



Thyroïdites : où en est-on en 2019 ?

A. Rouland, P. Buffier, J.-M. Petit, B. Vergès, B. Bouillet

► To cite this version:

A. Rouland, P. Buffier, J.-M. Petit, B. Vergès, B. Bouillet. Thyroïdites : où en est-on en 2019 ?. La Revue de Médecine Interne, 2020, 41, pp.390 - 395. 10.1016/j.revmed.2020.02.003 . hal-03490434

HAL Id: hal-03490434

<https://hal.science/hal-03490434>

Submitted on 16 Jun 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Thyroïdites : où en est-on en 2019 ?

Thyroiditis: What's new in 2019?

A. Rouland ^{1,2}, P. Buffier ¹, J-M. Petit ^{1,2}, B. Vergès ^{1,2}, B. Bouillet ^{1,2}

¹ Service d'endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques, CHU Dijon, France

² Unité INSERM LNC-UMR 1231, Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France

Correspondance :

Dr Benjamin Bouillet

Service d'endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques

CHU Dijon

2 Boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny

21000 Dijon

Mél : benjamin.bouillet@chu-dijon.fr

Résumé

Les thyroïdites sont des affections fréquentes et majoritairement bénignes qui peuvent être parfois accompagnées de perturbations du bilan thyroïdien. Leur diagnostic, ainsi que celui de leur étiologie, est une étape nécessaire pour la prise en charge des patients.

Les thyroïdites douloureuses regroupent les thyroïdites aiguës, d'origine infectieuse, et les thyroïdites subaiguës. Les premières pourront être traitées par des antibiotiques ou des antifongiques suivant le germe retrouvé, quand les secondes seront plutôt traitées par anti-inflammatoires non stéroïdiens ou corticoïdes.

En cas de thyroïdite d'Hashimoto associée à une hypothyroïdie patente, le traitement substitutif par L-Thyroxine sera adapté au taux de TSH.

Le traitement par amiodarone est pourvoyeur de dysthyroïdies et nécessite donc une surveillance régulière du bilan thyroïdien. L'hypothyroïdie sera traitée par une hormonothérapie substitutive. L'hyperthyroïdie impose un arrêt de l'amiodarone. Un traitement par antithyroïdiens de synthèse (propyl-thio-uracile) ou par corticoïdes pourra être prescrit selon qu'il existe ou non une pathologie thyroïdienne sous-jacente.

Les immunothérapies par anticorps anti-PD-1/PDL1 ou anti-CTLA4 sont également pourvoyeurs de dysthyroïdies. Une surveillance du bilan thyroïdien est nécessaire chez ces patients, même en l'absence de signes cliniques évocateurs, qui ne sont pas spécifiques dans ce contexte. Le traitement d'une hypothyroïdie repose sur une hormonothérapie substitutive et la présence ou non d'anticorps anti-TPO. Le traitement d'une hyperthyroïdie symptomatique pourra passer par la prescription de bêtabloquants, ou d'antithyroïdiens de synthèse en cas d'anticorps anti-récepteur de la TSH positifs. Dans tous les cas, il est souhaitable de prendre contact avec un endocrinologue pour confirmer l'hypothèse diagnostic et décider d'un traitement adapté.

Mots clés : thyroïdite, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, iode, immunothérapie.

Abstract

Thyroiditis is a frequent and mostly benign disease that can sometimes disrupt the thyroid balance. Their diagnosis, as well as their aetiology, is a necessary step in the management of the patients.

Painful thyroiditis include acute thyroiditis of infectious origin and subacute thyroiditis. The first one can be treated by antibiotics or antifungals depending on the germ found. The second one will be treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs or corticosteroids.

In cases of Hashimoto's thyroiditis with overt hypothyroidism, replacement therapy with L-thyroxine will be adapted to the TSH level.

As amiodarone treatment provides dysthyroidism, the thyroid status should be monitored regularly. Hypothyroidism will be treated using thyroid replacement therapy. Hyperthyroidism imposes a stop of amiodarone when it is possible. Treatment with synthetic antithyroid drugs (propyl-thio-uracil) or corticosteroids could be used whether there is an underlying thyroid disease or not.

Immunotherapies with anti-PD-1/PDL1 or anti-CTLA4 can also provide dysthyroidism. A monitoring of the thyroid assessment needs to be done in these patients, even if there are no clinical signs, which are not very specific in this context. The treatment of hypothyroidism will be based on thyroid replacement therapy according to the TSH level and the presence or absence of anti-TPO antibodies. Treatment of symptomatic hyperthyroidism may involve a prescription of beta-blockers, or synthetic antithyroid drugs in case of positive anti-TSH receptor antibodies.

