMC - Cardiologie-Angéiologie. Elsevier. Volume 2, Issue 2, May 2005, P127–135.
- [6]. ABRAHAM P. AVENELL A. MCGEOCH SC. CLARK LF. BEVAN JS - <http://summaries.cochrane.org/fr/CD003420/schema-therapeutique-antithyroïdien-pour-le-traitement-de-lhyperthyroïdie-de-graves>. 2010.
- [7]. CHRU, hôp. Hautepierre, serv. médecine interne, 67098 Strasbourg, FRANCE CHRU, hôp. Hautepierre, serv. gynécologie-obstétrique I., 67098 Strasbourg, France. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction. Elsevier. Masson, Paris, France. 1993, vol. 22, no5, P521-527.
- [8]. MODIGLIANI E. COHEN R. LEGRAND M. Pathologie thyroïdienne en pratique courante. Doin. France.1998. P157.
- [9]. WOLFF J. CHAIKOFF IL. GOLDBERG D. MEIER JR. The temporary nature of the inhibitory action of excess iodine on organic iodine synthesis in the normal thyroid. Endocrinology. 1949 ; 45 (5) : 504-13, illust.
- [10]. RODRIGUEZ AM. PERRON B. LACROIX L. CAILLOU B. LEBLANC G. SCHLUMBERGER M. et al. Identification and characterization of a putative human iodide transporter located at the apical membrane of thyrocytes. J Clin Endocrinol Metab. 2002 ; 87 : 3500-3.

- [11]. DUMITRESCU AM. LIAO XH. BEST TB. BROCKMANN K. REFETOFF S. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet.* 2004 ; 74 (3) : 598.
- [12]. FRIESEMA EC. JANSEN J. JACHTENBERG JW. VISSER WE. KESTER MH. VISSER TJ. Effective cellular uptake and efflux of thyroid hormone by human monocarboxylate transporter 10. *Mol Endocrinol.* 2008 ; 22 (6) : 1357-69.
- [13]. VIERHAPPER H. NIEDERLE B. BIEGLMAYER C. KASERER K. BAUMGARTNER-PARZER S. Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders. *Thyroid.* 2005 ; 15 (11) : 1267-72.
- [14]. PITMAN MB. ABELE J. ALI SZ. DUICK D. ELSHEIKH TM. JEFFREY RB. et al. Techniques for thyroid FNA : a synopsis of the National Cancer Institute thyroid fine-needle aspiration state of the science conference. *Diagn Cytopathol.* 2008 ; 36 : 407-24.
- [15]. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. La prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien. *J Chir.* 1996 ; 133 : 324-32.
- [16]. VANDERPUMP MP. TUNBRIDGE WM. FRENCH JM. APPLETON D. BATES D. CLARK F. et al. The incidence of thyroid disorders in the community : a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 ; 43 (1) : 55-68.
- [17]. SCHLIENGER JL. Hypothyroïdie acquise de l'adulte. *Endocrinologie-Nutrition. Encycl Med Chir.* Paris : Éditions Scientifiques et Médicales Servier SAS ; 2001.
- [18]. DAYAN CM. DANIELS GH. Chronic auto-immune thyroïditis. *N Engl J Med.* 1996 ; 335 : 99-107.
- [19]. WÉMEAU JL. BAUTERS C. Thyropathies iatrogènes. In : *La Thyroïde*, 2e ed. Paris : Elsevier ; 2001.
- [20]. ROBERTS CG. LADENSON PW. Hypothyroidism. *Lancet.* 2004 ; 363 (9411) : 793-803.
- [21]. WEETMAN AP. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2000 ; 343 : 1236-48.
- [22]. COOPER DS. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2003 ; 362 : 459-68.

