

UNIVERSITE YUCEF BENKHEDDA – ALGER1

FACULTE DE MEDECINE

ENSEIGNEMENT DE 3^{ème} ANNEE MEDECINE

Biochimie Clinique

Exploration des Endocrinopathies

ENSEIGNEMENT 3^{ème}A MEDECINE- BIOCHIMIE CLINIQUE. Pr DJOGHLAF.

Plan

Introduction-Définition

I / Exploration de l'axe corticotrope

A/ EXPLORATION

B/ PATHOLOGIES

- a) HYPERCORTICISMES
- b) HYPOCORTICISMES

II / Exploration de la fonction somatotrope

A/ EXPLORATION

B/ PATHOLOGIES

- a) Excès d'hormone de croissance
- b) Déficience en hormone de croissance

III / Exploration de la fonction Lactotrope

PROBLÈMES CLINIQUES DE LA PROLACTINE

- 1) HYPERPROLACTINÉMIE
- 2) HYPOPROLACTINÉMIE

IV/ Exploration de la posthypophyse

Problèmes cliniques

- 1) Défaut de production d'ADH = Diabète Crânial vrai
- 2) Excès de production d'ADH = Sécrétion Inadaptée ou Inappropriée en ADH (S.I.ADH)

V/ Exploration de la f(t) thyroïdienne

Introduction-Rappel

A/ DYSTHYROIDIES

- 1) Hypothyroïdies.
- 2) Hyperthyroïdies.

B/ THYROÏDITES AUTO-IMMUNES (TAI)

- 1) Anticorps Antithyroïdiens
- 2) Hypothyroïdies auto immunes
- 3) Hyperthyroïdies auto immunes

C/ DYSTHYROIDIES ET GROSSESSE

Exploration biochimique des Endocrinopathies

Introduction-Définition

Les endocrinopathies, ou pathologies endocriniennes, sont des maladies touchant les glandes endocrines.

Maladies des glandes hormonales telles l'hypophyse, la thyroïde, les ovaires, les surrénales, etc...

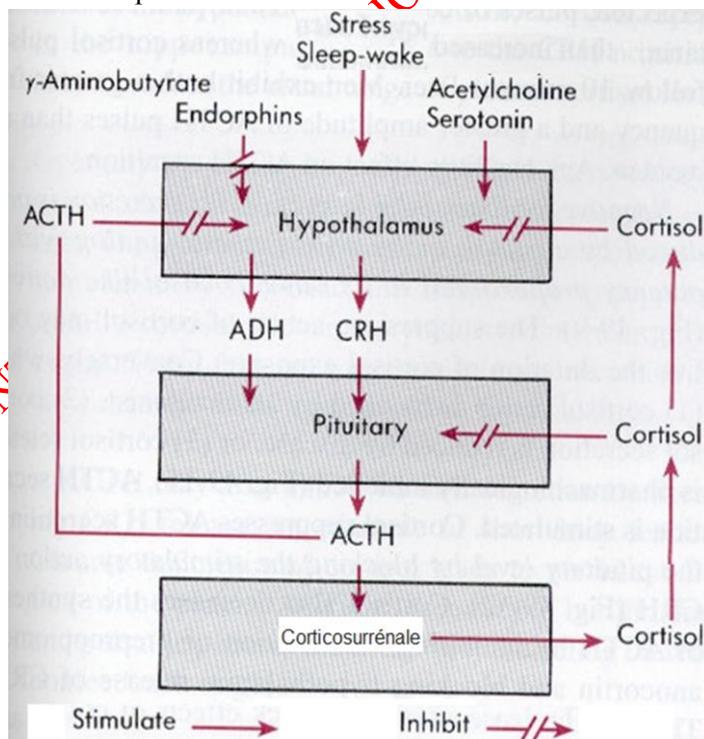
Origine des endocrinopathies :

- Vasculaire
- Tumorale
- Génétique
- Post traumatique.

I / Exploration de l'axe corticotrope

Rappel :

Régulation de l'axe corticotrope



Régulation de l'axe corticotrope (cortisol).

Le cortisol :

Le cortisol est une hormone stéroïde sécrétée par la **zone fasciculée** du cortex de la glande surrénale (CS) à partir du cholestérol, sous la dépendance de l'ACTH hypophysaire. Cette dernière est connue pour être une hormone du stress physique ou émotionnel.

Libération : selon un rythme circadien (toutes les 24h).

Le pic le plus élevé de la cortisolémie : 6-8h du matin

Le minimum vers minuit,

Au niveau de la circulation le cortisol existe s/f :

- Libre 5% (forme active)

- Liée 95%

A/ EXPLORATION1) Dosages ou tests statiques :

- Taux Usuel d'ACTH : 10-50 pg/ml à 8h.

- Taux Usuel du Cortisol 100 ± 30 µg/l à 8h

Fluctuations circadiennes considérables : taux max entre 6h et 8h ; de 22 à 24 h, taux très abaissés de l'ACTH et du cortisol (<10 pg/ml et 20 µg/l respectivement).

Élévation lors du stress.

La mesure du cortisol libre urinaire est surtout intéressante pour dépister une hypersécrétion de cortisol. Peu sensible pour le dépistage d'une Insuffisance surrénalienne.

Souvent on est appelé à faire les épreuves dynamiques (soit de stimulation soit de freination).

2) Épreuves dynamiques :a) Tests de stimulation :

1. Test à l'ACTH : comme la demie vie de l'ACTH est très courte (< 10 min), on utilise un analogue structural de l'ACTH de demie vie plus longue = ACTH retard = Synacthène.

