

LES THYROÏDITES

TREBILLOD M* (1), PETIGNOT S* (1), PÉTROSIANS P (1)

RÉSUMÉ : Les thyroïdites désignent, au sens large, toutes les pathologies inflammatoires de la thyroïde, qu'elles soient auto-immunes, infectieuses ou médicamenteuses. Dans les maladies auto-immunes, les thyroïdites auto-immunes, dont la maladie de Hashimoto et la maladie de Basedow, sont les plus communes. Le tableau clinique et l'anamnèse sont parfois très révélateurs de la pathologie et de son étiologie. Les examens complémentaires permettent de confirmer l'hypothèse diagnostique et de suivre l'évolution de la maladie. Parfois, le tableau est moins typique avec des formes mixtes associant deux entités (comme une maladie de Basedow et de Hashimoto). Le diagnostic est, dans ces cas, moins évident et la prise en charge thérapeutique peut nécessiter une adaptation dans le temps.

MOTS-CLÉS : *Auto-immunité - Basedow - Hashimoto - Inflammation - Thyroïdite*

THYROIDITIS

SUMMARY : A thyroiditis is an inflammatory disease of the thyroid whether autoimmune, infectious or drug-induced. Autoimmune thyroid diseases (including Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease) are the most frequent of all autoimmune pathologies. The clinical presentation and history are often revealing of the pathology and its etiology. Complementary examinations allow to confirm the diagnosis and to follow the evolution of the disease. Sometimes the disease could have a mixed presentation associating two different causes (like a mixed autoimmunity for Graves and Hashimoto diseases). In these cases, the treatment options are not always straightforward and may need to be adapted with the clinical evolution.

KEYWORDS : *Auto-immunity - Basedow - Hashimoto - Inflammation - Thyroiditis*

INTRODUCTION

Les thyroïdites sont très souvent rencontrées en clinique et représentent un des motifs les plus fréquents de consultation en endocrinologie. Elles peuvent être divisées en plusieurs catégories et s'accompagner soit d'hyperthyroïdie, soit d'hypothyroïdie. Cet article en présente les principales caractéristiques, avec leurs aspects cliniques, biologiques, iconographiques, histologiques, étiopathogéniques/physiopathologiques et thérapeutiques.

THYROÏDITES AUTOIMMUNES

I. THYROÏDITE LYMPHOCYTIQUE CHRONIQUE

Maladie de Hashimoto, thyroïdite silencieuse, myxœdème primaire, thyroïdite du post-partum... Ces termes parfois anciens correspondent-ils à des pathologies différentes ou aux différentes présentations d'une même maladie ? Toutes ces entités sont reprises dans la famille des thyroïdites lymphocytiques chroniques. Elles désignaient, historiquement, des tableaux cliniques et sémiologiques différents. La thyroïdite de Hashimoto, par exemple, désignait une thyroïdite goitreuse (c'est-à-dire avec

une augmentation du volume de la glande), de consistance dure, parfois nodulaire. Le myxœdème primaire était une hypothyroïdie profonde, d'installation insidieuse avec une glande cliniquement atrophique. Toutefois, de plus en plus d'auteurs effacent ces distinctions sur base des données biologiques, immunologiques et histologiques. La «maladie de Hashimoto» devient progressivement synonyme de thyroïdite lymphocytaire chronique (1, 2).

1) MALADIE DE HASHIMOTO

Cette pathologie a été décrite par Hakaru Hashimoto en 1912 (3, 4). Dans sa forme traditionnelle, elle se marque par un développement goitreux, ferme et nodulaire de la thyroïde. La glande peut être douloureuse (sans avoir le caractère hyperalgique de la thyroïdite de De Quervain), occasionnant parfois une gêne locale à la déglutition. On voit ensuite apparaître les signes d'hypothyroïdie.

Le tableau clinique est parfois moins typique. Le goitre ou les douleurs ne sont pas toujours présents. Bien que ne faisant pas partie de la composante nosologique habituelle, une phase transitoire d'hyperthyroïdie, souvent fruste, peut survenir («hashitoxicose»). Cette dernière est expliquée par un relargage d'hormones thyroïdiennes dans le sang lors de la destruction des follicules thyroïdiens par les phénomènes auto-immuns. Elle peut également être favorisée par la présence concomitante d'anticorps anti-récepteurs stimulants de la TSH, comme ceux retrouvés dans la maladie de Basedow. Une hypothyroïdie s'installe ensuite progressivement, devenant cliniquement de plus en plus symptomatique.

(1) Service d'Endocrinologie, CHU Liège, Belgique.