- [23]. WÉMEAU JL. CARDOT-BAUTERS C. D'HERBOMEZ-BOIDEIN M. PÉRIMENIS P. CÉPHISE-VELAYOUDOM F. Hyperthyroïdie. In : EMC, Endocrinologie-Nutrition. Paris : Elsevier- Masson ; 2006.
- [24]. KHOO TK. BAHN RS. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy : the role of auto-antibodies. *Thyroid*. 2007 ; 17 : 1013-8.
- [25]. MEANS JH. Hyperophthalmopathic Graves' disease. *Ann Internal Med*. 1945 ; 23 : 779-87.
- [26]. LUDGATE M. CRISP M. LANE C. COSTAGLIOLA S. VASSART G. WEETMAN A. The TSH receptor in thyroid eye disease. *Thyroid*. 1998 ; 8 : 411-3.
- [27]. BARTLEY GB. FATOURECHI V. KADRMAS EF. JACOBSEN SJ. ILSTRUP DM. GARRITY JA. The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophtalmol*. 1995 ; 120 : 511-7.
- [28]. KENDALL-TAYLOR P. PERROS P. Clinical presentation of thyroid associated ophthalmopathy. *Thyroid*. 1998 ; 8 : 427-8.
- [29]. TELLEZ M. COOPER J. EDMONDS C. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992 ; 36 : 494-7.
- [30]. SHINE B. FELS P. EDWARDS OM. WEETMAN AP. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. *Lancet*. 1990 ; 1 : 1261-3.
- [31]. BARTANELA L. MARCOCCI C. BOGAZZI F. MANETTI L. TANDA ML. DELL'UNTO E. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1998 ; 338 : 73-8.
- [32]. FATOURECHI V. BARTLEY GB. EGHBALI-FATOURECHI GZ. POWELL CC. AHMED DD. GARRITY JA. Graves' dermopathy and acropachy are markers of severe Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2003 ; 13 : 1141-4.
- [33]. FATOURECHI V. Pretibial myxoedema : pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2005 ; 6 : 295-309.

- [34]. PROUST-LEMOINE E. VANTYGHM MC. BAUTERS C. NOCAUDIE M. WÉMEAU JL. Acropachye et dermopathie basedowiennes sévères : trois observations. *Press Med.* 2005 ; 34 : 367-70.
- [35]. KAHALY G. Graves' disease and the mitral valve prolapsus. *J Am Med Ass.* 1987 ; 257 : 22.
- [36]. TONACCHERA M. AGRETTI P. CHIOVATO L. ROSELLINI V. CECCARINI G. PERRI A. et al. Activating thyrotropin receptor mutations are present in nonadenomatous hyperfunctioning nodules of toxic or autonomous multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 ; 85 : 2270-4.
- [37]. RODIEN P. BRÉMONT C. SANSON ML. PARMA J. VAN SANDE J. COSTAGLIOLA S. et al. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N Engl J Med.* 1998 ; 339 : 1823-6.
- [38]. WÉMEAU JL. CARNAILLE B. MARCHANDISE X. Traitement des hyperthyroïdies. In : *EMC Endocrinologie-Nutrition.* Paris : Elsevier-Masson ; 2007. p. 10-003-A-40.
- [39]. BRENT GA. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2008 ; 358 : 2594-605.
- [40]. HEGEDÜS L. BONNEMA SJ. BENNEDBAEK FN. Management of simple nodular goiter : current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003 ; 24 : 102-32.
- [41]. GUITARD-MORET M. BOURNAUD C. Goitre simple. *EMC Endocrinologie-Nutrition* 2009 : 10-007-A-10.
- [42]. DELANGE F. Les troubles liés à la carence en iode. In : *La Thyroïde.* Paris : Elsevier ; 2002. p. 355-64.
- [43]. DEVRIENDT K. VANHOLE C. MATTHIJS G. DE ZEGHER F. Deletion of the thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N Engl J Med.* 1998 ; 338 : 1317-8.
- [44]. BRAUER VF. BELOW H. KRAMER A. FÜHRER D. PASCHKE R. The role of thiocyanate in the etiology of goiter in an industrial metropolitan area. *Eur J Endocrinol.* 2006 ; 154 : 229-35.