2. Test à l'insuline (agent de stress) : puissant facteur de libération de l'ACTH et du cortisol,

3. Test CRH +++ : distinction entre une étiologie hypophysaire et ectopique.

Administration du CRH et dosage d'ACTH et du cortisol.

b) Tests de freination :

1. Test à la Dexaméthasone : (dérivé fluoré du cortisol)

Glucocorticoïde de synthèse

20 fois plus active que le cortisol (toutes les molécules de dexaméthasone restent libres) ,

Son injection entraîne la ↓ ACTH et ↓ cortisol.

2. Test à la Métopirone

Substance inhibant spécifiquement l'enzyme cible la 11β OHylase. \rightarrow \downarrow cortisol
(Effet freinateur sur CS et stimulateur sur anté-hypophyse)

B/ PATHOLOGIES

a) HYPERCORTICISMES

1. Hypercorticisme périphérique (primaire) = atteinte de la CS.

- Tumeurs bénigne (adénome) = Syndrome de Cushing :
Affection qui siège au niveau de la CS \rightarrow \uparrow cortisol plasmatique et \downarrow libération d'ACTH plasmatique par FB(-).
- Tumeur maligne (adénocarcinome).

Le **syndrome** de **Cushing** désigne le tableau clinique secondaire à l'excès de corticostéroïdes quelle qu'en soit la cause, la **maladie** de **Cushing** est due à l'hyperfonctionnement du cortex surrénalien en réponse à un excès d'ACTH **hypophysaire**.

Cliniquement : on a

- Prise de poids (Obésité facio-tronculaire) résistante à la restriction.
- HTA modérée.
- Fragilité cutané-capillaire : ecchymoses en l'absence de traumatisme...
- Atrophie cutanée : lenteur de cicatrisation.
- Troubles de règles (aménorrhées)
- Hirsutisme, acné avec séborrhée & S de virilisation (Signes d'hyperandrogénie)
- Problèmes osseux (ostéoporose avec fracture spontanées)
- Signes psychiques : dépression et états d'agitation
- Intolérance au glucose voire diabète.

Exploration de l'hypercorticisme Primaire (périphérique):

- Cortisolémie \uparrow et ACTH basse,
- Dosage cortisol urinaire libre : \uparrow
Dans les cas douteux on fait des tests dynamiques
- Test de freination :
 - * Test à la métopirone : négatif.
 - * Test à la dexaméthasone : négatif.

2. Hypercorticisme central. (Atteinte hypothalamo-hypophysaire)

Maladie de Cushing : La maladie de Cushing est un syndrome de Cushing secondaire à une hyperproduction **hypophysaire** de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), habituellement par un **adénome** hypophysaire :

- ↑ cortisol plasmatique due à l'↑ de l'ACTH plasmatique.
- hyperplasie bilatérale des CS (hyperplasie des surrénales)
- Mélanodermie (cou, genou): Pigmentation anormalement foncée de la peau, Liée à un excès de mélanine au niveau de la peau=symptôme cutané de plusieurs maladie.

NB: Mélanodermie se voit aussi au cours de l'hypocorticisme Primaire

Exploration de l'hypercorticisme central

Dosage du cortisol et dosage du cortisol urinaire libre.

Tests dynamique :

- + Tests de stimulation : *Test au synacthène : Positif (+)
- + Tests de freination :
 - *Test à la dexaméthasone :
 - si Hypercorticisme Iaire : test Positif (+), ACTH ↓ (atteinte CS)
 - si Hypercorticisme IIaire : test Négatif (-), ACTH ne baisse pas (atteinte hypophysaire)
 - *Test à la métopirone : Positif (+) réponse normale de la CS, le cortisol ↓ et ↑↑↑ de l'ACTH..

b) HYPOCORTICISMES

1. Hypocorticisme primaire =Insuffisance primitive de la CS

Etiologies :

- Insuffisance surrénalienne chronique = Maladie d'ADDISON, destruction de la glande due :
 - *Soit à des lésions tuberculeuses de la CS (20%)
 - *Soit le plus souvent due à des lésions auto-immunes (80%) présence d'Auto- anticorps anti 21 hydroxylase positifs dans 90 % des cas.
- Hypocorticisme d'origine iatrogène : médicaments (**corticoïdes** à long court ou ablation bilatérale).
- Autres causes :
 - Tumeurs surrénaliennes bilatérales,
 - Causes génétiques, certains déficits enzymatiques en hydroxylases (OHase)
 - Exemple : déficit en 21α OHase, déficit en 11β OHase ou déficit en 17αOHase, d'où blocage enzymatique= Hypocorticisme congénital par déficit enzymatique
 - ACTH ↑↑, ce qui donne :
 - * Une hyperandrogénie d'origine surrénalienne (Δ_4 ↑),
 - * Une hyperplasie CS bilatérale,
 - * Une mélanodermie.

Exploration

- Test au synacthène : (-) (glande détruite)

2. Hypocorticisme secondaire (hypophysaire)= central

Cortisol ↓

*Test de stimulation :

- Test au synacthène : (+) → cortisol ↑.
- Test à la CRH : (-) (atteinte secondaire, l'Hp ne répond pas).

3. Hypocorticisme tertiaire (Hypothalamus) = central

- Causes : lésion de l'Hypothalamique d'origine traumatique, tumorale, infectieuse, hémorragique ou génétique d'où destruction des neurones à CRH.

- Exploration :

Test de stimulation : *Test à la CRH : (+).

II / Exploration de la f(t) somatotrope

Hormone de croissance
ou somatotrophine hormone (STH)
ou Growth Hormone (GH)

C'est une Hormone polypeptidique (cellules somatotropes de l'antéhp)

Rôle : Stimule la croissance et la reproduction cellulaire chez les humains et les autres vertébrés.

