

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



GOITRE ET AUTO-IMMUNITÉ

(A propos de 263 cas)

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur BOUXID HANAE
Née le 11/02/1984 à fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES MÉTABOLIQUES

Sous la direction de :
Professeur AJDI FARIDA

Mai 2014

Remerciements

A notre maitre chef de service le professeur

FARIDA AJDI

Vous nous avez confié ce travail et aidé à son élaboration

Vos qualités professionnelles et humaines, votre gentillesse et votre lucide compréhension sont pour nous un exemple à suivre.

Votre porte est toujours ouverte pour nous accueillir, et nous faire profiter de votre savoir.

Veillez trouvez ici l'expression de mes sentiments les plus distingués en symbole de ma reconnaissance.

A tous mes professeurs

*J'exprime aussi ma gratitude à tous mes professeurs de la
faculté de médecine de Fès qui ont contribué à ma
formation*

Plan

Introduction	6
Partie théorique	8
I- Rappels sur la thyroïde.....	9
1. Rappel embryologique.....	9
2. Rappel anatomique.....	9
3. Rappel histologique.....	10
4. Rappel physiologique et physiopathologie	12
II-Goitre simple et nodulaire	15
1. Définition et histoire naturelle	15
2. Epidémiologie	15
3. Pathogénie	17
4. Evaluation	20
5. Les principes de prise en charge thérapeutique.....	22
III-Auto-immunité thyroïdienne	27
1. Définition et mécanisme	27
2. Epidémiologie	29
3. Facteurs de prédisposition.....	29
4. Auto anticorps antithyroïdiens.....	34
5. Classification des maladies auto-immunes de la thyroïde	36
IV.Goitre et auto-immunité	43
1.Goitre et statut iodé.....	43
2.Supplémentation iodée et auto-immunité thyroïdienne	44

Partie pratique	46
Objectifs de l'étude	47
Matériels et méthodes	48
Résultats	51
Discussion.....	62
Conclusion	72
Références.....	74
RESUME	84
Annexes	88
LISTE DES ABRÉVIATIONS	90

INTRODUCTION

L'auto-immunité antithyroïdienne constitue un désordre spécifique d'organe d'origine multifactorielle, qui partout dans le monde se révèle en constante augmentation [1]. On pense qu'elle est provoquée par des facteurs environnementaux multiples qui déclenchent une réponse auto-immune chez des individus génétiquement prédisposés, bien que les mécanismes précis liant les facteurs d'environnement à l'auto-immunité thyroïdienne ne soient pas jusqu'à présent bien compris. Les manifestations cliniques parfois totalement opposées telles que, par exemple, l'hypothyroïdie dans la thyroïdite de Hashimoto et l'hyperthyroïdie en cas de maladie de Basedow [2]. Le seul élément commun à toutes ces formes de maladies est la présence d'infiltrat lymphocytaire intra-thyroïdien qui est le plus souvent associé à de forts titres d'anticorps circulants spécifiques d'auto-antigènes thyroïdiens.

Dans notre contexte on a constaté la fréquence élevée des thyroïdites auto-immunes sur les goitres simples et surtout nodulaires dans la ville de Fès et ses régions qui sont proche des zones d'endémie goitreuse. Pour étudier la relation entre l'auto-immunité thyroïdienne et la présence de goitre, on a mené une étude prospective dont l'objectif est de déterminer le statut immunologique et la prévalence des thyroïdites auto-immunes chez les patients se présentant en consultation au CHU Hassan II de Fès pour goitres à travers un questionnaire détaillé comportant des éléments en rapport avec le malade et ces pathologies.