In all cases, it is desirable to contact an endocrinologist to confirm the diagnosis hypothesis and to decide on a suitable treatment.

Keywords: thyroiditis, hypothyroidism, hyperthyroidism, iodine, immunotherapy

1. Introduction

La thyroïdite est une inflammation de la glande thyroïdienne qui peut avoir de multiples causes. Infectieuses, auto-immunes ou encore iatrogènes, les thyroïdites sont des affections fréquentes et majoritairement bénignes qui peuvent être parfois accompagnées de perturbations du bilan thyroïdien. Leur diagnostic, ainsi que celui de leur étiologie, est une étape nécessaire pour la prise en charge des patients.

2. Thyroïdites douloureuses

2.1. Thyroïdite aiguë

La thyroïdite aiguë et douloureuse est une cause rare de thyroïdite, à l'origine de 0,1 à 0,7% des pathologies thyroïdiennes [1]. Elle est d'origine infectieuse, le plus souvent bactérienne, mais elle peut parfois être virale, mycosique ou parasitaire. Elle est la plupart du temps secondaire à une cause locale (fistule avec le sinus piriforme ou persistance du tractus thyroglosse) ou à une situation de fragilité comme l'âge avancé ou l'immunodépression [2,3]. Les germes le plus souvent retrouvés dans ce cas sont les streptocoques, le staphylocoque doré ainsi que des germes anaérobies.

Dans ce cas, la thyroïdite est douloureuse mais ne s'accompagne en général pas de perturbations du bilan thyroïdien. Au niveau clinique, il existe le plus souvent une douleur cervicale antérieure, avec de la fièvre et parfois un érythème cutané en regard de la glande.

L'échographie thyroïdienne peut mettre en évidence un abcès au niveau de la thyroïde, qu'il conviendra d'évacuer à l'aiguille fine, voire chirurgicalement si nécessaire.

Le traitement repose sur l'administration d'antibiotiques ou d'antifongiques par voie intraveineuse, adaptés au germe retrouvé. L'antibiothérapie probabiliste pourra être basée sur l'administration de pénicilline résistante aux pénicillinases ou sur les inhibiteurs de bêta-lactamines, ou la vancomycine si la présence d'un staphylocoque doré résistant à la méticilline est suspectée [4].

2.2. Thyroïdite subaiguë

La thyroïdite subaiguë de De Quervain est la cause la plus fréquente des thyroïdites douloureuses [5]. Elle est le plus souvent secondaire à une infection virale de la sphère otorhino-laryngologique (ORL). Elle affecte plus les femmes que les hommes, et plutôt entre 40 et 50 ans.

Au niveau clinique, elle se caractérise par un tableau de fièvre modérée, myalgies diffuses et pharyngite, suivi d'une douleur cervicale irradiant vers les oreilles, associée à un goitre

modéré et inconstant. On retrouve une hyperthyroïdie dans 50% des cas. Il peut aussi exister des signes d'inflammation systémique. Les anticorps anti-thyroglobuline et anti-thyroperoxydase sont négatifs.

L'échographie cervicale retrouve des signes typiques de thyroïdite, c'est-à-dire une glande thyroïde hétérogène, globalement hypoéchogène et hypervascularisée. Elle peut être néanmoins peu vascularisée si l'échographie est faite en phase aiguë. La thyroïdite peut être focale avec une zone inflammatoire hypoéchogène circonscrite en échographie ou à bascule, atteignant un lobe puis l'autre.

La phase d'hyperthyroïdie est transitoire et peut parfois précéder une phase d'hypothyroïdie, elle-même transitoire, avant le retour à l'euthyroïdie. L'hypothyroïdie peut néanmoins persister de façon définitive chez environ 10 à 15% des patients [2,5].

La scintigraphie à l'iode radioactif retrouvera une scintigraphie blanche, ou une captation faible du traceur.

Le traitement repose sur l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, afin d'agir sur la douleur, qui est souvent le symptôme le plus gênant pour les patients. Il est donc possible d'administrer de l'aspirine à la dose de 3 gr par jour initialement, avec une décroissance progressive de la dose quotidienne de 500 mg tous les 15 jours. Si ce traitement n'est pas suffisant, il est possible d'utiliser une corticothérapie par prednisone, à la dose de 40 à 60 mg par jour initialement, avec une décroissance progressive sur un total de 4 à 12 semaines.