(*) Trebillo M et Petignot S ont contribué de manière égale à cet article.

a) Biologie

La biologie montre généralement la présence d'anticorps anti-thyroxine peroxydase (Ac anti-TPO) et anti-thyroglobuline (Ac anti-Tg, ces derniers étant moins spécifiques). La présence des anticorps aide au diagnostic et est prédictive d'un risque d'évolution vers une hypothyroïdie quand ils sont découverts chez un sujet en euthyroïdie. Les valeurs mesurées des anticorps ne sont, par contre, pas très représentatives de la sévérité de la maladie. La biologie est surtout utile pour surveiller l'évolution vers une hypothyroïdie avec, dans un premier temps, une élévation de la TSH, puis une diminution progressive des concentrations de la T3 et de la T4 libres (FT3, FT4).

b) Imagerie

À l'échographie, la thyroïde apparaît de plus en plus hypoéchogène et hétérogène (Figure 1). On peut parfois observer des petites plages microkystiques, donnant à la glande un aspect vermoulu. Souvent, des plages plus hypoéchogènes ou plus hyperéchogènes que le parenchyme avoisinant peuvent être présentes (pseudo-nodules). Au Doppler, la thyroïde apparaît souvent hypervascularisée. Ces signes échographiques peuvent varier très fort d'un patient à l'autre et dépendent, vraisemblablement, de l'importance des réactions auto-immunitaires sous-jacentes. À terme, après plusieurs années d'évolution, on peut observer à l'échographie une atrophie quasi complète de la thyroïde. La scintigraphie ne montre pas d'images spécifiques dans la maladie de Hashimoto. On

observe généralement une fixation faible et hétérogène de la glande.

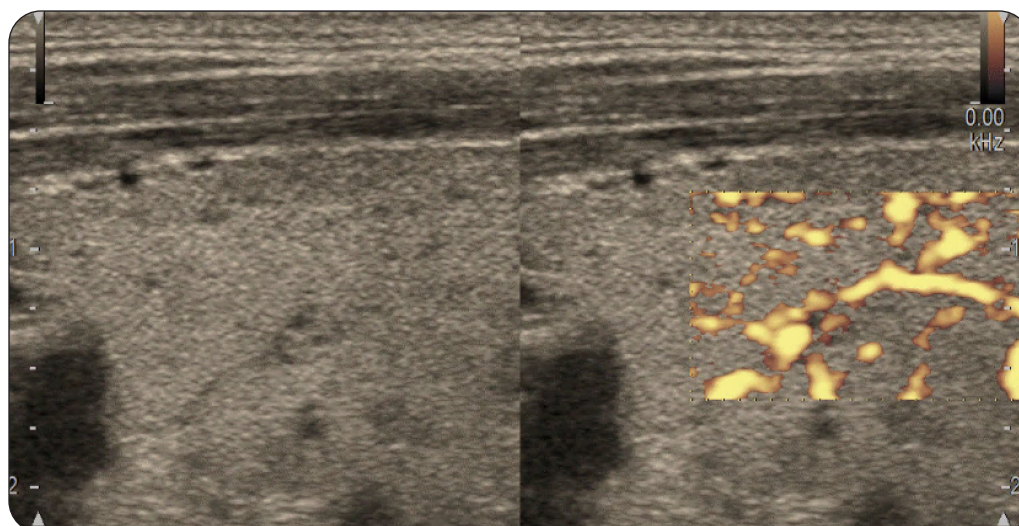
c) Histopathologie

La thyroïdite de Hashimoto ne nécessite pas de prise en charge chirurgicale. Si ces patients sont opérés, par exemple en raison de nodules coexistants, l'examen anatomopathologique du parenchyme thyroïdien montre une infiltration de lymphocytes (essentiellement de type T), s'organisant en follicules avec des centres germinatifs. Les cellules de Hürtle y sont nombreuses. On peut observer des foyers d'infiltration focale. Dans les stades avancés, le parenchyme est atrophique avec de grandes travées fibreuses.

d) Pathogénèse

La thyroïdite de Hashimoto est souvent présente dans un contexte familial. Un lien avec le HLA-DR a été décrit. Dans les études chez les jumeaux, une association est clairement présente. L'héritabilité est de 0,64, moindre que dans le diabète de type 1 (0,81) ou dans la maladie d'Addison (0,97) (5). Différents polymorphismes génétiques ont été suggérés. Des cas de thyroglobuline mutée ont été rapportés, expliquant parfois une transmission autosomique dominante de la maladie. Dans l'ensemble, la génétique de la maladie de Hashimoto reste mal connue (6). L'anamnèse familiale montre, en tout cas, des associations de thyroïdites avec d'autres maladies auto-immunes. Rappelons la présence concomitante fréquente de gastrites atrophiques (7). Des facteurs environnementaux ont parfois été associés au développement

Figure 1. Thyroïdite de Hashimoto (échographie)



de la maladie de Hashimoto. Parmi ceux-ci, les carences en iode et en sélénium, les infections, la flore intestinale, l'alcool et le tabac.

e) Traitement

En cas de survenue d'une hashitoxicose, un traitement symptomatique par bêtabloquants peut être proposé. En présence d'hypothyroïdie, une supplémentation en hormones thyroïdiennes est prescrite, avec un suivi biologique visant à normaliser la TSH. Cette supplémentation est introduite prudemment chez les patients âgés, plus rapidement si l'hypothyroïdie est décelée en cours de grossesse.