PARTIE THEORIQUE

I-Rappels sur la thyroïde :

1-Rappel embryologique :

L'origine de la glande thyroïde est une excroissance endoblastique qui s'invagine dans le mésenchyme sous jacent à partir d'un petit orifice le foramen caecum qui se trouve entre les deux tiers antérieurs de la langue et le tiers postérieur. Cette excroissance s'enfonce extrêmement profondément vers le bas devant l'intestin primitif en créant le canal thyroïdienne. Celui-ci s'allonge jusqu'à la 7ème semaine pour emmener la glande dans sa position définitive, ensuite ce canal va s'oblitérer, on aura donc une glande endocrine sans canal. Pendant la migration il y a une prolifération cellulaire qui augmente sa taille et donne un volumineux massif qui se segmente par des travées conjonctives. Vers les 12-13 ème semaines ces cordons cellulaires se fragmentent puis vont se creuser d'une lumière centrale donnant des vésicules définitives. Dès la 22ème semaine la thyroïde peut répondre aux messages des hormones hypophysaires notamment la TSH [3].

2-Rappel anatomique :

- Morphologie

La thyroïde a la forme d'un papillon, les lobes latéraux sont réunis par un isthme large et mince donnant à l'ensemble un aspect en H avec un lobe droit plus volumineux que le gauche (4-5). La pyramide de Lalouette qui naît le plus souvent soit de l'isthme, soit du lobe gauche est inconstante [6-7]. La coloration de la thyroïde est rose, de consistance molle, avec une surface légèrement mamelonnée. Son volume est variable en fonction de l'âge. Son poids normal est de 25 à 30 g [6].

- Situation :

Les lobes répondent pour moitié à la trachée et pour moitié au larynx. L'isthme est en regard des deuxième et troisième anneaux, les pôles supérieur

affleure le bord postérieur du cartilage thyroïdien, l'inférieur répond au cinquième, voire au sixième anneau trachéal sur la tête en hyperextension [4-8].

- Vascularisation :

La vascularisation artérielle du corps de la thyroïde est assurée par les deux artères thyroïdiennes supérieures (branches de l'artère carotide interne), les deux artères thyroïdiennes inférieures (branches les plus internes du tronc bicervicoscapulaire) et une artère thyroïdienne moyenne inconstante qui naît de la crosse aortique ou du tronc artériel brachiocéphalique et se termine dans l'isthme [6-9].

3-Rappel histologique :

La thyroïde est une glande lobulée entourée d'une capsule conjonctive double, une partie externe et une autre interne qui envoie les cloisons formant les lobules, de plus les cloisons sont la voie de pénétration des vaisseaux et des nerfs. On a donc de nombreuses vésicules segmentées, les petites cloisons contiennent essentiellement des fibres de réticuline et servent de support à la vascularisation qui est constituée de capillaires fenêtrés, ce qui est la caractéristique des glandes endocrines. La thyroïde est l'un des organes les plus vascularisés du corps.

Une vésicule thyroïdienne est un ensemble polygonal qui a entre 500 et 900nm de diamètre donc il y a une variabilité de taille en fonction de l'état sécrétoire de cette vésicule. Elle est limitée par un épithélium simple uni stratifié, qui repose sur une lame basale qui limite la lumière des vésicules, cette lumière est remplie d'une substance appelée la colloïde. On y retrouve plusieurs types cellulaires : les thyrocytes (cellules principales), les cellules C en position intra ou para vésiculaire et les cellules couloirs encore appelées cellules de Hurthle (cellules en involution

qui seront remplacées). Dans une vésicule tous les thyrocytes sont au même stade sécrétoire mais il n'y pas de symétrie, pas de synchronisation entre les vésicules, ainsi chaque vésicule avance à son rythme ce qui explique la différence de taille entre les vésicules. En effet elles sont grosses lorsqu'elles sont à l'état de stockage et petites lors de la synthèse de ces hormones [3].