- [45]. WÉMEAU JL. ARCHAMBEAUD F. CONTE-DEVOLX B. COUSTY C. DAUMERIE C. Delemer B. et al. The French Thyroid Research Group. Oral session : A French multicentric prospective randomised evaluation of levo- RÉFÉRENCES thyroxine, potassium iodide, and levothyroxine + potassium iodide in the management of non nodular simple goiters. 307 patients. European Thyroid Association Annual Meeting : Edimbourg 18-22 octobre 2003.
- [46]. Conférence de consensus : prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire. *Ann Endocrinol.* 2007; 68 (Suppl. 2): S53-S94.
- [47]. SCHLUMBERGER M. PACINI F. WIERSINGA WM. TOFT A. SMIT JW. SANCHEZ FRANCO F. et al. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma : a European perspective in clinical practice. *Eur J Endocrinol.* 2004 ; 151 (5) : 539-48.
- [48]. CHIACCHIO S. LORENZONI A. BONI G. RUBELLO D. ELISEI R. MARIANI G. Anaplastic thyroid cancer : prevalence, diagnosis and treatment. *Minerva Endocrinol.* 2008 ; 33 (4) : 341-57.
- [49]. GREEN LD. MACK L. PASIEKA JL. Anaplastic thyroid cancer and primary thyroid lymphoma : a review of these rare thyroid malignancies. *J Surg Oncol.* 2006 ; 94 (8) : 725-36.
- [50]. COLONNA M. DANZON A. DELAFOSSE P. MITTON N. BARA S. BOUVIER AM. et al. Cancer prevalence in France : Time trend, situation in 2002 and extrapolation to 2012. *Eur J Cancer.* 2008 ; 44 (1) : 115-22.
- [51]. UHRY Z. COLONNA M. REMONTET L. GROSCLAUDE P. CARRE N. COURIS CM. et al. Estimating infra-national and national thyroid cancer incidence in France from cancer registries data and national hospital discharge database. *Eur J Epidemiol.* 2007 ; 22 (9) : 607-14.
- [52]. DELELLIS RA LR. HETZ PU. ENG C. WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. Lyon : IARC Press ; 2004.
- [53]. FAQUIN WC. The thyroid gland : recurring problems in histologic and cytologic evaluation. *Arch Pathol Lab Med.* 2008 ; 132 (4) : 622-32.

- [54]. HUNDAHL SA. FLEMING ID. FREMGEN AM. MENCK HR. A National Cancer Data Base report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see comments]. *Cancer*. 1998 15 ; 83 (12) : 2638-48.
- [55]. COOPER DS. DOHERTY GM. HAUGEN BR. KLOOS RT. LEE SL. MANDEL SJ. et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*.2006; 16 (2) : 109-42.
- [56]. DURANTE C. HADDY N. BAUDIN E. LEBoulLEUX S. HARTL D. TRAVAGLI JP. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma : benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*.2006 ; 91 (8) : 2892-9.
- [57]. FIALKOWSKI EA. MOLEY JF. Current approaches to medullary thyroid carcinoma, sporadic and familial. *J Surg Oncol*. 2006 ; 94 (8) : 737-47.
- [58]. QUAYLE FJ. MOLEY JF. Medullary thyroid carcinoma: including MEN 2A and MEN 2B syndromes. *J Surg Oncol*. 2005; 89 (3) : 122-9.
- [59]. FERSHT N. VINI L. A'HERN R. HARMER C. The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2001 ; 11 (12) : 1161-8.
- [60]. CHATAL JF. CAMPION L. KRAEBER-BODERE F. BARDET S. VUILLEZ JP. CHARBONNEL B. et al. Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anti-carcinoembryonicantigen radio-immunotherapy : a collaborative study with the French Endocrine Tumor Group. *J Clin Oncol*. 2006 ; 24 (11) : 1705-11.
- [61]. NIKIFOROV YE. Thyroid carcinoma : molecular pathways and therapeutic targets. *Mod Pathol*. 2008 ; 21 Suppl 2 : S37-43.
- [63]. FARRANCE I. *Clin, Biochem. reviews* (1987), 8, p.55 à 68.
- [62]. <http://dictionnaire.doctissimo.fr/definition-imc.htm>.
- [64]. TRINDER P. *Ann. Clin. Biochem.*(1969), 6, p.24-27.