2) THYROÏDITE DU POST-PARTUM

La grossesse induit une certaine immunotolérance. Ceci explique l'amélioration transitoire de certaines maladies auto-immunes préexistantes. C'est le cas, notamment, des maladies auto-immunes touchant la thyroïde, où l'on observe une diminution des concentrations d'anticorps anti-TPO et anti-récepteurs à la TSH et un risque de rebond après l'accouchement (8). La disparition de cette immunotolérance peut également être responsable de la thyroïdite du post-partum, dont la prévalence est d'environ 8 % de la population générale. Elle touche près d'une femme sur deux présentant des anticorps anti-TPO. La thyroïdite du post-partum survient, en général, dans les 6 premiers mois suivant l'accouchement ou une fausse couche et se manifeste par une hypothyroïdie, parfois précédée d'une hyperthyroïdie. Ces phénomènes peuvent être transitoires (de quelques semaines à quelques mois) ou causer une hypothyroïdie définitive. L'hyperthyroïdie se traite par un traitement symptomatique tandis que l'hypothyroïdie doit être substituée. Étant donné le risque plus élevé de thyroïdite du post-partum chez les femmes présentant des anticorps anti-TPO, il est conseillé, dans ce cas particulier, de suivre la fonction thyroïdienne à 3 et 6 mois après l'accouchement (9).

3) THYROÏDITE SILENCIEUSE

Cette forme de thyroïdite se développe sans goitre et sans douleurs cervicales et évolue progressivement en hypothyroïdie. Un passage transitoire en hyperthyroïdie peut survenir, par destruction du parenchyme thyroïdien. Le mécanisme est le même que celui de la maladie de Hashimoto. Non diagnostiquée, elle peut, avec le temps, évoluer vers une hypothyroïdie profonde («myxoédème primaire»).

II. THYROÏDITE SUBAIGUË

La thyroïdite de De Quervain, ou thyroïdite granulomateuse, est une forme de thyroïdite douloureuse, subaiguë. Elle survient le plus souvent après une infection virale des voies respiratoires supérieures et touche plus fréquemment les femmes, avec un pic d'incidence entre 40 et 50 ans (10). Elle est souvent diagnostiquée tardivement. Ces patients consultent parfois en ORL ou en dentisterie en raison des symptômes (douleur, notamment) pouvant mimer d'autres pathologies.

a) Tableau clinique

La thyroïdite apparaît généralement 2 à 6 semaines après une infection virale. Le tableau clinique est caractérisé par une douleur cervicale antérieure en regard de la thyroïde, avec une irradiation au niveau de la mâchoire ou des oreilles. La douleur peut être uni- ou bilatérale et parfois en bascule (touchant un lobe, puis l'autre). L'odynophagie est fréquente. Des symptômes généraux tels que la fièvre, l'asthénie ou des myalgies, peuvent accompagner la douleur. Une hyperthyroïdie modérée est généralement présente au stade débutant.

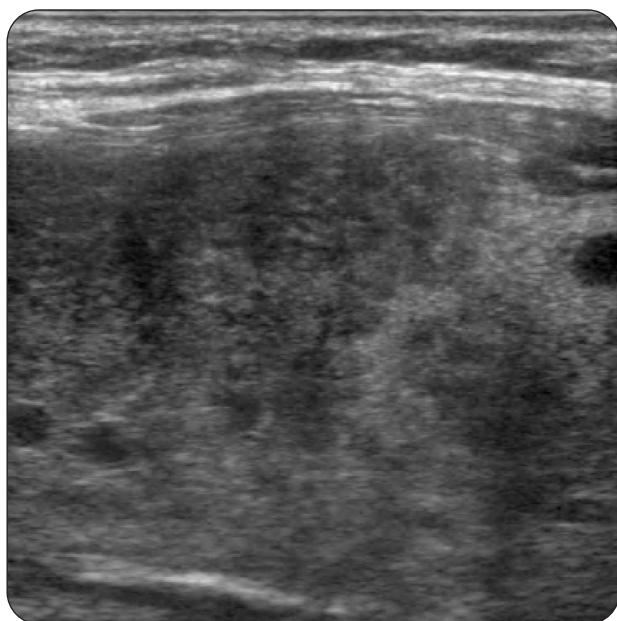
b) Biologie

Le marqueur biologique le plus spécifique de cette thyroïdite est une majoration de la vitesse de sédimentation. Des valeurs supérieures à 50 mm/h sont souvent observées. La CRP peut également être majorée, mais est moins spécifique. La phase initiale de la thyroïdite est caractérisée par une destruction des cellules folliculaires entraînant un relargage d'hormones thyroïdiennes pouvant provoquer une hyperthyroïdie. La thyroglobuline est généralement majorée. Les anticorps antithyroïdiens sont le plus souvent négatifs. Après la phase destructrice, une hypothyroïdie transitoire peut être observée, avec retour spontané en euthyroïdie après quelques mois. L'hypothyroïdie peut, cependant, persister définitivement après un an dans 5 à 10 % des cas (10).

c) Imagerie

L'échographie retrouvera une glande hétérogène avec de nombreuses plages hypoéchogènes en flaque d'huile, généralement peu vascularisées (Figure 2). Par ailleurs, le contact de la sonde d'échographie est souvent très douloureux pour les patients. La scintigraphie apparaîtra hypocaptante («blanche»). Cet aspect peut être unilatéral et basculer d'un côté à l'autre.