L'aspect et la hauteur de l'épithélium varient avec l'âge : l'épithélium est plutôt très haut et cylindrique chez l'enfant, chez l'adulte il a tendance à être un peu moins haut avec des cellules cubiques et au fur et à mesure de l'avancée en âge la thyroïde va fonctionner un petit peu moins et on va avoir un épithélium qui va tendre à s'aplatir et devenir pavimenteux chez le vieillard. L'épithélium varie d'aspect selon la pathologie aussi : en cas d'hypothyroïdie l'épithélium est pavimenteux, alors qu'en cas d'hyperthyroïdie il est haut et cylindrique.

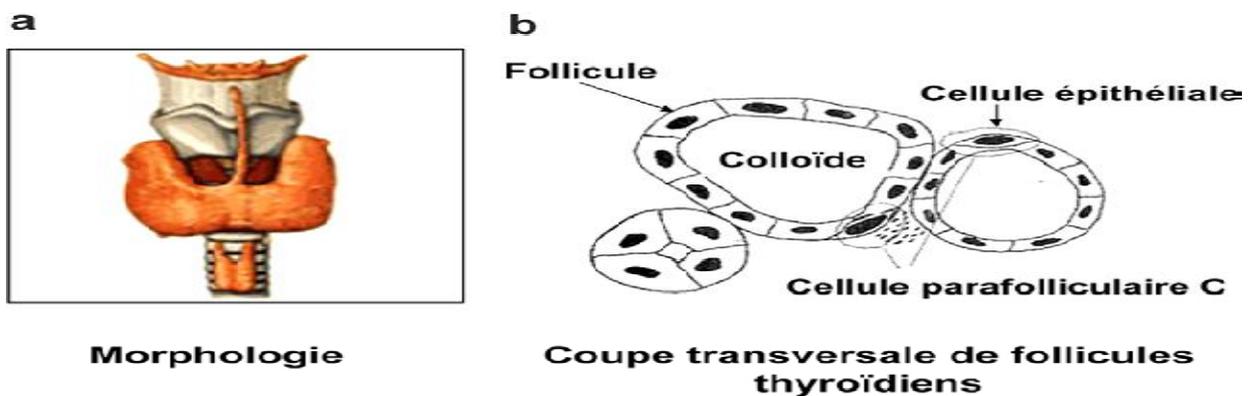


Figure1 : Morphologie (a) et représentation schématique d'une coupe transversale (b) de la glande thyroïde.

(C. Massart, E. Corbineau / Immuno-analyse & Biologie spécialisée 21 (2006) 138-143)

4- Rappel physiologique et physiopathologie :

- Physiologie

L'unité de base anatomique et fonctionnelle de la thyroïde est le follicule, vésicule sphérique délimitée par une couche de cellules épithéliales, les thyrocytes. La glande thyroïde contient aussi des cellules claires ou cellules C dispersées dans le parenchyme périfolliculaire. Ces cellules secrètent la thyrocalcitonine, hormone intervenant dans l'homéostasie calcique et considéré comme un remarquable marqueur des cancers médullaires de la thyroïde et des tumeurs de la lignée neuroendocrine [10-11]. Dans le thyrocytes, la biosynthèse des hormones thyroïdiennes dépend de la TSH qui exerce un contrôle positif sur le thyrocytes, en stimulant à la fois la fonction, la prolifération et la différenciation cellulaire [10-12].

L'iodure est à l'inverse le principal agent de contrôle négatif [12-13]. Les hormones thyroïdiennes pénètrent dans le noyau des cellules cibles et se fixent sur une protéine nucléaire pour exercer l'effet biologique de la cellule cible. La sécrétion de TRH, qui entraîne l'augmentation de la sécrétion de la TSH, est influencée par l'activité corticale, donc par les facteurs psychiques et de nombreux médiateurs. Un rétro contrôle négatif des hormones thyroïdiennes libres s'exerce sur l'hypothalamus [10]. Le parenchyme thyroïdien, même s'il est composé très majoritairement de thyrocytes, il est hétérogène avec de nombreuses possibilités de régulation. L'hétérogénéité du tissu concerne aussi bien la prolifération, que la différenciation [10-12]. Les nodules de la thyroïde peuvent être considérés comme une majoration de l'hétérogénéité intrinsèque du tissu thyroïdien normal [10-12-14]. Les possibilités de régulation de la croissance dépendent des facteurs endocriniens (TSH), de substances produites in situ, ainsi que du contexte pathologique ou environnemental [11].