3. Thyroïdites non douloureuses

3.1. Thyroïdite auto-immune

La thyroïdite d'Hashimoto est une thyroïdite auto-immune lymphocytaire, survenant plutôt chez les femmes entre 30 et 60 ans [6]. Elle est caractérisée par la présence d'anticorps anti-thyroperoxydase associée à un tableau d'hypothyroïdie clinique et biologique. On peut rarement observer une phase d'hyperthyroïdie initiale, brève et transitoire, laissant rapidement place à la phase d'hypothyroïdie. Le dosage des anticorps anti-thyroglobuline n'a pas d'intérêt dans ce contexte en première intention, ces anticorps étant non spécifiques de la thyroïdite d'Hashimoto.

L'hypothyroïdie est accompagnée d'un goitre homogène, indolore et ferme.

L'échographie retrouve les signes classiques de thyroïdite. La thyroïde est parfois caractérisée de « léopard », témoignant de la présence de plages hypoéchogènes plus ou moins bien limitées au sein d'un parenchyme thyroïdien aux contours bosselés.

La scintigraphie thyroïdienne n'a pas d'intérêt dans ce contexte d'hypothyroïdie, et ne doit pas être pratiquée.

Le traitement repose sur l'administration d'hormones thyroïdiennes de façon à substituer les hormones manquantes. La dose habituellement nécessaire se situe autour d'1 à 1.5 µg/kg/j, mais doit de toute façon être adaptée aux dosages de TSH réguliers. La TSH sera contrôlée 6 à 8 semaines après tout changement de posologie. Le traitement doit être initié si la TSH est au-dessus de 10 mUI/L au diagnostic. Si la TSH est entre 5 et 10 mUI/L, le traitement peut être envisagé chez les patients symptomatiques et/ou ayant des anticorps anti-thyroperoxydase positifs, ou si le taux de T4 est bas. En-dessous de 5 mUI/L, le traitement n'est pas nécessaire. Le bilan thyroïdien doit néanmoins être contrôlé plusieurs fois par an afin de ne pas méconnaître un passage en hypothyroïdie plus marquée nécessitant alors un traitement, notamment en pré-conceptionnel.

L'évolution se caractérise par une atrophie progressive de la glande, avec apparition ou persistance de l'hypothyroïdie. Une fois initié, le traitement sera donc poursuivi à vie.

3.2. Thyroïdite iatrogène

3.2.1. Iode et traitements iodés

Le traitement le plus pourvoyeur de thyroïdites reste sans doute l'amiodarone, traitement riche en iode, de par sa prescription fréquente dans les pathologies du rythme cardiaque notamment : 15 à 20% des patients soumis à un tel traitement expérimenteront une dysthyroïdie induite par l'amiodarone [7,8].

L'afflux massif d'iode apporté par l'amiodarone va avoir plusieurs conséquences au niveau thyroïdien. Durant les premiers jours de traitement, cet afflux va être contrecarré par un mécanisme de protection thyroïdien, l'effet Wolff-Chaikoff, dont le but est de diminuer la concentration intracellulaire d'iode. Ainsi, le symporteur NIS va être inhibé pour empêcher l'entrée d'iode dans la cellule thyroïdienne, l'organification de l'iode va être inhibée et donc la synthèse des hormones thyroïdiennes va diminuer. Cela explique qu'au début d'un traitement par amiodarone, le bilan biologique thyroïdien est souvent perturbé, avec une diminution du taux de T3 et de T4 accompagnée d'une légère augmentation du taux de TSH (en général <20 mUI/L). Au bout de quelques jours de traitement, il existe un échappement à cet effet Wolff-Chaikoff. L'amiodarone est aussi responsable d'autres conséquences au niveau thyroïdien, notamment une inhibition des désiodases de type I et II responsables de la conversion périphérique de T4 en T3, une inhibition du transport de T4 jusqu'à son lieu de dégradation (le foie) et une diminution de la liaison de la T3 à son récepteur hypophysaire.

Tout ceci entraîne une diminution de la T3 et une élévation modérée de la T4, ce qui conduit à une normalisation de la TSH au bout de plusieurs semaines de traitement. L'amiodarone peut ainsi être responsable de tableaux d'hypo- ou d'hyperthyroïdie [9-11].

Les cas d'hypothyroïdie sont dus à une persistance de l'effet Wolff-Chaikoff au niveau thyroïdien, mécanisme qui est responsable d'une diminution de la production des hormones thyroïdiennes. L'hypothyroïdie apparaît alors après 18 mois de traitement environ et persiste tout le long de celui-ci. Elle semble plus fréquemment observée chez les femmes, les patients présentant des anticorps anti-thyroperoxydase positifs et dans des zones non carencées en iode. La constatation d'une hypothyroïdie sous amiodarone n'impose pas nécessairement l'arrêt du traitement. Il convient néanmoins de supplémenter les patients par L-Thyroxine, à des doses qui sont souvent un peu plus élevées que dans l'hypothyroïdie d'autre cause.