Figure 2. Thyroïdite de De Quervain (échographie)



d) Histopathologie

L'étude au microscope retrouve des infiltrats inflammatoires composés de cellules géantes multinucléées, des histiocytes spumeux et épi-thélioïdes, des neutrophiles, des lymphocytes, et des plasmocytes.

e) Pathogénèse

Les virus impliqués dans cette forme de thyroïdite sont très nombreux : les coronavirus, le coxackie, l'échovirus, l'adénovirus, l'influenza, les oreillons, la rubéole, la rougeole, le parvovirus B19, l'EBV, l'hépatite E, et le VIH. Ces virus constituent un élément déclencheur, particulièrement chez les patients génétiquement prédisposés. Il semble, notamment, que le HLA-B35 soit présent dans 70 % des thyroïdites de De Quervain (11). Ces deux dernières années, des cas de thyroïdite subaiguë ont été décrits après infection par le SARS-CoV-2. Ce virus rentre dans les cellules grâce à l'enzyme de conversion de l'angiotensine II qu'il utilise comme récepteur. Or, il a été démontré que les cellules folliculaires thyroïdiennes expriment, de manière importante, l'ARNm codant pour l'ACE2. Ces cellules peuvent donc représenter une voie d'entrée pour ce virus (12).

f) Traitement

Le traitement est principalement symptomatique à but antalgique. Dans un premier temps, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroï-

diens est conseillée. En l'absence d'amélioration après 72 heures, une corticothérapie pourra être débutée (13). En cas d'hyperthyroïdie importante et symptomatique, un traitement par bêtabloquants peut être administré. Les antithyroïdiens de synthèse sont rarement nécessaires et sont peu utiles vu l'évolution spontanée. Enfin, l'hypothyroïdie pouvant spontanément régresser, une substitution par hormones thyroïdiennes ne doit pas être débutée immédiatement. Le risque de récurrence peut aller jusqu'à 20 % (14) et semble être corrélé au type de HLA. L'utilisation de corticoïdes au long cours ne semble pas réduire ce risque (15).

III. MALADIE DE BASEDOW

La maladie de Basedow est la principale cause d'hyperthyroïdie dans les pays occidentaux. Elle touche plus fréquemment la femme, avec un pic d'incidence entre 30 et 50 ans, mais elle peut survenir à tout âge. L'hyperthyroïdie peut être responsable de complications cardiovasculaires ou neurologiques graves. On peut également observer des manifestations extrathyroïdiennes, principalement ophtalmologiques, parfois cutanées, pouvant avoir de sévères répercussions sur la qualité de vie.

a) Clinique

- Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie est un des premiers signes de la maladie de Basedow. Le tableau clinique peut varier en fonction de l'âge et de l'importance de l'activation thyroïdienne (16). Les patients jeunes décrivent, le plus souvent, une perte de poids, des palpitations, des tremblements et une thermophobie (17). Un goitre est fréquemment palpé chez eux, il est moins présent chez les patients âgés. Ces derniers sont généralement moins symptomatiques et décrivent, le plus souvent, une perte de poids et une dyspnée à l'effort (18). Ils sont, par contre, plus à risque de présenter une fibrillation auriculaire. On estime qu'une TSH inférieure ou égale à 0,1 µU/ml chez un individu de plus de 60 ans augmente de trois à cinq fois le risque de fibrillation auriculaire (19).

- Ophtalmopathie

L'orbitopathie est la manifestation extrathyroïdienne la plus fréquente de cette pathologie. Elle survient chez 20 à 50 % des patients (20). On observe, par ordre de fréquence, la rétraction palpébrale, l'exophtalmie, la diplopie, la douleur oculaire, le larmolement, et enfin la baisse d'acuité visuelle (21). Le tabac est un

facteur de risque important (22), de même que des valeurs élevées d'anticorps anti-récepteurs à la TSH (23). La physiopathologie est caractérisée par une infiltration lymphocytaire des tissus orbitaux. Sous l'action de différentes cytokines, ces lymphocytes interagissent avec les fibroblastes entraînant, d'une part, un œdème interstitiel via l'accumulation de glycosaminoglycanes et, d'autre part, une stimulation de l'adipogenèse conduisant à l'hypertrophie de la graisse orbitaire et des muscles oculomoteurs. Dans un second temps, cette interaction entraîne une prolifération des fibroblastes conduisant à une fibrose des muscles oculomoteurs (24). Il est essentiel de retenir que ces manifestations ophtalmologiques ne sont pas toujours synchrones avec l'hyperthyroïdie. Des cas d'orbitopathie peuvent survenir des semaines, des mois ou des années après l'hyperthyroïdie. Plus rarement, l'orbitopathie peut être un signe inaugural.