- Physiopathologie

Le mécanisme de base de la formation des tuméfactions glandulaires de la thyroïde résulte en fait d'une majoration de l'hétérogénéité cellulaire décrite plus haut sur le plan physiologique. Ainsi, un dérèglement minime du taux de TSH, par n'importe quel mécanisme, a des répercussions importantes quant à la multiplication et à la différenciation cellulaire [10-11]. Les cellules les plus sensibles aux augmentations minimales de la TSH sont alors recrutées de façon chronique [14]. On sait qu'il existe des facteurs familiaux et donc génétiques majorant ces phénomènes de sensibilité, ainsi, on sait que les jumeaux développent à 70% des lésions semblables de la thyroïde, et qu'il existe des familles à nodules thyroïdiens ou à goitre. Un autre facteur familial pouvant entrer en ligne de compte est l'apport iodé alimentaire quotidien [10]. L'action de la TSH est alors diminuée, entraînant une hypersécrétion de TSH réactionnelle et donc une multiplication cellulaire supra physiologique par endroits pouvant évoluer vers une pathologie nodulaire ou goitreuse [10]. L'augmentation faible mais prolongée de la TSH a des effets délétères sur la multiplication et la différenciation cellulaire. On retrouve notamment cette corrélation chez la femme enceinte, avec mise en évidence d'un lien proportionnel entre le nombre de grossesses et la période totale où la TSH est augmentée, et le nombre de nodules constatés [13-14]. L'augmentation des facteurs de croissance entraîne également des augmentations significatives des pathologies thyroïdiennes. In vitro, certains facteurs de croissance sécrétés par les cancers vésiculaires ou papillaires ont des effets angiogéniques et mitogènes [10].

Les rayonnements ionisants sont depuis très longtemps connus pour avoir des conséquences à plus ou moins longs termes sur la pathologie thyroïdienne, en particulier les risques de développement de néoplasie. En général, ces conséquences

mettent cinq ans à se développer, et sont constatées avec un maximum à dix ans de l'exposition [12].

Enfin, les récepteurs à facteurs de croissance ou les récepteurs à TSH peuvent subir des mutations, et ainsi entraîner, par l'intermédiaire de leur principale voie métabolique, une prolifération et une différenciation exagérées des thyrocytes [10].

Les recherches concernant l'oncogénèse thyroïdienne passent par des études chromosomiques et génétiques, qui constatent que les tumeurs thyroïdiennes expriment des gènes présentant des mutations, que l'on retrouve parfois dans certains nodules [10]. Ces mutations peuvent concerner soit les protéines stimulant la multiplication des thyrocytes, qui acquièrent une activité excessive, soit des mutations de protéines transductrices, soit des mutations du récepteur aux facteurs de croissance, qui devient anormalement sensible, soit enfin une inactivation des mécanismes de contrôle de prolifération cellulaire par perte de caractères génétiques [10-14].

II-Goitre simple et nodulaire :

1-Définition et histoire naturelle :

On désigne sous le nom de goitre simple les hypertrophies thyroïdiennes diffuses, survenant en l'absence d'hyper ou d'hypothyroïdie, non inflammatoires et non cancéreuses. Constitués d'une hyperplasie thyroïdienne initialement homogène. Les goitres se remanient au fil des années et des décennies par l'apparition de formations nodulaires. La majorité de ces nodules sont bénins, d'autres sont à risque de correspondre à des cancers ou de devenir hyperfonctionnels. C'est seulement au stade multinodulaire que les goitres deviennent symptomatiques, et qu'apparaissent les complications [15].