Les cas d'hyperthyroïdie sont dus à 2 mécanismes potentiels : un mécanisme fonctionnel par afflux massif d'iode au niveau thyroïdien, et un mécanisme lésionnel cytotoxique par destruction des follicules thyroïdiens au sein du parenchyme.

Le mécanisme fonctionnel est aussi appelé, dans ce contexte, hyperthyroïdie de type I et survient préférentiellement sur une thyroïde non saine (avec une pathologie thyroïdienne préexistante). L'apport massif d'iode entraîne une surproduction d'hormones thyroïdiennes responsable du tableau d'hyperthyroïdie.

Le mécanisme cytotoxique quant à lui, ou hyperthyroïdie de type II, survient plutôt chez les patients présentant une thyroïde saine [8].

L'hyperthyroïdie peut survenir brutalement et n'importe quand au cours du traitement, voire même jusqu'à 6 à 9 mois après l'arrêt de celui-ci eût égard à sa longue demi-vie d'élimination (100 jours) [8]. Elle s'observe plus volontiers chez les patients de sexe masculin, ou les patients vivant dans des zones de carence iodée. En revanche, aucun lien avec la présence d'anticorps anti-récepteur de la TSH n'a été établi jusqu'alors.

La distinction d'une hyperthyroïdie de type I ou II est intéressante dans ce contexte, puisqu'elle va permettre de décider du traitement à employer. En effet, dans le cas d'une hyperthyroïdie de type I, il est possible de prescrire des antithyroïdiens de synthèse à doses élevées, notamment du propyl-thio-uracile, qui vont aller contrer la surproduction d'hormones thyroïdiennes. Ce traitement sera prescrit si l'hyperthyroïdie est symptomatique, ou si la T4 est >40 pg/mL. Il peut y être ajouté du perchlorate de potassium 1 g/j si l'équilibre thyroïdien n'est pas possible à obtenir malgré les antithyroïdiens de synthèse à doses élevées.

Dans le cas d'une hyperthyroïdie de type II, le mécanisme étant lésionnel, l'hyperthyroïdie ne sera pas accessible à un traitement par antithyroïdiens de synthèse. En revanche, un traitement

par corticoïdes peut s'avérer efficace dans ce contexte, à la posologie de 0,5 à 1 mg/kg/j de prednisone, avec une décroissance progressive ensuite.

Le traitement par amiodarone sera arrêté après accord du cardiologue en cas d'hyperthyroïdie. En cas de forme réfractaire, il est possible d'associer à la fois le traitement par antithyroïdiens de synthèse avec le traitement par perchlorate de potassium et le traitement par corticoïdes. Il est même possible d'arriver à la nécessité d'une thyroïdectomie totale après préparation par plasmaphérèse en cas de forme grave.

Ainsi, devant tout patient traité par amiodarone, il conviendra de réaliser tous les 6 mois des bilans thyroïdiens, afin de ne pas méconnaître une dysthyroïdie induite par un tel traitement, d'autant plus chez les patients âgés qui risquent d'être pauci-symptomatiques. Ce bilan sera également réalisé en cas d'apparition de signes évocateurs d'hyperthyroïdie sous amiodarone.

3.2.2. Interféron alpha

L'interféron alpha est un traitement utilisé depuis plusieurs années dans le traitement de l'hépatite C chronique notamment, et qui peut être responsable de dysthyroïdies chez 2 à 10% des patients [12].

L'interféron alpha peut être responsable de thyroïdites auto-immunes, la plus fréquente étant la thyroïdite d'Hashimoto [13]. La présence d'anticorps anti-thyroperoxydase avant la mise en place du traitement semble être un facteur de risque [14]. L'hypothyroïdie est dans ces cas-là le plus souvent régressive après l'arrêt du traitement, mais peut devenir définitive dans 2% des cas [15]. Il convient de substituer l'hypothyroïdie par des hormones thyroïdiennes au moins pendant la durée du traitement par interféron alpha.

Il peut aussi être responsable de la survenue d'hyperthyroïdie de Basedow, mais plus rarement [16]. L'apparition d'une hyperthyroïdie de Basedow pourra faire discuter la diminution des doses d'interféron alpha, voire son arrêt. Le traitement sera plutôt basé sur l'utilisation de bêtabloquants dans ce contexte. Les antithyroïdiens de synthèse étant potentiellement pourvoyeurs d'effets secondaires hépatiques, ils sont à éviter chez ces patients déjà sous interféron alpha souvent pour une hépatite virale. Un traitement par chirurgie ou iode radioactif peut se discuter chez ces patients, surtout si la maladie de Basedow est sévère ou si elle persiste après arrêt du traitement [15, 17].