- Autres manifestations

Le myxœdème prétilial survient chez 1 à 5 % des patients avec maladie de Basedow. Il est caractérisé par une induration cutanée de la face antérieure des jambes, en plaques circonscrites, de couleur rosée, de taille et d'épaisseur variables. Un aspect en peau d'orange est souvent observé (25). Il survient, le plus souvent, chez les patients présentant une ophtalmopathie. L'acropachie, caractérisée par un épaississement des parties molles des doigts et une ossification périostée des phalanges, est rare (25).

b) Biologie

La biologie montre une hyperthyroïdie avec la présence d'anticorps anti-récepteurs de TSH. Ces anticorps sont l'élément le plus spécifique de la maladie de Basedow. Cependant, ils ne sont pas toujours détectables par les techniques de dosage (1 à 3 % de faux négatifs avec les techniques de 2^{ème} et 3^{ème} générations) (16, 26). Par ailleurs, des anticorps positifs ne signent pas toujours une maladie de Basedow. Les kits de dosage utilisés en routine ne permettent pas, en effet, de différencier les anticorps stimulants (maladie de Basedow) des anticorps inactifs ou bloquants.

c) Imagerie

À l'échographie, la thyroïde apparaît augmentée de volume (goitre). Le parenchyme est hétérogène, hypoéchogène et fortement hyper-vascularisé avec, parfois, un aspect de «*thyroid inferno*» (Figure 3). Les débits vasculaires mesurés au niveau des artères thyroïdiennes sont également majorés. La scintigraphie montre une

Figure 3. «*Thyroid inferno*» dans une maladie de Basedow (échographie)

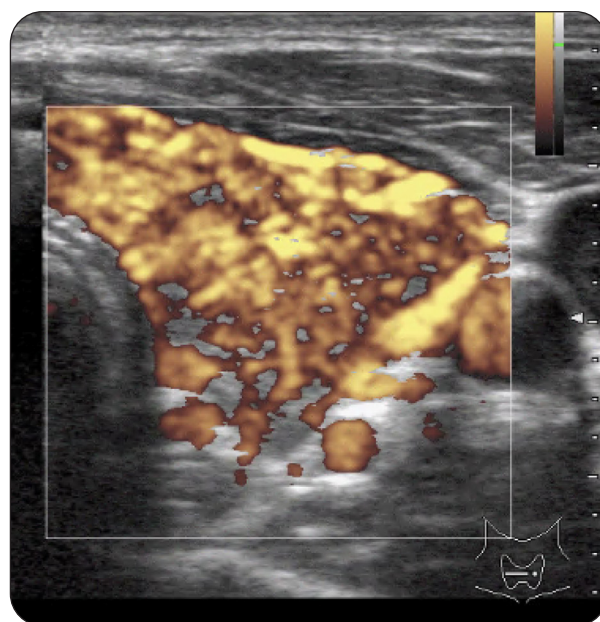
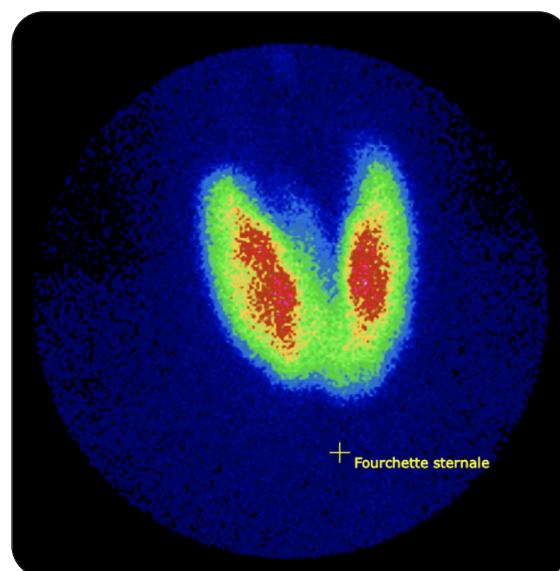


Figure 4. Scintigraphie de maladie de Basedow (hyperfixation bilatérale homogène)



fixation intense, généralement homogène, du traceur (Figure 4).

d) Histologie

Les follicules thyroïdiens apparaissent hyperplasiques et congestionnés, la colloïde est réduite, le stroma présente quelques infiltrats lymphoïdes.

e) Physiopathologie

Le processus auto-immun caractéristique de la maladie de Basedow conduit à l'apparition d'anticorps anti-récepteurs à la TSH. Ces anticorps activent les récepteurs de la TSH des cellules thyroïdiennes, entraînant une augmentation de la production de T4 et T3 et la prolifération des cellules folliculaires. Cette activation aboutit à l'apparition d'un goitre et d'une hyperthyroïdie (24, 25). Les facteurs génétiques jouent un rôle prédominant dans le développement de la maladie de Basedow (27). Des facteurs environnementaux comme le stress, certaines infections, le tabagisme et l'apport alimentaire en iode ont également été impliqués. Plusieurs gènes de prédisposition ont été mis en évidence ces dernières années, comme le gène codant pour la thyroglobuline, le CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen 4), la PTPN22 (Protein Tyrosine Phosphatase-22), ou encore le CD25 (28). Le HLA-DR3 serait également un facteur prédisposant (29).