Rôle dans le Métabolisme = hormone Hyperglycémiant

Demi-vie : GH a une demi-vie de 20 à 30 minutes

A/ EXPLORATION

○ Tests statiques:

- Dosage de la GH : [GH] normal = 1-5 microgr/l.
- Dosage de la glycémie.

○ Tests Dynamiques:

Test de la GH-RH= meilleur test.

C'est l'injection de la GH-RH et dosage de GH plasmatique 30min après :

- *si Pic de libération de GH → atteinte haute (Ht)
- *si pas de Pic → atteinte hypophysaire

B/ PATHOLOGIES

a) Excès d'hormone de croissance

La production excessive de de la GH est presque toujours due à une tumeur **hypophysaire hypophysaire bénigne. (90% des cas)**. Elle peut être due Tumeurs hypothalamiques : T. hypersécrétantes GH-RH ou à des T. ectopiques hyperproductives de GH-RH (tumeurs pancréatiques).

L'affection induit une grande taille chez les enfants ; chez les adultes, elle est associée à une déformation des os, mais ils ne grandissent pas plus.

L'insuffisance cardiaque, la faiblesse et les troubles de la vision sont fréquents.

En fonction de l'âge : on a deux situations

1) Avant la maturité sexuelle on a un Gigantisme :

C'est un état caractérisé par une croissance excessive.

Les enfants atteignent une taille anormalement grande avec des bras et des jambes allongés.

On peut observer un retard pubertaire et un développement incomplet des organes génitaux.

2) Un excès acquis après la puberté donne une Acromégalie.

C'est un agrandissement des extrémités : augmentation anormale de la taille des **pièds** et des **maïns** (des changements de taille de bague, de gants, de chaussures deviennent alors nécessaires) et une déformation du visage au fil des ans (visage : syndrome dysmorphique= prognathisme: nez épaissi, traits du visage deviennent grossiers, d'où changements de taille de chapeaux).

Son évolution est très lente et le Diagnostic est souvent retardé.

Exploration d'un excès de GH

-Dosage de la GH basale (avant stimulation) → 10-25 microgr/l.

Si dosage de la GH après stimulation (test GH-RH) → flèche.

-Dosage de la glycémie : hyperglycémie.

b) Déficience en hormone de croissance :

1-Déficit en GH= Nanisme Harmonieux : La carence en GH est le déficit en hormone hypophysaire le plus fréquent chez les enfants et peut être isolée ou accompagnée d'une carence en d'autres hormones hypophysaires.

Étiologie du déficit : Lésion hypophysaire d'origine infectieuse, tumorale, traumatique, génétique.

Clinique :

Une augmentation de la masse grasse,

Un arrêt de la croissance des cartilages et des os,

Une tendance dépressive,

Une diminution de la résistance à l'effort et au froid.

Diagnostic: repose sur la mesure des taux des hormones hypophysaires et la TDM ou l'IRM.

2- Déficit en IGF1 : absence ou défaut de production.

3-Pathologie de récepteur : Déficit génétique des récepteurs de la GH

→Nanisme Laron (pygmées).

NB: Un manque d'attention maternelle peut retarder la croissance chez l'enfant, par inhibition hypothalamique de la GH-RH.

*Exploration du Déficit :

Dosages statiques

- Dosage de la GH : chiffre effondré: 1 microgr/l
- Dosage de la glycémie : hypoglycémie.

Dosage dynamique :

Test à la GH-RH= meilleur test.

C'est l'injection de la GH-RH et dosage de GH plasmatique 30min après :

*si Pic de libération de GH → atteinte haute (Hypothalamus)

*si pas de Pic → atteinte hypophysaire

*Si le taux de GH est normal avec un retard de croissance, pas la peine de faire

le test à la GH-RH → il faut faire le dosage de l'IGF1. Si IGF1↓↓↓ → soit défaut de récepteur à la GH soit anomalie génétique de synthèse d'IGF1.

Des valeurs basses d'IGF-1 peuvent être observées dans d'autres affections:

- Dénutrition,
- Maladie cœliaque,
- Hypothyroïdie.

Taux: [IGF1] normal=200 microgr/l.

III / Exploration de la f(t) Lactotrope

Prolactine (PRL)

La PRL est sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhyp, (également par le placenta et les cellules déciduales utérines en fin de cycle et surtout en début de grossesse).

Sécrétion :

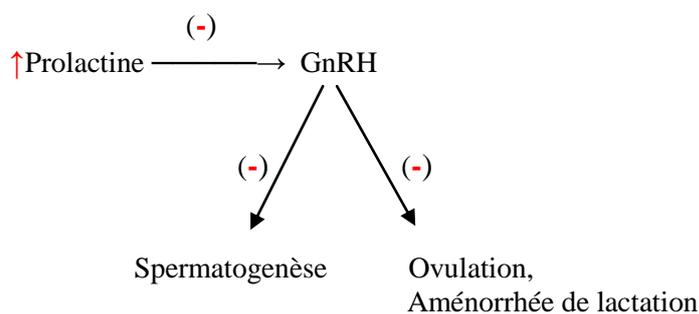
- Pendant grossesse il y'a augmentation de la sécrétion de Prolactine due à l'augmentation des œstrogènes
- Pendant l'allaitement : maintien sécrétion par succion du mamelon

Régulation :

- Sécrétion stimulée par la TRH (Thyroid Releasing Hormone)
- Sécrétion inhibée par le PIF (Prolactine Inhibiting Factor) = dopamine

Actions (effets) : la PRL à :

- Un effet mammotrope (Croissance des glandes mammaires)
- Un effet lactogénique (stimulation de la production du lait)
- Aussi un rôle angiogénique (formation des Vaisseaux sanguins).