Enfin, il peut aussi engendrer des thyroïdites non auto-immunes, qui représentent environ 50% des thyroïdites sous interféron alpha [17]. Il s'agit dans ce cas d'une thyroïdite destructrice, avec une phase classique d'hyperthyroïdie suivie d'une phase d'hypothyroïdie

transitoire avant restauration d'une fonction thyroïdienne normale. Les anticorps anti-récepteur de la TSH sont alors négatifs, et la scintigraphie thyroïdienne est blanche.

Le bilan thyroïdien sera surveillé avant la mise sous interféron alpha, tous les 3 mois pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement [15].

3.2.3. Immunothérapies (anticorps anti-PD1/PDL1, anti-CTLA4)

Les immunothérapies (anti-PD-1, anti-PDL1 et anti-CTLA-4) sont des traitements de plus en plus utilisés dans le domaine de la cancérologie, et sont potentiellement pourvoyeurs d'effets secondaires endocriniens, et notamment thyroïdiens [18]. En effet, des cas de thyroïdites et de dysthyroïdies sont de plus en plus souvent rapportés avec l'utilisation de ces molécules.

L'incidence exacte des thyroïdites est faible dans la littérature mais a pu être sous-estimée en raison du caractère peu symptomatique de cette pathologie. Une hypothyroïdie est retrouvée chez 6 à 13% des patients selon les études, et l'hyperthyroïdie chez 3 à 16% des patients [19].

Le risque de dysthyroïdies semble par ailleurs plus importants avec l'utilisation des anti-PD-1, et moins important avec les anti-CTLA4. Cependant le risque est dose-dépendant avec les anti-CTLA4, ce qui n'est pas le cas avec les anti-PD-1 [19].

Il peut exister des cas de thyroïdites spontanément résolutive, avec une phase initiale d'hyperthyroïdie, puis une phase d'hypothyroïdie avant le retour à l'euthyroïdie. La première phase peut parfois passer inaperçue, et le diagnostic peut être fait directement en phase d'hypothyroïdie. Il a également été décrit des cas de dysthyroïdies permanentes, que ce soit hypo- ou hyperthyroïdie. Ces dysthyroïdies peuvent être d'origine auto-immune [20], avec parfois d'authentiques ophtalmopathies basedowiennes associées à l'hyperthyroïdie avec anticorps positifs. Ces effets apparaissent en général au cours des 3 premières années de traitement [21]. L'incidence des effets secondaires thyroïdiens augmente par ailleurs avec l'utilisation des thérapies combinées (anti CTLA-4 + anti PD-1) [19, 21].

Le mécanisme à l'origine de ces dysthyroïdies sous immunothérapie n'est pas complètement connu à l'heure actuelle. Il existe probablement une réaction de thyroïdite inflammatoire, avec une cytotoxicité des cellules T. Les cellules Natural Killer sont aussi probablement impliquées, puisque l'on voit leur taux augmenter au cours des traitements par anti-PD-1 [19]. Il pourrait également exister un possible polymorphisme des gènes CTLA-4 ou PD-1 pouvant être à l'origine de ces effets secondaires avec l'utilisation des immunothérapies [22, 23].

Dans la mesure où les signes d'hypo ou d'hyperthyroïdie sont peu spécifiques, notamment chez ces patients présentant des pathologies lourdes pour lesquelles ils reçoivent l'immunothérapie, le diagnostic est surtout basé sur la mesure du taux de TSH. Celui-ci est

cependant à interpréter avec prudence, puisqu'il existe de nombreux facteurs pouvant perturber le dosage de la TSH chez ces patients (injection de produit de contraste pour des imageries, prise de corticoïdes, syndrome de basse T3, etc.) [19].

La réalisation régulière de bilans thyroïdiens complets semble donc intéressante chez ces patients, notamment avant le début de l'immunothérapie afin de bénéficier d'un point de comparaison pour la suite, et de ne pas méconnaître une dysthyroïdie préexistante. Le dosage devra comporter la TSH, et aussi éventuellement la T3 et la T4 en cas de doute, puisque ces patients sont aussi à risque de faire des hypophysites iatrogènes. Il est donc nécessaire de réaliser le bilan de la lignée thyroïdienne en entier afin de statuer sur l'origine centrale ou périphérique en cas de perturbation des dosages [24].

Durant la période de traitement par immunothérapie, la TSH doit être surveillée avant le début du traitement, avant chaque perfusion d'immunothérapie durant les 6 premiers mois, puis tous les 2 mois pendant les 6 mois suivants ou en cas de signes cliniques évocateurs. Après 12 mois de traitement, la TSH sera dosée uniquement en cas de signes cliniques évocateurs [19].