f) Traitement

Le but du traitement est de restaurer une fonction thyroïdienne normale et de prévenir et/ou limiter la progression de l'orbitopathie (30). Le choix pour l'un ou l'autre traitement dépendra de l'âge du patient, de ses comorbidités, ou encore d'un projet de grossesse. Les antithyroïdiens de synthèse sont souvent proposés en première intention. Ils permettent de contrôler l'hyperthyroïdie en attendant une régression des phénomènes auto-immunitaires. Ce traitement est rarement maintenu au-delà de 18 mois. À l'arrêt du traitement, le risque de récurrence est de l'ordre de 30 à 70 % (31). Les facteurs prédisposant à une récurrence sont la présence d'un volumineux goitre, une hyperthyroïdie sévère au diagnostic, des valeurs élevées d'anticorps anti-récepteurs à la TSH, la présence d'une orbitopathie sévère et le tabagisme (32). En cas de récurrence, un traitement par ¹³¹I ou une thyroïdectomie peuvent être proposés. Ces traitements, parfois surnommés « définitifs », peuvent, selon les cas particuliers, être proposés en première intention. Quelle que soit l'option thérapeutique envisagée, un traitement symptomatique peut être mis en place en attendant une normalisation de l'hormonémie. Un bêtabloquant est souvent prescrit, afin de réduire les palpitations et les tremblements et limiter les complications cardiologiques. Des benzodiazépines peuvent aider les patients à contrôler leur nervosité et trouver le sommeil. L'ophtalmopathie nécessite une prise en charge spécifique en neuro-ophtalmologie.

IV. THYROÏDITE DE RIEDEL (THYROÏDITE FIBRO-INVASIVE)

La maladie de Riedel est une forme rare de thyroïdite. Elle peut être isolée ou se développer sur le terrain d'une autre thyroïdite préexistante (Hashimoto ou maladie de Basedow). Elle peut être associée à une autre maladie auto-immune, en particulier la maladie à IgG4. Cette thyroïdite évolue sur un mode fibrosant et peut entraîner une invasion des structures locales.

On observe, cliniquement, un goitre très ferme et douloureux, pouvant être accompagné de dysphagie et d'une paralysie des cordes vocales (reconnaissable par une dyspnée haute, un stridor et une dysphonie). Si les glandes parathyroïdes sont atteintes par la fibrose, une hypocalcémie peut être présente. Au vu du caractère invasif de cette pathologie, le diagnostic différentiel se pose parfois avec une néoplasie thyroïdienne.

La mise au point comprendra des examens iconographiques afin de déterminer l'étendue de la fibrose. L'examen le plus sensible est le scanner du cou. Il permet de rechercher un engainement des gros vaisseaux, une thrombose jugulaire ou une sténose trachéale. La cytoponction est, en général, peu contributive, et il faut recourir à une biopsie chirurgicale. Celle-ci montrera une infiltration par un processus inflammatoire (cellules géantes, oncocytes, follicules lymphocytaires, voire des granulomes) et permettra d'exclure une néoplasie (33).

D'un point de vue thérapeutique, il faut parfois procéder en urgence à une décompression par thyroïdectomie totale ou partielle. La corticothérapie peut être utilisée de même que le tamoxifène, pour ses propriétés anti-fibrosantes (inhibition de TGF β). Le mycophénolate mofétil a également montré son intérêt dans des cas associés à une fibrose rétro-péritonéale (34).

THYROÏDITES IATROGÈNES

Classiquement observées sous traitement par amiodarone ou lithium, les thyroïdites iatrogènes deviennent plus fréquentes avec l'arrivée sur le marché des nouveaux traitements immunomodulateurs utilisés dans la sclérose en plaques ou les cancers. Différents mécanismes d'action sont impliqués (Tableau I). Certaines substances ont un effet cytotoxique direct, d'autres modifient l'équilibre du système immunitaire, induisant indirectement une thyroïdite (par une inhibition des checkpoints inhibiteurs, une augmentation des concentrations d'auto-anticorps,

Tableau I. Médicaments et leur mécanisme d'action

Mécanismes d'action	Médicament/classe médicamenteuse
Cytotoxique	Amiodarone Lithium Anti-VEGF (sunitinib,...) Interférons α et β
Inhibiteurs de l'hormonogénèse	Amiodarone Lithium
Dysrégulation immunitaire	Anticorps monoclonaux (inhibiteur de PD-1, inhibiteur de PD-L1, inhibiteur de CTLA4, alemtuzumab,...) Interférons α et β Inhibiteurs de tyrosine kinase Lénalidomide

une sélection de voies de signalisation intracellulaires ...).

1) AMIODARONE

L'amiodarone est un antiarythmique, responsable de dysthyroïdies chez 3,7 % des patients sous traitement (35). Les effets au niveau thyroïdien s'opèrent par trois mécanismes d'action différents (36) :