Valeurs Usuelles

Concentration plasmatiques de la prolactine:

- > Chez l'homme : 2-15 µg/l (60-450 mU/l),
- > Chez la femme en activité: 3-20 µg/l (90-600 mU/l),
- > Chez la femme ménopausée : 2-15 µg/l (60 - 450 mU/l),
- > pendant la grossesse, les taux augmentent régulièrement jusqu'à 200 µg/l (6000 mU/l) puis restent élevés pendant tout l'allaitement.

NB: les valeurs changent selon les Laboratoires et les techniques utilisées.

PROBLÈMES CLINIQUES DE LA PROLACTINE

1) HYPERPROLACTINÉMIE

Une hyperprolactinémie peut s'observer dans de nombreuses circonstances, notamment lors de la grossesse, de la prise de médicaments ou encore lors de la présence d'un adénome à prolactine.

Clinique: L'hyperprolactinémie pathologique se manifeste :

- * Chez la femme : syndrome aménorrhée-galactorrhée, stérilité, baisse de la libido.
- * Chez l'homme : gynécomasties, galactorrhées, impuissances (baisse de la libido), stérilité, etc.

Etiologies : les Hyperprolactinémies peuvent être :

Physiologique: chez la femme enceinte et allaitante.

Pathologique: L'hypersecretion de prolactine peut résulter :

- * Tumeurs hypophysaires (bénigne ou maligne) → Prolactinome;
- * Hypothyroïdie Primaire (TRH↑↑↑);
- * Puberté précoce vraie;
- * Tumeurs ectopiques à PRL;
- * Prises médicamenteuses : Devant une hyperprolactinémie, toujours suspecter une origine médicamenteuse. = hyperprolactinémie iatrogène: surtout sulpiride, Cimétidine.....etc

Exploration

Faire un interrogatoire: prise de médicaments++++

Bilan biologique et radiologique:

- PRL: élevée (plus de 25 ng/ml chez la femme et plus de 15 ng/ml chez l'homme).
- TSH
- IRM hypophysaire

Le dosage de la prolactine peut être associé aux dosages d'autres hormones de l'hypophyse : GH, FSH, LH, ACTH.

Pour une meilleure interprétation des résultats, Le dosage de la prolactine est effectué le matin, à jeun, après un repos de 20 minutes.

Fausse hyperprolactinémie : Le dosage de la prolactinémie peut être faussé par les situations suivantes :

- stress (PRL=hormone de stress) ;
- macroprolactinémie : agrégats sanguins de prolactine par des anticorps, le plus souvent sans symptômes d'hyperprolactinémie;
- la fin de la grossesse et le post-partum, où l'hyperprolactinémie est physiologique.

2) HYPOPROLACTINÉMIE

Symptomatologie :

Défaut de lactation après l'accouchement;
Plutôt asymptomatique chez l'homme.

Au sein d'un trouble hypophysaire, c'est-à-dire une déficience relative des hormones produites par l'hypophyse :

- syndrome dépressif ;
- prise de poids ;
- fatigue.

Clinique :

L'hypoprolactinémie est associée à :

- *un dysfonctionnement ovarien
- *des symptômes d'anxiété,
- *une éjaculation précoce,
- *une oligozoospermie (faible concentration de spermatozoïdes dans le sperme),
- *une asthénospermie (diminution de la motilité des spermatozoïdes),
- *une hypofonction des vésicules séminales,
- *une hypoandrogénie.

L'hypoprolactinémie peut être une cause d'échec de la lactation après l'accouchement.

Etiologies des hypoPRLactinémies :

Sont rares en pratique clinique (car souvent non documentées du fait de l'absence de symptômes patents), Elles sont essentiellement iatrogènes.

La diminution du taux de prolactine peut se rencontrer:

* Lors de la prise de certains médicaments (opiacés, clonidine, dérivés de l'ergot de seigle, les agonistes dopaminergiques (le GABA, la bromocriptine (Parlodel)) ;

* Dans certaines affections hypophysaires ischémiques ou tumorales;

* Par sécrétion excessive, de facteur inhibant la sécrétion de prolactine = Dopamine (PIF), SS14 (GH-IH), GAP.

IV/ Exploration de la posthypophyse

La posthypophyse est constituée des terminaisons d'axones de corps cellulaires de l'hypothalamus (NSO et NPV).

Les deux hormones de la postHp sont synthétisées dans les corps cellulaires des neurones hypothalamiques.

-Vasopressine ou ADH (anti diuretic hormone) : NSO

Type de sécrétion : Monotonique, $\frac{1}{2}$ Vie 24min

Cellules ou organes cibles : reins et fml des artérioles.

- Ocytocine : NPV

Type de sécrétion : sécrétée par pulsions, $\frac{1}{2}$ Vie 3 à 17 min,

Cellules ou organes cibles : Myomètre et seins,

Elle accélère l'accouchement, attachement entre la femelle mammifères et son N-né.

Rôle dans l'éjection du lait.

Problèmes cliniques :

1-Défaut de production d'ADH = Diabète Crânial

= Diabète Insipide vrai (DI) = Diabète d'émission.

Maladie caractérisée par :

Excrétion de grandes quantités d'urine très diluée,

Non réduites par une réduction de l'apport hydrique.

Inaptitude du rein à concentrer l'urine.

Cause :

Déficit en ADH, ou insensibilité des reins à cette hormone.

Signes et symptômes clinique

Manifestation brutale ou rapidement progressive :

- *Une polyurie 8 à 10 l/j (parfois 15 à 20 l/j).ni sucre, ni albumine.
- *Une polydipsie : boit sans cesse de jours comme de nuit.
- *Parfois céphalées, nausées.