La scintigraphie thyroïdienne n'a en revanche pas beaucoup d'intérêt chez ces patients souffrant de cancers, et qui ont donc régulièrement des scanners avec injection d'iode, rendant la scintigraphie automatiquement blanche.

En cas d'hyperthyroïdie asymptomatique, une simple surveillance clinique et biologique est préconisée. En cas d'hyperthyroïdie symptomatique, un traitement par bêtabloquants est recommandé en l'absence de contre-indications. Les antithyroïdiens de synthèse peuvent aussi être utilisés en cas de présence d'anticorps anti-récepteur de la TSH. L'immunothérapie peut néanmoins être poursuivie en cas de bon contrôle de l'hyperthyroïdie.

En cas d'hypothyroïdie, un traitement substitutif doit être prescrit si la TSH est >10 mUI/L. Un tel traitement peut aussi être prescrit si la TSH est entre 5 et 10 mUI/L avec des signes cliniques d'hypothyroïdie et/ou la présence d'anticorps anti-TPO. La TSH sera contrôlée tous les 3 mois sous traitement substitutif. L'hypothyroïdie peut être transitoire comme définitive, le traitement substitutif doit donc être poursuivi tout le long du traitement par immunothérapie. A la fin de l'immunothérapie, le traitement substitutif pourra être diminué progressivement avec des contrôles de TSH.

La présence d'une dysthyroïdie traitée avant le début de l'immunothérapie ne contre-indique pas celle-ci [19].

3.2.4. Inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK)

Ces traitements peuvent engendrer 2 effets thyroïdiens différents : la survenue d'une dysthyroïdie chez les patients indemnes de pathologie thyroïdienne (30-40%), ou l'augmentation des besoins en traitement substitutif chez les patients déjà traités par L-thyroxine avant la mise en place du traitement [25]. Ces effets thyroïdiens sont plus fréquents avec les molécules qui inhibent le VEGFR-1, -2 et -3, ou avec celles qui inhibent PDGFR.

Le mécanisme physiopathologique semble inclure une hypovascularisation de la thyroïde induite par les traitements anti-angiogéniques, ce qui entraîne des lésions de thyroïdite lésionnelle, puis d'hypothyroïdie. Il n'y a donc pas de composante auto-immune dans ce cas.

L'augmentation des besoins en L-thyroxine chez les patients traités avant le début des inhibiteurs de la tyrosine kinase est retrouvée dans 20 à 60% des cas. En effet, ces traitements induisent une diminution de l'absorption intestinale des hormones thyroïdiennes [26], mais ils ont aussi un effet plus direct sur le transport et le métabolisme de ces hormones [27].

L'hypothyroïdie est l'effet secondaire thyroïdien le plus fréquent, et peut être précédée d'une phase d'hyperthyroïdie transitoire dans 20 à 40% des cas.

Les symptômes de l'hypo- ou de l'hyperthyroïdie sont non spécifiques, d'où l'intérêt d'un dosage de la TSH chez les patients traités par ITK, de préférence avant la mise en place du traitement. La présence d'une dysthyroïdie avant la mise en place des ITK n'est pas une contre-indication à démarrer un tel traitement.

Pendant le traitement par ITK, la TSH sera dosée tous les mois, ou le 1^{er} jour du nouveau cycle d'ITK en cas de traitement interrompu, pendant les 6 premiers mois, puis tous les 2-3 mois ou en cas de signes cliniques de dysthyroïdie. Chez les patients déjà traités par L-thyroxine avant le début des ITK, la TSH doit être surveillée tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois pendant toute la durée du traitement [25].

En cas d'hyperthyroïdie, s'il existe un doute diagnostique sur l'étiologie de celle-ci, un dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH peut être fait, ou une échographie thyroïdienne, ou encore une scintigraphie thyroïdienne. En cas d'hypothyroïdie, s'il existe un doute sur l'étiologie, un dosage des anticorps anti-thyroperoxydase est recommandé, plus ou moins une échographie thyroïdienne.

L'hyperthyroïdie sera traitée en cas de présence de signes cliniques. On pourra dans ce cas utiliser des bêtabloquants non cardio-sélectifs en l'absence de contre-indication. Les antithyroïdiens de synthèse ne sont pas recommandés, sauf en cas de survenue de maladie de Basedow sous ITK. La poursuite des ITK sera discutée entre l'endocrinologue et le prescripteur de ce traitement. En cas d'hyperthyroïdie sévère, les ITK pourront être suspendus provisoirement, mais ne seront jamais définitivement contre-indiqués.