- L'inhibition des désiodases de types 1 et 2 empêche la conversion de la FT4 en FT3. Ainsi, il sera habituel d'observer chez un patient prenant de l'amiodarone, une valeur de TSH normale avec une valeur de FT4 majorée tandis que la FT3 reste normale. Cliniquement, les patients sont en euthyroïdie. Il n'est pas nécessaire, à ce stade, d'interrompre le traitement par amiodarone.
- La surcharge iodée est expliquée par la composition de l'amiodarone. Un comprimé de 200 mg contient, en effet, 50 à 100 fois la dose journalière recommandée en iode. Ce médicament peut induire une hypothyroïdie réversible (effet Wolff-Chaikoff) lors des premières semaines de traitement. Plus tardivement (parfois des mois ou des années après l'introduction du traitement), une hyperthyroïdie (Hyperthyroïdie Induite par l'Amiodarone de type 1, HIA1) peut survenir.
- L'effet cytotoxique au niveau thyroïdien, induisant une thyroïdite, peut être observé plusieurs mois, voire plusieurs années, après l'introduction de l'amiodarone. Les cas d'hypothyroïdie sont plus fréquents chez les patients présentant, au préalable, une maladie de Hashimoto et, contrairement à l'hypothyroïdie fonctionnelle liée à l'effet Wolff-Chaikoff, ils sont le plus souvent irréversibles. La destruction des thyrocytes peut également conduire à une hyperthyroïdie (Hyperthyroïdie Induite par l'Amiodarone de type 2, HIA2).

Gérer une dysthyroïdie due à l'amiodarone (37) chez un patient souffrant déjà d'arythmie cardiaque peut s'avérer délicat. L'hypothyroïdie se traitera par un traitement substitutif et ne nécessitera pas de suspendre le traitement par amiodarone. L'hyperthyroïdie, quant à elle, nécessitera, dans la mesure du possible, l'arrêt de l'amiodarone. Identifier le type d'hyperthyroïdie est également utile afin d'adapter le traitement. L'excès d'hormonogénèse déclenchée par la surcharge iodée est difficilement contrôlée par les antithyroïdiens de synthèse. L' ^{131}I est, bien sûr, inefficace vu la faible captation par une glande déjà saturée en iode. Cette surcharge iodée peut mettre des mois à disparaître. Les phénomènes de thyroïdite seront sensibles à la corticothérapie. En cas d'incapacité à juguler l'hyperthyroïdie, en cas d'effets secondaires trop importants des antithyroïdiens de synthèse et/ou en cas d'impossibilité d'arrêter l'amiodarone, une solution chirurgicale doit être envisagée rapidement.

2) LITHIUM

Le lithium est un régulateur de l'humeur, utilisé notamment dans les troubles bipolaires. Cette médication peut avoir plusieurs impacts sur la thyroïde avec, le plus fréquemment, une inhibition du relargage des hormones thyroïdiennes, ce qui entraîne l'apparition d'un goitre et peut induire une hypothyroïdie (38). Le lithium peut également favoriser l'apparition ou l'aggravation d'une thyroïdite de Hashimoto.

3) INHIBITEURS DE LA TYROSINE KINASE

Ces thérapies ciblées sont utilisées en oncologie. Il s'agit d'antagonistes de l'enzyme tyrosine kinase, que l'on retrouve dans différentes voies de signalisation intra-cellulaires. L'un des chefs de file de cette classe médicamenteuse est le sunitinib, utilisé notamment dans

le cancer du rein à cellules claires. Le sunitib est l'inhibiteur de tyrosine kinase induisant le plus de thyroïdites (39). Le mécanisme principal est un effet destructeur direct sur la thyroïde et, pour certains auteurs, une élévation des anticorps anti-TPO induite par cette molécule. Cette hypothyroïdie survient, en général, dans les 4 premières semaines d'introduction du sunitinib. Le suivi régulier du bilan thyroïdien est donc nécessaire sous cette médication. À noter que l'apparition d'une hypothyroïdie serait associée à une meilleure efficacité de l'inhibiteur de la tyrosine kinase utilisé.

4) IMMUNOTHÉRAPIES

Connue depuis plusieurs décennies, l'immunothérapie a trouvé un regain d'intérêt ces dernières années en oncologie avec l'apparition de nouvelles classes thérapeutiques agissant sur les checkpoints inhibiteurs au niveau du système immunitaire. Un des effets secondaires de ces molécules est l'apparition de maladies auto-immunes, dont celles touchant le système endocrinien. Selon la classe médicamenteuse utilisée, le type d'endocrinopathie sera variable. Ainsi, on verra plus de risque d'hypophysite chez les patients sous ipilimumab (anti-CTLA4) que de thyroïdites (40). L'apparition de troubles thyroïdiens s'observera, par contre, chez 10 % des patients sous inhibiteurs de PD-1 et PD-L1; en effet, 30 à 40 % de ces événements seront liés à des phénomènes de thyroïdite (41), qui surviennent dans les 6 premières semaines de traitement. Pour ces deux classes médicamenteuses, il a été démontré que moins de 50 % des patients présentant une thyroïdite avaient des anticorps anti-TPO; la thyroïdite de Hashimoto ne peut donc pas expliquer, à elle seule, la destruction du parenchyme thyroïdien (42). L'immunothérapie peut être maintenue en cas de trouble thyroïdien qui pourra être pris en charge de façon appropriée.

THYROÏDITE INFECTIEUSE

Cette thyroïdite est exceptionnelle. L'origine est le plus souvent bactérienne mais une forme virale ou fongique est possible. La clinique est caractérisée par une douleur cervicale intense, de la fièvre et une dysphagie. Le traitement consiste en l'administration d'une antibiothérapie ciblée et un drainage percutané en cas de formation abcédée. Une prise en charge chirurgicale doit parfois être envisagée (43).