Diagnostic

Faire densité urinaire (DU)

Normale=1010-1015, en cas de DI, la DU est basse.

Dosage statique : dosage plasmatique De l'ADH.

Beaucoup d'inconvénients:

Dosage coûteux.

Frontière vers le bas entre la Normale et le déficitaire : c'est très difficile à tranché.

D'où l'Exploration dynamique (épreuves dynamique).

Test de restriction hydrique (test de stimulation d'ADH)

En milieu hospitalier (compenser rapidement une éventuelle déshydratation)

→ Test dangereux.

Faire Diurèse et DU.

Cette Épreuve qui dure 4 heures cesse quand le malade présente des signes de désagrément : angoisse, sécheresse des muqueuses, accélération du pouls, baisse de la TA et du poids.

L'épreuve se termine par l'administration d'ADH :

DI Vrai ou diabète insipide néphrogénique (DIN).

*si DI Vrai 15 à 30 mm après injection il y a amélioration (diurèse se corrige)

*si DIN pas d'amélioration, la diurèse persiste, rein insensible à l'action de l'ADH.

Etiologies

1-Déficit génétique en ADH (mutation)

2-lésions cellulaires hypothalamo hypophysaire, destruction de neurones d'origine infectieuse (ex : Méningite, encéphalite)

3-lésion tumorale ou lésion d'origine traumatique

4-causes vasculaires par réduction du débit sanguin : ischémie (Mort cellulaire)

Traitement

Desmopressine par voie endonasale.

2- Excès de production d'ADH = Sécrétion Inadaptée ou Inappropriée en ADH (S.I.ADH)

Syndrome caractérisé par une libération excessive d'ADH. D'où hyponatrémie et une surcharge en liquides.

Clinique

Les signes cliniques sont les mêmes que ceux de l'hyperhydratation intracellulaire ou hyponatrémie ; nausées, vomissements, troubles du comportement et confusion.

Petite oligurie.

Prise de poids (2 à 3 kg / semaine)

Symptomatologie Neuro musculaire (organes Neuro excitables)

- Myalgies (fatigabilité musculaire)
- Neuropathie (trouble de la sensibilité).

Etiologies

Traumatismes crâniens

Surtout les tumeurs ectopiques :

- 1- Cancers pulmonaires à petites cellules (cellules bronchique hypersecrétantes d'ADH)
- 2- Tumeurs thymiques
- 3- Tumeurs pancréatiques

Infections : Abscès du cerveau,.....

Médicaments : Carbamazépine,.....

Traitement

Chirurgie : exérèse (ou ablation) de la tumeur → disparition de la symptomatologie.

V/ Exploration de la f(t) thyroïdienne

Introduction-Rappel

Les HT sont synthétisées au niveau de la glande thyroïde.

La biosynthèse des HT se fait à partir des Iodures (I⁻) circulants d'origine alimentaire ou endogène.

Les iodures sont concentrés par les cellules thyroïdiennes pour être oxydé et organifié.

La thyroïde, synthétise également une protéine spécifique, la thyroglobuline (Tg) = support macromoléculaire de la synthèse des HT.

L'organification se traduit par la fixation de l'iode (I₂) sur la tyrosine pour former :

La 3 monoiodotyrosine ou MIT

La 3,5 di iodotyrosine ou DIT

Le couplage des MIT et DIT donne hormones actives :

La 3, 5,3' L-triiodothyronine ou T3

La 3, 5,3',5' L-tétraiodothyronine ou T4.

La production hormonale de la glande thyroïde est composée de

80 % de la thyroxine (T4) et de

20 % de la tri-iodothyronine (T3).

DYSTHYROIDIES ET THYROÏDITES AUTO-IMMUNES (TAI)

A/ DYSTHYROIDIES

Dysfonctionnement de la glande thyroïde qui se traduit par un trouble de la sécrétion des HT, en excès ou par défaut, variable selon le type et l'intensité de l'atteinte.

1. Hypothyroïdies.
2. Hyperthyroïdies.

1. Hypothyroïdies

L'hypothyroïdie est due à des étiologies diverses au cours desquelles la glande thyroïde est incapable de sécréter des quantités adéquates d'HT

L'hypothyroïdie clinique (encore appelée patente ou avérée) : s cliniques francs et une biologie perturbée (TSH augmentée, T4 basse).

L'hypothyroïdie infra-clinique (encore appelée fruste ou asymptomatique) : symptomatologie fruste ou absente et une biologie perturbée (TSH augmentée, T4 normale)

Clinique : Myxœdème (infiltration cutanée due à l'insuffisance ou à la suppression de la synthèse d'HT)

Chez le nouveau-né : grave, RSP (nanisme), retard psychomoteur (crétinisme), malformation osseuse,

Chez l'adulte : **asthénie**, diminution du métabolisme basal ($\downarrow O_2$: diminution de l'utilisation de l'énergie), frilosité, obésité, difficultés de concentration et perte de mémoire, Crampes, douleurs musculaires, constipation, bradycardie, hypofécondité.....)