2-Épidémiologie :

La prévalence des goitres dans la population mondiale est importante. Elle a été estimée à 15,8 % en 2003 pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Elle se réduit dans les pays où l'apport iodé est adéquat, comme les États-Unis (4,5 %), le Japon, la Suisse. Elle est plus élevée dans l'ensemble de l'Europe Occidentale qui souffre de carence relative en iode. Elle a été estimée à 11,3 % des hommes, 13,9 % des femmes en France dans l'enquête SU-VI-MAX, à 16 % en Grande Bretagne dans la Whickham Survey.

Le goitre est sporadique dans les populations occidentales, car sa fréquence n'apparaît élevée que chez l'adulte. Selon les organismes accrédités (OMS, International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders), l'endémie goitreuse est en effet définie par une augmentation de la prévalence des goitres chez les jeunes, lorsque sont affectés plus de 5 % des enfants d'âge scolaire (6 à 12

ans). C'est seulement dans les populations d'Afrique et dans les autres pays en voie de développement que s'observent encore les traditionnels goitres endémiques. Mais ceci tend à s'atténuer du fait des programmes d'iodation des populations, réalisés dans certains pays, par exemple en Amérique du Sud [16].

Au Maroc, la sévérité de l'endémie goitreuse est modérée, la prévalence moyenne trouvée dans l'enquête nationale du ministère de la santé est de 22% [17].