L'hypothyroïdie sera traitée si la TSH est >10 mUI/L, ou si la TSH est comprise entre 5 et 10 mUI/L à 2 reprises et en présence de signes cliniques, d'anticorps anti-thyroperoxydase ou en cas de signes de thyroïdite à l'échographie. Le traitement sera basé sur la L-thyroxine initiée à la dose de 1 à 1,6 $\mu\text{g/kg/j}$ et adaptée ensuite aux contrôles de la TSH. Les objectifs de la TSH sont les mêmes que pour le traitement de l'hypothyroïdie en dehors du traitement par ITK [25].

L'hypothyroïdie apparue sous ITK pourra être réversible dans certains cas, sans que l'on puisse prédire de l'évolution pour chacun. Le traitement par L-thyroxine sera maintenu tout le long du traitement par ITK, et sera diminué progressivement à la fin de ce traitement, sous contrôle de la TSH [25].

3.2.5. Thyroïdite du post-partum

La thyroïdite du post-partum est définie par la survenue d'une thyroïdite auto-immune (en excluant la maladie de Basedow) dans la première année du post-partum. Elle se présente volontiers comme une thyroïdite, avec une phase d'hyper puis d'hypothyroïdie transitoire. La phase d'hypothyroïdie peut néanmoins être définitive chez 20 à 40% des patientes [28, 29].

Cette pathologie est plus fréquente chez les femmes présentant une positivité des anticorps anti-thyroperoxydase ou anti-thyroglobuline au premier trimestre de la grossesse, et plus le taux des anticorps est élevé, plus le risque de développer une thyroïdite du post-partum est grand. La grossesse étant plutôt un moment de « tolérance immunitaire », on assiste chez ces femmes à un rebond immunitaire en post-partum, à l'origine de ces épisodes de thyroïdites.

La prévalence de cette pathologie est aux alentours de 5 à 6% selon la plupart des études [30, 31].

Les symptômes ressentis par les patientes sont surtout ceux de l'hypothyroïdie, avec notamment l'asthénie, la frilosité et les troubles des phanères (cheveux essentiellement). Les signes cliniques peuvent parfois mimer une dépression du post-partum [32].

Concernant le traitement, la phase d'hyperthyroïdie est souvent modérée et transitoire, il n'y a donc pas lieu de prescrire des antithyroïdiens de synthèse. Un traitement par bêtabloquants peut aider de façon transitoire les patientes les plus symptomatiques à cette phase. En revanche, un traitement substitutif par L-thyroxine peut être prescrit en cas d'hypothyroïdie, notamment chez les femmes symptomatiques. La TSH sera de toute façon surveillée, et le traitement pourra être progressivement diminué puis arrêté si la dysthyroïdie était passagère, ou conservé si jamais celle-ci persiste dans le temps.

Un dosage de TSH est recommandé à 3 et 6 mois du post-partum chez des patientes aux antécédents personnels ou familiaux de dysthyroïdies auto-immunes, chez les patientes souffrant de diabète de type 1, ou ayant présenté un épisode de thyroïdite silencieuse au décours d'une grossesse antérieure, puisque le risque de récurrence est élevé au décours de grossesses ultérieures (70%).

4. Conclusion

Les thyroïdites sont des pathologies fréquentes qui peuvent avoir de nombreuses étiologies différentes. Ces thyroïdites passent parfois inaperçues car elles sont souvent peu symptomatiques. Le dosage de la TSH revêt alors un intérêt particulier. Leur recherche dans certaines situations cliniques est donc primordiale, notamment au cours de traitement par amiodarone ou lors d'utilisation d'interféron alpha ou d'immunothérapies. Le traitement mis en place étant dépendant de l'étiologie, la détermination de celle-ci est donc une étape essentielle dans la prise en charge des patients. Dans tous les cas, il est souhaitable de prendre contact avec un endocrinologue pour confirmer l'hypothèse diagnostic et décider d'un traitement adapté.

Conflits d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt en lien avec cette mise au point.

Références

1. Shrestha RT, Hennessey J. Acute and subacute, and Riedel's thyroiditis.[Updated 2015 Dec 8]. Endotext Internet South Dartm MA MDText Com Inc. 2000-2015.
2. En P. farwell Ap, Braverman LE: Thyroiditis. N Engl J Med. 2003;348(26):2646–2655.
3. Fukata S, Miyauchi A, Kuma K, Sugawara M. Acute Suppurative Thyroiditis Caused by an Infected Piriform Sinus Fistula with Thyrotoxicosis. Thyroid. 2002;12(2):175-8.
4. Paes JE, Burman KD, Cohen J, Franklyn J, McHenry CR, Shoham S, et al. Acute Bacterial Suppurative Thyroiditis: A Clinical Review and Expert Opinion. Thyroid. 2010;20(3):247-55.
5. Fatourehchi V, Aniszewski JP, Fatourehchi GZE, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical Features and Outcome of Subacute Thyroiditis in an Incidence Cohort: Olmsted County, Minnesota, Study. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(5):2100-5.
6. Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med. 1996;335:99–107.
7. Lombardi A, Inabnet WB, Owen R, Farenholtz KE, Tomer Y. Endoplasmic Reticulum Stress as a Novel Mechanism in Amiodarone-Induced Destructive Thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(1):E1-10.
8. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. Endocr Rev. 2001;22(2):240-54.
9. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. Nat Rev Endocrinol. 2010;6(1):34-41.

10. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005;118(7):706-14.
11. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):735-51.
12. Carella C, Mazziotti G, Amato G, Braverman LE, Roti E. Interferon- α -Related Thyroid Disease: Pathophysiological, Epidemiological, and Clinical Aspects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3656-61.
13. Martocchia A, Labbadia G, Paoletti V, Gargano S, Grossi A, Trabace S, et al. Hashimoto's disease during interferon-alpha therapy in a patient with pre-treatment negative anti-thyroid autoantibodies and with the specific genetic susceptibility to the thyroid disease. *Neuro Endocrinol Lett.* 2001;22(1):49-52.
14. Koh LK h., Greenspan FS, Yeo PP b. Interferon- α Induced Thyroid Dysfunction: Three Clinical Presentations and a Review of the Literature. *Thyroid.* 1997;7(6):891-6.
15. Nadeem A, Hussain MM, Aslam M, Hussain T. Interferon-Alpha Induced and Ribavirin Induced Thyroid Dysfunction in Patients with Chronic Hepatitis C. *Hepat Mon.* 2010;10(2):132-40.
16. Roti E, Minelli R, Giuberti T, Marchelli S, Schianchi C, Gardini E, et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am J Med.* 1996;101(5):482-7.
17. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: Toward a new classification. *Hepatology.* 2006;43(4):661-72.

18. Castinetti F, Borson-Chazot F. Introduction to expert opinion on endocrine complications of new anticancer therapies. *Ann Endocrinol*. 2018;79(5):535-8.
19. Illouz F, Drui D, Caron P, Do Cao C. Expert opinion on thyroid complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol*. 2018;79(5):555-61.
20. Min L, Vaidya A, Becker C. Thyroid autoimmunity and ophthalmopathy related to melanoma biologic therapy. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2011;164(2):303-7.
21. Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(2):371–381.
22. Donner H, Braun J, Seidl C, Rau H, Finke R, Ventz M, et al. Codon 17 Polymorphism of the Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4 Gene in Hashimoto's Thyroiditis and Addison's Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(12):4130-2.
23. Donner H, Rau H, Walfish PG, Braun J, Siegmund T, Finke R, et al. CTLA4 Alanine-17 Confers Genetic Susceptibility to Graves' Disease and to Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(1):143-6.
24. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B, Buffier P, et al. French Endocrine Society Guidance on endocrine side-effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2018;1(aop).
25. Drui D, Illouz F, Do Cao C, Caron P. Expert opinion on thyroid complications of new anti-cancer therapies: Tyrosine kinase inhibitors. *Ann Endocrinol*. 2018;79(5):569-73.
26. Resteghini C, Cavalieri S, Galbiati D, Granata R, Alfieri S, Bergamini C, et al. Management of tyrosine kinase inhibitors (TKI) side effects in differentiated and medullary thyroid cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31(3):349-61.

27. Abdulrahman RM, Verloop H, Hoftijzer H, Verburg E, Hovens GC, Corssmit EP, et al. Sorafenib-Induced Hypothyroidism Is Associated with Increased Type 3 Deiodination. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):3758-62.
28. Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Roca J, Sanmartí A. Postpartum Thyroiditis: Long-Term Follow-Up. *Thyroid*. 2005;15(10):1177-81.
29. Stuckey BGA, Kent GN, Ward LC, Brown SJ, Walsh JP. ORIGINAL ARTICLE: Postpartum thyroid dysfunction and the long-term risk of hypothyroidism: results from a 12-year follow-up study of women with and without postpartum thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(3):389-95.
30. Gerstein HC. How Common Is Postpartum Thyroiditis?: A Methodologic Overview of the Literature. *Arch Intern Med*. 1990;150(7):1397-400.
31. García-Mayor RV, Cordido F, Valle-Inclán F, Lage M, Tomé MA, Casanueva FF. Prevalence of pregnancy and postpartum thyroid dysfunction in a homogeneous population of Spain. *Gynecol Endocrinol*. 1999;13(4):279-87.
32. Robertson H. Lassitude, coldness, and hair changes following pregnancy, and their response to treatment with thyroid extract. *Br Med J*. 1948;2(4573):93-93.