Étiologies : selon l'étage atteint

- a) Hypothyroïdie primaire (atteinte de la thyroïde)

HT \downarrow TSH \uparrow

- Carence chronique en iode.
- Cause congénitale ou Dysgénésie thyroïdienne congénitale. : athyréose, glande ectopique
- Hypothyroïdie néonatale :
 - *Héréditaire : AR
 - *Acquise : Nné de mère carencé en iode, ou mère traitée par les antithyroïdien de synthèse, ou application massive des dérivés iodés.
- Hypothyroïdie iatrogène (après traitement chirurgicale, Irathérapie, I^{131} , application iodée)
- Trouble enzymatique de la thyroïde (génétique).
- Maladies infiltratives: métastase intrathyroïdienne et cancer diffus, amyloïdose, sarcoïdose...
- Thyroïdite qu'elle soit auto-immune (thyroïdite de Hashimoto) ou infectieuse (thyroïdite de De Quervain):

La plus fréquente cause de douleur à la thyroïde, peut être consécutive à une infection virale, y compris la COVID-19(VS et CRP augmentées)

Se manifeste initialement par une symptomatologie bruyante, avec un goitre douloureux, des signes inflammatoires locaux et généraux et une phase de thyrotoxicose. Secondairement peut apparaître une phase d'hypothyroïdie après un à deux mois, généralement transitoire.

b) Hypothyroïdie secondaire (atteinte de l'antéhypophyse)

HT ↓ ; TSH ↓

.Causes : Nécroses post traumatique de l'antéhypophyse, tumeur hypophysaire

.Test à la TRH (-)

c) Hypothyroïdie tertiaire (atteinte de l'hypothalamus)

HT ↓ ; TSH ↓

. Causes : lésions hypothalamiques d'origine : traumatique, tumorales ou vasculaires (thrombose)

.Test à la TRH (+)

d) Enfin, cas très rare, l'hypothyroïdie peut être due à une résistance périphérique aux HT.

2. Hyperthyroïdies

L'hyperthyroïdie désigne l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde qui accroît la production des HT libres T4 surtout T3 dont la conséquence est la Thyrotoxicose → Mort

On distingue :

- L'hyperthyroïdie clinique (patente ou avérée) : S. cliniques francs et une biologie perturbée (TSH basse, T4 et/ou T3 élevées).
- L'hyperthyroïdie infra-clinique (fruste ou asymptomatique) symptomatologie est fruste et biologie perturbée (taux TSH est bas, taux de T4 et/ou de T3 sont normaux ou à la limite supérieure de la Nle)

Symptômes :

Amaigrissement, Myxœdème, transpiration, nervosité, tremblements, tachycardie, insomnies, diarrhée...

Etiologies :

a) Maladie de Graves-Basedow (goitre diffus toxique):

La cause la plus fréquente de l'hyperthyroïdie (60%), caractérisée par une hyperthyroïdie et un ou plusieurs des signes suivants:

- Goitre
- Exophtalmie de physiopathologie mal connue (due à l'inflammation et l'accumulation de glycosaminoglycanes???)
- Dermopathie infiltrante.

La maladie Basedow (MB) est causée par un auto-anticorps dirigé contre le récepteur thyroïdien de la TSH; des auto-Ac stimulants, provoquant ainsi la synthèse et la sécrétion continue en excès de T4 et de T3.

La MB comme la Thyroïdite d'Hashimoto (TH) survient parfois en association avec d'autres maladies auto-immunes, y compris le diabète sucré de type 1etc

b) Le goitre toxique uni- ou multinodulaire (maladie de Plummer) résulte de mutation du gène du récepteur de la TSH entraînant une stimulation thyroïdienne continue. Les patients atteints de goitre nodulaire toxique n'ont pas d'Ac circulants observés chez les patients atteints de la MB. De plus, contrairement à la MB, le goitre toxique uni- ou multinodulaire ne présente pas de rémission.

c) Les maladies inflammatoires de la thyroïde (thyroïdite) comprennent :

- La thyroïdite granulomateuse subaiguë: L'hyperthyroïdie est due à une destruction du parenchyme de la glande et à la libération de l'hormone stockée, sans synthèse accrue. Une hypothyroïdie peut suivre.
- La thyroïdite d'Hashimoto,
- La thyroïdite lymphocytaire silencieuse, une variante de la TH.

d) Le syndrome de sécrétion inappropriée de la TSH est une cause rare. Les patients ont une TSH pratiquement indétectable.

e) L'ingestion d'iode en excès (surcharge iodée) : Une hyperthyroïdie liée à des médicaments peut résulter de la prise d'amiodarone (médicaments riche en iode) s'accompagnant d'une faible captation d'iode.

f) La thyrotoxicose factice est une hyperthyroïdie résultant de l'ingestion intentionnelle ou accidentelle d'HT en grande quantité.

3. Examen Biologique (Dosage)

3.1. Hormones Thyroïdiennes

3.1.1. Hormone 3, 5,3',5' L-tétraiodothyronine (FT4) ou Thyroxine

Elle définit la profondeur de l'atteinte fonctionnelle périphérique.

- Normale (avec TSH perturbée) = Dysthyroïdie fruste
- Perturbée (avec TSH perturbée) = hyper ou hypothyroïdie patente.

3.1.2. Hormone 3, 5,3' L-triiodothyronine (FT3)

Le dosage de FT3 sérique est le reflet imparfait de la f(t) thyroïdienne

De très nombreuses situations perturbent l'évaluation et la production de la T3:

- .médicaments
- .surcharge iodée
- .maladie sévère aigue ou chronique
- .dénutrition, stress.

Intérêt du dosage de la FT3 :

Dc de certaines formes d'hyperthyroïdie à T3, surtout l'adénome toxique, avec une sécrétion préférentielle voire isolée de T3 (TSH↓, FT4 Nle et FT3 ↑)

3.1.3. Méthodes de Dosages des HT

radioimmuno (RIA)
 immunoenzymologique.
 immunochimiluminescence.

3.1.4. Variations physiologiques des HT

Taux sup ou inférieures à la Nle, ne sont pas nécessairement synonymes d'hyper ou d'hypothyroïdie (la dénutrition ↓ le taux de la T3).

Il existe des hyperthyroïdies à T3 exclusivement, mais aussi uniquement à T4.
 T3 normale peut coexister avec un état d'hypothyroïdie.