- [65]. SEARCY RL. REARDON J.E., FOREMAN J.A., Amer. J. Méd. Techn. 1967, 33, 15-20.
- [66]. FABINY DL. ERTINGSHAUSEN G. Clin. Chem. ( 1971), 17, p.696-700.
- [67]. LABBÉ D. et al. Ann. Biol. Clin. (1996), 54, p. 285 – 298.
- [68]. SCHULTZ A. KAPLAN A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1261-1266 and 418.
- [69]. FOSSATI P et al. Clin Chem 1980;26:227-231.
- [70]. ALLAIN CC. et al. Clin. Chem. (1974), 20/4, p.470-475.
- [71]. FOSSATI P. PRENCIPE L. Clin. Chem. (1982), 28, p.2077-2080.
- [72]. TRINDER P. Ann. Clin. Biochem. (1969), 6, p.27-29.
- [73]. TIETZ NW. Textbook of clinical chemistry, 3rd Ed. C.A. Burtis, E.R. Ashwood, W.B. Saunders (1999) p. 750-785.
- [74]. MOOREHEAD WR. BRIGGS HG. Clin. Chem., (1974), 20, p.1458-1460.
- [75]. DALY JA. ERTINGSHAUSSEN G. Clin. Chem. Direct method for inorganic phosphate determination, (1972), 18, p. 263-265.
- [76]. GAMST OK. TRAY K. Scand J.Clin. Lab, invest. 1980, 40, 483-486.
- [77]. HENRY RJ. et al. Am J clin Path (1960), 34, 381-398.
- [78]. Bergmeyer HU. et al. Clin. Chem. (1978), 24, p. 58-73.
- [79]. IFCC Method for L-Alanine aminotransferase. J Clin. Chem., Clin. Biochem. (1986), 24, p. 418-495.
- [80]. IFCC Method for L-Aspartate aminotransferase. J Clin. Chem. Clin Biochem (1986), 24, p 497-510.
- [81]. Scandinavian Journal of clinical and laboratory investigation (1974), vol.33, p.291-306.
- [82]. Recommendations of the German Society for Clin. Chemistry 5 .Klin. Chem, Klin. Biochem. (1792), 10, p.290-291.

- [83]. RAND RN. DI PASQUA A. A new diazo method for determination of bilirubin. Clin. Chem. (1962) 8, n 6, p, 570-578.
- [84]. GOLUB M. An automated method for determination of serum bilirubin. Clin. Chem. (1964) 10, p.399-405.
- [85]. GINDLER EM. HETH DA. Clin. Chem. (1971), 17, p. 662.
- [86]. KHAYAM-BASHI H. TSAN Z. LIU VERN W. Clin. Chem. (1977), 23/2. P, 289-291.
- [87]. DOUMAS BT. WATSON WA. BRIGGS H. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromcresol green, G. - Clin. Chim. Acta. , 31, (1971), p. (87-96).
- [88]. DOUMAS BT. BIGGS HG. Determination of serum albumin- Standard methods of clinical chemistry- Acad, Press. N.Y. Vol 7 (1972) p. 175-188.
- [89]. HANNESY DJ. REID GR. SMITH FE. THOMPSON SL. FERENE : a new spectrophotometric reagent for IRON. CAN.J. Chem. (1984) 62, p. 721-724.
- [90]. VASSAULT A. MAIRE I. SEBILLE L. BOZEN D. Recommandation pour ma mesure de la concentration catalytique de lactate déshydrogénase dans le sérum humain à +30° C, Ann, Biol. Clin. (1982), 40, p. 123-128.
- [91]. HENRY RJ. et Al. Am. J. Clin. Path. (1974), 61, p. 108.
- [92]. OLIVIER IT. Biochem J., 61(116) 1955.
- [93]. ROSALSKI SB. J. Lab. Clin. Med., 69(1967), p. 696-705.
- [94]. SZASZ G. GRUBER W. BERNET E. Clin. Chem., **22** (1976), p.650-656.
- [95]. DESTAING F. DUZER A. Pathologie et Biologie 1960, 8, 1615.
- [96]. HURLET A. JOSSO F. Pathologie et Biologie 1972, 20, 3-4, 165-173.
- [97]. <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/analyses-medicales/Fiche.aspx?doc=analyse-vitesse-sedimentation-sang>.
- [98]. [http://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/sa\\_675\\_mme.htm](http://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/sa_675_mme.htm).
- [99]. GRUNDY SM. CLEEMAN JI. DANIELS SR. DONATO KA. ECKEL RH. FRANKLIN BA. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American

Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735–52, doi:<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>.