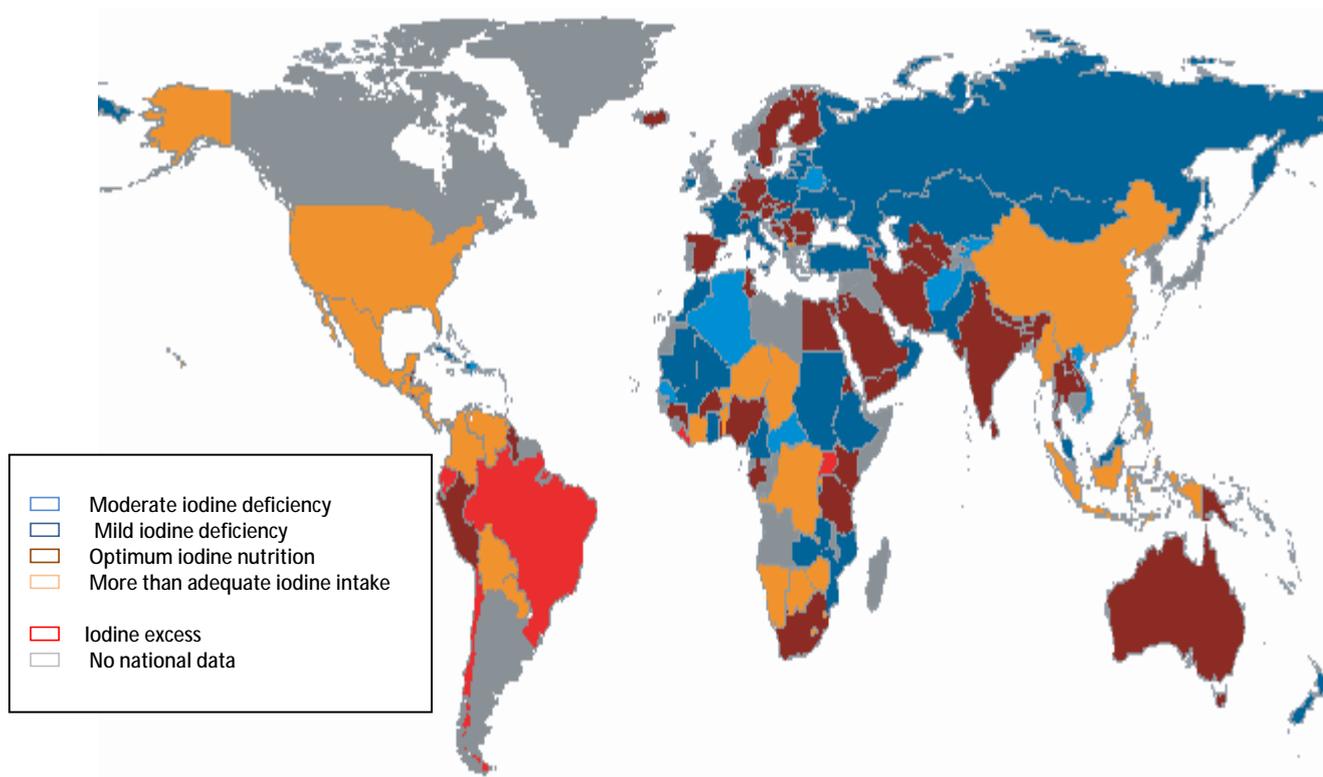


Figure 2: Iodine nutrition based on the median urinary iodine concentration, by country

(Benoist B, McLean E, Andersson M. Iodine deficiency in 2007: Global progress since 2003. Food Nutr Bull (in press))

3-Pathogénie :

De multiples facteurs endogènes et exogènes participent à la constitution des goitres.

On distingue goitre endémique , Sur le plan physiopathologique, il s'agit d'une maladie adaptative en réponse à une carence d'apport iodé qui permet de maintenir une libération d'hormones thyroïdiennes satisfaisante ou maximale par stimulation du mécanisme de captage des iodures et des étapes suivantes avec sécrétion préférentielle de T3, ces mécanismes sont entretenus et enclenchés par une sécrétion accrue de TSH et d'autres facteurs de croissance (GH et EGF). Le goitre sporadique n'est lui pas expliqué par cette carence iodée, et plusieurs facteurs sont incriminés dans cette évolution: les antécédents familiaux, la pollution, l'apport iodé excessif.

Ø Facteurs génétiques :

La prédominance familiale est évidente et la concordance chez les jumeaux homozygotes excède 40 %. Les gènes intervenant dans la goitrogenèse sont multiples, et il n'y a pas d'opportunité pratique à leur détection : mutation, délétion, duplication des gènes de la thyroglobuline (Tg), de la thyropéroxydase (TPO), du symporteur de l'iode (NIS), de la pendrine (PDS), du gène codant pour le système de génération de l'H₂O₂ (DUOx₂), d'un gène MNG 1 intervenant dans les goitres multinodulaires. En revanche, le gène du récepteur de la TSH (RTSH) n'est guère impliqué [18-19].

Ø Facteurs hormonaux :

La prédominance féminine (ratio 5/1 à 9/1) est manifeste seulement à partir de la puberté, ce qui explique l'intervention de facteurs hormonaux, la présence de récepteurs pour les estrogènes sur les cellules vésiculaires dont ils favorisent la croissance. De plus, les estrogènes réduisent l'activité du symporteur de l'iode et contribuent à l'appauvrissement du contenu en iode de la thyroïde. La grossesse favorise l'apparition ou le développement des goitres, en raison de l'hyperoestrogénie, de l'activité thyroestimulante de l'HCG placentaire, de la fourniture d'iode et d'hormones au fœtus, enfin de l'augmentation de la clairance rénale de l'iode.

Le volume thyroïdien est corrélé au poids, car l'hyperinsulinisme et l'aromatisation des androgènes en estrogènes au sein du tissu adipeux constituent des facteurs de goitrigènes. La TSH n'est pas responsable du goitre simple, mais constitue un facteur permissif de sa survenue. Cet effet s'exerce directement sur la prolifération des thyrocytes, mais aussi par l'intermédiaire de facteurs de croissance : insuline growth factor (IGF1), fibroblast growth factor (FGF), epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor (TGFb) [18-20].

Ø Facteurs nutritionnels :

Le principal facteur influant sur la goitrigénèse est la charge en iode. Au cours de relevés effectués en divers points du globe, Delange avait établi une corrélation inverse entre iodurie et volume thyroïdien [21]. L'effet trophique de la TSH se majore en effet en situation de carence iodée [22]. Cependant le goitre ne disparaît pas dans les populations où l'apport iodé est adéquat.