3.2. Thyroïdostimulating hormone (TSH)

3.2.1. Demi-vie, taux et Dosage

- Le paramètre le plus discriminant de Dc d'une dysthyroïdie fonctionnelle.
- Sensibilité f(t)elle : 0,01 mUI/L
- Demie vie= 50-80 min
- Taux : A: 0,270 – 4,250 mUI/L
 Femme enceinte (Dysthyroïde) : T1 et T2 > 2 mUI/L
 T3 < 2,5 mUI/L

Chez l'enfant les valeurs Nles de TSH sont les mêmes que chez l'Adulte.
 Chez les sujets âgés la TSH est significativement plus basses.

-Dosage (Techniques) : Idem que les HT.

3.2.2. Causes de TSH isolement abaissée sans hyperthyroïdie

- Grossesse au T1.
- Insuffisance hypophysaire (hypothyroïdie centrale : T4 libre abaissée.
- Jeune prolongé
- Maladies générales aiguës et sévères, troubles psychiatriques aigus ou sévères.
- Traitements: dopamine à forte dose, Amiodarone, Corticoïde à forte dose, Somatostatine, Sérotonine

3.3. Valeurs de référence des HT et de TSH

Hormone	Valeurs de référence
FT4	9.6 - 22 pmol/l
FT3	0.25 - 5 pmol/l
TSH us	0.270 - 4.250 μ UI /ml

3.4. Autres dosages

3.4.1. Examens Biologique

- Dosage du cholestérol: varie en sens inverse de l'intensité des sécrétions thyroïdiennes.
- NFS: anémie macrocytaire (Hypoth); Leucopénie (Hyperth),

3.4.2. Dosage particulier de la Tg:

- Synthétisée par les cellules folliculaires thyroïdiennes et libérée dans le sérum avec les HT
- Elle est une forme de stockage des HT T4 et T3
- Marqueur sensible et spécifique: reflète
 - la masse de tissu thyroïdien différencié (normal et tumoral)
 - une éventuelle agression thyroïdienne (thyroïdectomie, traitement par radio-iode, thyroïdite).

-La Tg n'est pas un paramètre **diagnostic** de cancer thyroïdien.

-Sa spécificité pour les cellules thyroïdiennes PERMET:

- Le **Suivi** du **cancer** thyroïdien différencié (tissu résiduel, récurrence, métastase)

-Dosage de la Tg:

- Valeur Usuelle : 1-30 ng/ml

-Ac anti Tg :

- 10% de la population générale
- 20% des patients avec cancer thyroïdiens

Interférence avec le dosage de la Tg.

3.4.3. Dosage particulier de la Calcitonine:

Cellules « C » para- folliculaires → calcitonine

Marqueur sensible et spécifique du Cancer Médullaire de la Thyroïde (CMT)

Marqueur diagnostique, de dépistage et de suivi thérapeutique du CMT:

- très bonne sensibilité
- bonne spécificité.

CMT: 3 % des cancers thyroïdiens

25 % des CMT sont des formes héréditaires familiales liées à des mutations germinales du proto-oncogène RET.

B/ THYROÏDITES AUTO-IMMUNES (TAI)

Le terme de **thyroïdite** désigne un ensemble d'affections inflammatoires, infectieuses ou auto-immunes développées au sein de la thyroïde.

Les TAI sont Fréquentes, environ 30% des maladies auto immunes (MAI) spécifiques d'organes. Caractérisées par deux facettes d'expression clinico-biologiques principales : l'**hypothyroïdie** et l'**hyperthyroïdie**.

La TAI survient en général sur un terrain génétique prédisposé et peut être induite par des facteurs environnementaux (Statut iodé, irradiation, tabac, infections, stress, Facteurs iatrogènes comme le Lithium.....etc)

Les 2 étiologies les plus fréquentes des TAI sont la thyroïdite de Hashimoto (TH) et la maladie de Basedow (MB).

L'élément commun à ces formes de maladies est la présence d'infiltrat lymphocytaire intrathyroïdien, qui est le plus souvent associé à des auto-anticorps antithyroïdiens circulants.

1/ Anticorps Antithyroïdiens

a) Anticorps Anti-TPO = Anticorps antithyroperoxydase:

Ce sont des Ac type IgG.

Les Ac anti-TPO sériques apparaissent très tôt dans les processus de destruction avant même que tout signe clinique ne soit détecté.

Ils sont présents dans la maladie de Hashimoto (TH) à des titres très élevés, mais aussi dans la MB.

Les Ac anti-TPO sont présents à titre faible chez environ 10% - 12% de la population générale adulte.

Le dosage de cet Ac, est réalisé par méthode RIA ou de plus en plus par méthode immunoenzymatique ou d'électrochimiluminescence.

Intérêt étiologique : en cas d'hypothyroïdie patente: marqueur d'auto-immunité thyroïdienne:

- Ac anti-TPO (+) définit le caractère définitif et non réversible de l'hypothyroïdie.
- oriente vers l'origine immunologique d'une hyperthyroïdie.

Intérêt prédictif dans l'hypothyroïdie infra-clinique: quel risque d'évolution vers une hypothyroïdie patente ?

- risque < 3 % à 1 an si Ac anti-TPO (-)
- risque > 5 % à 1 an si Ac anti-TPO (+)

b) Anticorps anti-thyroglobuline (Anti-Tg) :

Type IgG.

L'immunisation se fait conjointement contre la TPO et la Tg.

Dans l'évaluation de l'auto-immunité thyroïdienne, leur recherche ne doit pas être systématique en 1ère intention.

Méthodes de dosage de ces Ac idem.