[100]. FENG S. ZHANG Z. XU S. MAO X. FENG Y. ZHU Y. et al. The prevalence of thyroid nodules and their association with metabolic syndrome risk factors in a moderate iodine intake area. *Metab Syndr Relat Disord* 2017;15(March(2)):93–7, doi:<http://dx.doi.org/10.1089/met.2016.0077>.

[101]. Kim HJ. Bae JC. Park HK. et al. Triiodothyronine levels are independently associated with metabolic syndrome in euthyroid middle-aged subjects, *Endocrinol Metab* 31 (2) (2016) 311–319.

[102]. YAHIA-BERROUIGUET A. BENYOUCEF M. MEGUENNI K. BROURI M. Enquête sur la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires à Tlemcen (Algérie) *Médecine des maladies Métaboliques* 2009;3(mai-juin(3)):313–9.

[103]. GUIDOUM M. KHERFI-KADI H. BENHARKAT-BOUGHABA O. et al. Patterns of benign and malignant lesions of the thyroid in two wilayahs of northeastern Algeria. *J Cancer Epidemiol* 2015;2015:849416, doi:<http://dx.doi.org/10.1155/2015/849416>.

[104]. MEHRAN L. AMOUZEGAR A. BAKHTIYARI M. MANSOURNIA MA. KHEIRKHAH RAHIMABAD P. TOHIDI M. et al. Variations in serum free thyroxin concentration within normal ranges predict the incidence of metabolic syndrome in non-obese adults: a Cohort Study. *Thyroid* 2017(May (9)), doi:<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2016.0557> [Epub ahead of print].

[105]. OH JY. SUNG YA. LEE HJ. Elevated thyroid stimulating hormone levels are associated with metabolic syndrome in euthyroid young women. *Korean J Intern Med* 2013;28(2):180–6.

[106]. XU B. YANG H. WANG Z. et al. Elevated thyroid stimulating hormone levels are associated with metabolic syndrome in a Chinese community-based population of euthyroid people aged 40 years and older. *J Biomed Res* 2016;30 (6):476–82, doi:<http://dx.doi.org/10.7555/JBR.30.20150103>.

[107]. LAI Y. WANG J. JIANG F. WANG B. CHEN Y. LI M. et al. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. *Endocr J* 2011;58:23–30.

- [108]. LIN SY. WANG YY. LIU PH. LAI WA. SHEU WH. Lower serum free thyroxine levels are associated with metabolic syndrome in a Chinese population. *Metabolism* 2005;54:1524–8.
- [109]. ROEF GL. RIETZSCHEL ER. VAN DAELE CM. TAES YE. DE BUYZERE ML. GILLEBERT TC. et al. Triiodothyronine and free thyroxine levels are differentially associated with metabolic profile and adiposity-related cardiovascular risk markers in euthyroid middle-aged subjects. *Thyroid* 2014;24:223–31.
- [110]. MEHRAN L. AMOUZEGAR A. TOHIDI M. MOAYEDI M. AZIZI F. Serum free thyroxine concentration is associated with metabolic syndrome in euthyroid subjects. *Thyroid* 2014;24:1566–74.
- [111]. KIM BJ. KIM TY. KOH JM. KIM HK. PARK JY. LEE KU. et al. Relationship between serum free T4 (FT4) levels and metabolic syndrome (MS) and its components in healthy euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:152–60.
- [112]. DE PERGOLA G. CIAMPOLILLO A. PAOLOTTI S. TREROTOLI P. GIORGINO R. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:265–9.
- [113]. ELKAOUI H. BOUCHENTOUF SM. SALL I. EL HAMMOUMI M. MEJDANE A. BOUNAIM A. AIT ALI A. ZENTAR A. SAIR K. The incidence of malignancy in goiters and thyroid nodules. *J. Afr. Cancer*.2010. 2:92-97.

## **Résumé**

La pathologie de la thyroïde est le mauvais fonctionnement de la glande qui s'explique par un trouble de la sécrétion des hormones thyroïdiennes. La fréquence des pathologies thyroïdiennes ne cesse d'augmenter dans les dernières années, elles touchent plus particulièrement les sujets adultes du sexe féminin.