L'alimentation est source de goitrigènes qui contrarient le métabolisme des hormones thyroïdiennes : goitrine (présente dans le chou, le rutabaga), thiocyanate (son contenu dans le manioc s'accroît lors de l'exposition au soleil). La vitamine A possède un effet inhibiteur sur la transcription du gène de la sous-unité b de la TSH ; de ce fait, en situation de carence iodée, le manque de vitamine A favorise la goitrigénèse. Celle-ci est aussi favorisée par la carence alimentaire en sélénium ; ce micronutriment essentiel intervient en particulier dans l'activité des désiodases, réduit l'activation de T4 en T3 aussi bien dans la thyroïde qu'en périphérie [19].

Ø Le tabagisme

C'est un facteur majeur de goitrigénèse, renforçant les méfaits de la carence iodée [20]. Le tabac libère des cyanides, se détoxifiant dans l'organisme sous forme de thiocyanates. Ces cyanides sont aussi présents dans l'air ambiant, libérés par les combustions industrielles. Les concentrations en thiocyanate constituent un reflet de l'exposition aux déchets industriels, et le rapport iodurie/excrétion urinaire de thiocyanate apparaît comme un marqueur du risque de goitre [23].

Ø Médicaments :

Enfin des médicaments, comme le lithium utilisé dans les psychoses maniacodépressives, la résorcine présente dans des pommades antiulcéreuses, développent un effet goitrigène.

4-Evaluation :

Au stade initial, l'hypertrophie thyroïdienne est diffuse et homogène, cliniquement latente, parfois responsable d'une légère déformation cervicale antérieure. Le parenchyme est souple, régulier. L'apparence clinique est celle de l'euthyroïdie. La normalité du taux de TSH est isolément suffisante pour confirmer l'absence de dysfonction primitivement thyroïdienne, complétée seulement en cas d'anomalie par la mesure des concentrations de T3, T4 libres. Le taux de la calcitonine est susceptible d'apprécier une éventuelle différenciation médullaire, la calcémie vérifie l'absence d'hyperparathyroïdisme primaire associé.

Des modifications du taux de TSH conduiraient à récuser le diagnostic de goitre simple : une valeur basse orienterait plutôt vers une maladie de Basedow, une valeur élevée vers une thyroïdite lymphocytaire. On peut quantifier en échographie le volume thyroïdien, elle contribue à la surveillance du volume du goitre et des nodules et guide les éventuelles ponctions. On parle de goitre au-delà de 16 cm³ chez l'adolescent, 18 cm³ chez la femme adulte, 20 cm³ chez l'homme. Le parenchyme apparaît isoéchogène, sensiblement homogène, peu vasculaire. La scintigraphie révèle ordinairement une fixation hétérogène, avec des degrés de captage différents au sein des diverses formations nodulaires ; dans les situations d'hyperfonctionnement thyroïdien. La tomодensitométrie possède une excellente résolution spatiale, susceptible de préciser nettement les caractéristiques des goitres, leur rapport avec les axes vasculaires, trachéaux, œsophagiens, informations utiles avant une intervention chirurgicale.

A un stade plus avancé, l'hypertrophie constituée est diffuse, déformant légèrement la région cervicale antérieure. Elle est cliniquement à surface irrégulière, vallonnée, ou comporte des nodules cliniquement perceptibles. On cherche un éventuel retentissement compressif du goitre, des signes cliniques de dysfonction thyroïdienne. On vérifie les aires ganglionnaires (jugulocarotidiennes, sus-isthmiques, spinales, sus-claviculaires). La vérification du taux de la TSH est indispensable. L'échographie quantifie les dimensions de chacun des lobes, précisent les caractéristiques des différentes formations nodulaires qui doivent bénéficier éventuellement d'une ponction pour étude cytologique si leurs caractéristiques le justifient : notamment en cas de nodules hypoéchogènes, vasculaires, de plus de 1 cm de diamètre, ou siège de micro calcifications. C'est à un stade plus avancé de goitre plurinodulaire, parfois plongeant vers le thorax, qu'apparaissent les complications : l'infection est devenue exceptionnelle, l'incidence de l'hyperthyroïdie est d'environ 10 % tous les cinq ans, la compression des organes de voisinage[19].