CONCLUSION

Pathologies fréquentes, les thyroïdites font partie des maladies prises en charge le plus couramment en endocrinologie. Leur tableau clinique très variable est souvent révélateur de la cause sous-jacente. L'anamnèse est aussi très instructive. Dans la plupart des cas, quelques dosages biologiques et des examens d'imagerie faciles à réaliser, en particulier l'échographie, permettent de préciser le diagnostic. Les traitements, parfois simplement symptomatiques, vont dépendre de l'étiologie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;**348**:2646-55.
2. Geenen V. Comment je traite ... les thyroïdites auto-immunes. *Rev Med Liege* 2002;**57**:567-70.
3. Hashimoto H. Notes on lymphomatous thyroid changes (struma lymphomatosa). *Arch Klin Chirur* 1912;**97**:219.
4. Hashimoto K. My father and his teachers. *Endocr J* 2002;**49**:389-91.
5. Skov J, Eriksson D, Kuja-Halkola R, et al. Co-aggregation and heritability of organ-specific autoimmunity: a population-based twin study. *Eur J Endocrinol* 2020;**182**:473-80.
6. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2021;**44**: 883-90.
7. Valdes-Socin H, Leclercq P, Polus M, et al. La gastrite chronique auto-immune: une prise en charge multidisciplinaire. *Rev Med Liege* 2019;**74**:598-605.
8. Gabersček S, Zalete K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;**7**:697-706;quiz 707.
9. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**:2543-65.
10. Fatourechi V, Aniszewski JP, Fatourechi GZE, et al. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted county, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**:2100-5.
11. Nyulassy S, Hnilica P, Buc M, et al. Subacute (de Quervain's) thyroiditis: association with HLA-B*35 antigen and abnormalities of the complement system, immunoglobulins and other serum proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;**45**:270-4.
12. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, et al. Detection of SARS-CoV-2 receptor ace-2 mRNA in thyroid cells: a clue for covid-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2021;**44**: 1085-90.
13. Volpé R. The management of subacute (De Quervain's) thyroiditis. *Thyroid* 1993;**3**:253-5.
14. Mizukoshi T, Noguchi S, Murakami T, et al. Evaluation of recurrence in 36 subacute thyroiditis patients managed with prednisolone. *Intern Med* 2001;**40**:292-5.
15. Duan L, Feng X, Zhang R et al. Short-term versus 6-week prednisone in the treatment of subacute thyroiditis: a randomized controlled trial. *Endocr Pract* 2020;**26**:900-8.
16. Trebillon M, Pétrossians P. Hyperthyroïdie fruste. *Rev Med Liege* 2022;**77**:192-6.

17. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. *N Engl J Med* 2016; **375**:552-65.
18. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, et al. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**:2715-26.
19. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; **331**:1249-52.
20. Piantanida E, Tanda ML, Lai A, et al. Prevalence and natural history of Graves' ophthalmopathy in the XXI century. *J Endocrinol Invest* 2013; **36**:444-9.
21. Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF, et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996; **121**:284-90.
22. Leray B, Imbert P, Thouvenin D, et al. Diagnosis and treatment of dysthyroid orbitopathy: a multidisciplinary disease. *J Fr Ophtalmol* 2013; **36**:874-85.
23. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol* 2013; **9**:724-34.
24. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. *N Engl J Med* 2016; **375**:1552-65.
25. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, et al. Graves' disease: clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; **34**:101388.
26. Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, et al. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2012; **12**:107-13.
27. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, et al. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**:930-4.
28. Tomer Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. *Annu Rev Pathol* 2014; **9**:147-56.
29. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, et al. Graves' disease: epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; **34**:101387.
30. Khalife A, Valdes H, Beckers A. Controverses thérapeutiques: le traitement de la maladie de Basedow. *Rev Med Liege* 1999; **54**:606-10.
31. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves' disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol* 2013; **9**:724-34.
32. Struja T, Fehlberg H, Kutz A, et al. Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2017; **176**:87-97.
33. Fatourechi MM, Hay ID, McIver B, et al. Invasive fibrous thyroiditis (Riedel thyroiditis): the Mayo Clinic experience, 1976-2008. *Thyroid* 2011; **21**:765-72.
34. Zala A, Berhane T, Juhlin CC, et al. Riedel thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; **105**:dgaa468.
35. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, et al. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**:791-8.
36. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, et al. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med* 2019; **29**:285-95.
37. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, et al. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001; **22**:240-54.
38. Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; **23**:723-33.
39. Makita N and Iiri T. Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: a review and hypothesis. *Thyroid* 2013; **23**:51-9.
40. Torino F, Corsello SM, Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol* 2016; **28**:278-87.
41. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol* 2021; **17**:389-99.
42. Kotwal A, Kottschade L, Ryder M. PD-L1 inhibitor-induced thyroiditis is associated with better overall survival in cancer patients. *Thyroid* 2020; **30**:177-84.
43. Lafontaine N, Learoyd D, Farrel S, et al. Suppurative thyroiditis: systematic review and clinical guidance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021; **95**:253-64.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr Pétrossians P, Service d'Endocrinologie, CHU Liège,
Belgique.
Email : patrick.petrosians@chuliege.be