Cette étude est la première à être effectuée dans la wilaya de Guelma (Est de l'Algérie), c'est une étude transversale prospective s'intéressant à des patients qui sont reçus aux consultations médicales dans le service de médecine interne de l'hôpital El Hakim Okbi de la wilaya de Guelma dans la période étendue du mois de janvier 2014 au mois de septembre 2015. Cette étude a pour but d'évaluer la fréquence des bases physiopathologiques, d'estimer le mode de transmission héréditaire chez les malades de la même famille qui ont une dysthyroïdie ainsi d'évaluer la prévalence du syndrome métabolique et ses composants chez les personnes avec différents statuts thyroïdiens.

Nos résultats montrent une prévalence élevée de la dysthyroïdie (59.3%) dans la population d'étude, dont 20% des patients ont des antécédents familiaux thyroïdiens, aussi une fréquence significative du risque cardiovasculaire a été trouvée chez les sujets thyroïdiens, ainsi on a trouvé que des niveaux élevés de TSH peuvent être un facteur prédictif du syndrome métabolique.

## **Mots clé**

Thyroïde, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, goitre, hormones thyroïdiennes.

## **Summary**

The pathology of the thyroid is the malfunction of the gland which is explained by a disorder of the secretion of thyroid hormones. The frequency of thyroid diseases is increasing in recent years, they affect more particularly adult female subjects.

This study is the first to be conducted in Guelma (eastern Algeria), it is a prospective cross-sectional study focusing on patients who are admitted to medical consultations in the internal medicine department of the hospital El Hakim Okbi of Guelma in the extended period from January 2014 to September 2015. This study aims to evaluate the frequency of pathophysiological bases, to estimate the mode of inheritance transmission in patients of the same family who have dysthyroidism as well to evaluate the prevalence of metabolic syndrome and its components in people with different thyroid status.

Our results show a high prevalence of dysthyroidism (59.3%) in the study population, of which 20% of patients have a family history thyroid, also a significant frequency of cardiovascular risk was found in the thyroid subjects, so it was found that high levels of TSH may be a predictive factor of the metabolic syndrome.

## **Keywords**

Thyroid, hypothyroidism, hyperthyroidism, goiter, thyroid hormones.

## ملخص

مرض الغدة الدرقية هو خلل في عمل هذه الأخيرة, حيث يفسر باضطراب في إفراز الهرمونات الخاصة بها. نسبة أمراض الغدة الدرقية تشهد تزايدا مستمرا في السنوات الأخيرة, إذ تمس بالأخص البالغات من النساء.

الدراسة هي الأولى من نوعها في ولاية قالمة ( شرق الجزائر), والتي تتمثل في دراسة عرضية مستقبلية تهتم بالمرضى الذين يتم استقبالهم بمصلحة الطب الداخلي بمستشفى الحكيم عقبي بولاية قالمة في الفترة الممتدة من شهر جانفي لسنة 2014 إلى غاية شهر سبتمبر 2015. هدف هذه الدراسة هو تقييم نسبة القواعد الفيزيولوجية المرضية, كما تهدف أيضا إلى تقدير الانتقال الوراثي للمرض لأفراد من نفس العائلة حاملين لمرض الغدة الدرقية. كما تهدف إلى تقييم انتشار متلازمة التمثيل الغذائي و مكوناته لدى الأشخاص الذين يعانون من حالات مختلفة لأمراض الغدة الدرقية.

النتائج المحصلة عليها تظهر نسبة عالية لانتشار المرض (59.3%), في حين 20% من المرضى لديهم تواريخ عائلية من المرض, كما أظهرت نسبة كبيرة لخطر الإصابة بأمراض القلب و الشرايين في مرضى الغدة الدرقية, كما أنه تم العثور على أن النسب العالية من TSH يمكن أن تكون مؤشرا لمتلازمة التمثيل الغذائي.

## كلمات مفتاحية

الغدة الدرقية, قصور الغدة الدرقية, فرط نشاط الغدة الدرقية, تضخم الغدة الدرقية, هرمونات الغدة الدرقية.