Indications : 2 types d'indications du dosage des Ac anti-Tg:

- a) Validation d'un dosage de Tg, puisque les Ac anti-Tg interfèrent avec le dosage de la Tg.
- b) dans le cas de MAI en cas de forte suspicion clinique et/ou échographique avec Ac anti-TPO négatifs.

c) Anticorps Anti-RTSH :

Contrairement aux Ac anti-TPO et anti-Tg, les Ac anti-RTSH sont **pathogènes**, capables d'activer ou de bloquer les actions du récepteur à la TSH.

La majorité de ces Ac se comportent comme des Ac stimulants et constituent un marqueur diagnostique et pronostique de la MB.

Dans de rares situations, ils ont une activité bloquante responsable d'hypothyroïdie et hypotrophie de la glande.

d) Prévalence des différents Ac au cours des MAI

	Anti-TPO	Anti-Tg	Anti-RTSH
Sujets "sains" (population générale adulte)	3 - 10 %	1 - 5%	1 - 5%
Maladie de Basedow	70 - 85%	25-40%	80 - 90%
Thyroïdite de Hashimoto	90 - 98%	60 - 80%	20 %
Pathologie auto-immune extra thyroïdienne	20 - 40%	10 - 40%	

e) Valeurs de référence

Type d'anticorps	Valeurs normales	Valeurs équivoques	Valeurs positives
Anti-TPO	< 40 UI/mL	40 - 60 UI/mL	> 60 UI/mL
Anti-Tg	< 120 UI/mL	120 - 180 UI/mL	> 180 UI/mL
Anti-RTSH	< 1,2 UI/mL	1,2 - 1,5 UI/mL	> 1,5UI/mL

2/ Hypothyroïdies auto immunes

Les TAI constituent la 1^{ère} cause d'hypothyroïdie acquise.

Souvent associées à d'autres pathologies auto-immunes chez un même patient ou dans la famille.

2.1. Thyroïdite lymphocytaire chronique atrophiante :

La forme la plus fréquente

Femme après la ménopause

Une atrophie thyroïdienne

Ac anti-TPO (moins fréquemment les anti-Tg) sont présents.

Cette forme d'hypothyroïdie est définitive.

2.2. Thyroïdite de Hashimoto (TH)

Goitre diffus, indolore, très ferme (consistance d'un pneu en caoutchouc).

Le Dc immunobiologique de la TH repose sur la mise en évidence d'AAT type anti-TPO à des taux très élevés avec ou sans anti-Tg. Les Ac anti-R TSH peuvent être présents dans la TH bien que rarement.

L'apparition progressive d'une hypothyroïdie est la règle.

L'évolution au fil des années vers la régression du goitre et l'atrophie de la glande.

Une complication rare impose une surveillance régulière, **c'est la transformation lymphomateuse thyroïdienne.**

2.3. Thyroïdite du post-partum

Touche 5 à 10 % des accouchées.

Après une phase transitoire de thyrotoxicose souvent peu symptomatique, l'hypothyroïdie s'installe à partir du 4ème – 5ème mois suivant l'accouchement.

Les AAT sont positifs.

En début de grossesse, la présence d'Ac anti-TPO est prédictive d'un risque important (environ 50%) de développer une Thyroïdite du post-partum.

L'évolution spontanée se fait habituellement vers la récupération (80 à 90 % des cas) mais des hypothyroïdies définitives sont possibles, coïncidant avec l'atrophie de la glande.

La récurrence est fréquente au décours des grossesses ultérieures (30 à 40 %).

3/ **Hyperthyroïdies auto immunes**

3.1. Maladie de Basedow (MB)

La MB est la cause la plus fréquente de l'hyperthyroïdie.

Elle est le résultat d'une réaction auto-immune médiée par l'anti-RTSH circulant qui mime (imite) l'effet de la TSH en se fixant sur son récepteur situé sur la membrane des thyrocytes. Il stimule ainsi la sécrétion des HT.

Dans la MB toutes les cellules thyroïdiennes sont stimulées par ces Ac qui stimulent le récepteur de la TSH.

C/ **DYSTHYROIDIES ET GROSSESSE**

1. **Importance du transfert trans-placentaire de T4 au T1:**

-La thyroïde fœtale non fonctionnelle le T1

-Le fœtus est dépendant de sa mère sur le plan des HT tout au long de la grossesse.

-50% de la T4 provient encore de la thyroïde maternelle en fin de grossesse.

2. **Conséquences :**

2.1. **Conséquences cérébrales: +++++**

Les conséquences fœtales sont majeures si la maman est en dysthyroïdie:

- retard psychomoteur

- trouble neurologiques: spasticité, surdité, mutité.....

- diminution du QI

L'état cérébral et mental de l'enfant est conditionné par l'euthyroïdie maternelle pendant la grossesse.

2.2. **Autres conséquences:**

Avortements et mortalité périnatale.

Noter qu'il existe un risque de dysthyroïdie néonatale de 2 à 10% chez les mères dysthyroïdiennes.

3. **Activité TSH like de l'hormone HCG**

Lors de la grossesse, l'HCG a un effet thyroïdrotrope par analogie structurale avec la TSH (activité TSH like).

Elle peut être responsable d'une élévation de la T4 voir d'un abaissement ou un effondrement de la TSH

Lorsque l'HCG est très élevée ceci est plus fréquent et plus durable lorsqu'il s'agit d'une grossesse gémellaire.

4. Hyperthyroïdie et grossesse:

Etiologies:

- *Thyrotoxicose gestationnelle transitoire
- * Maladie de Basedow .

BON COURAGE.

ENSEIGNEMENT 3èmeA MEDECINE- BIOCHIMIE CLINIQUE. Pr DJOGHLAF.