La prévalence du cancer parmi les goitres opérés (4,9 %) est analogue à celle constatée pour les nodules en apparence solitaires (5,4 %) [24], il peut se révéler par une augmentation de volume, une induration localisée, des signes compressifs ou des adénopathies, ou lors de l'évaluation échographique et cytologique du goitre ; au stade de dédifférenciation, la révélation est dramatiquement explosive, ordinairement chez les sujets au-delà de 70 ans, même si cette situation n'est pas à exclure chez les sujets plus jeunes, nécessitant une prise en charge urgente.

5-Les principes de prise en charge thérapeutique :

Ø Surveillance

La surveillance se justifie du fait de l'habituelle latence des goitres lorsqu'ils ne comportent aucun élément fonctionnellement ou morphologiquement péjoratif. Elle s'exerce avant tout au plan clinique par l'interrogatoire, la palpation occasionnelle de la loge thyroïdienne, la mesure du périmètre cervical.

Au stade nodulaire, la vérification par exemple annuelle ou tous les six mois du taux de la TSH est légitime. L'échographie n'a pas à être excessivement répétée pour les goitres latents, stables. Elle est plutôt à recommander en cas d'évolutivité, ou si les caractéristiques initiales de certaines des formations nodulaires le justifient, sans négliger alors le recours à la ponction pour étude cytologique, en suivant les recommandations formulées pour la gestion des nodules thyroïdiens [25].

Ø Hormonothérapie frénatrice

Le freinage réduit les taux de TSH, est susceptible d'atténuer l'activité des facteurs de croissance impliqués dans l'hyperplasie thyroïdienne et la prolifération des thyrocytes. A l'inverse, l'hormonothérapie thyroïdienne réduit l'activité du symporteur de l'iode et contribue à accentuer les déficits iodés intrathyroïdiens. Il est prescrit sous forme de lévothyroxine, à une posologie un peu inférieure aux besoins en hormone thyroïdienne (soit une posologie ordinairement de 1,3-1,5 mg/kg/j), pour amener la TSH à une valeur proche de la limite inférieure des normes (0,2- 0,6 mU/L). Il faut en effet éviter tout surdosage thérapeutique si l'on veut éviter les désagréments, les risques cardiaques et osseux que favorisent les situations d'imprégnation excessive par les hormones thyroïdiennes.

Le bénéfice des hormonothérapies frénatrices apparaît surtout évident en cas d'hypertrophie homogène du sujet jeune, se constituant au moment de la puberté. Le traitement hormonal est aussi envisageable en prévention des poussées de goitrigénèse à l'occasion des grossesses. Il apparaît en revanche moins efficace au stade de goitre multinodulaire, même si des réductions significatives ont pu être observées chez 58 % de sujets traités contre seulement 5 % des individus soumis au placebo [26]. Il est en règle inopportun pour les goitres organisés au-delà de la quarantaine, où se sont constitués des formations nodulaires autonomes, inaccessibles au freinage par l'hormone thyroïdienne qui se révèle en pratique inefficace et imparfaitement tolérée [27].

Ø Iodothérapie

L'iodothérapie est un traitement traditionnel qui constitue une approche logique dans les pays de carence iodée [28]. Dans l'enquête française du Groupe de recherche sur la thyroïde, son efficacité était analogue à celle de l'hormonothérapie ; mais l'étude n'a pu démontrer son efficacité dans la prévention des récurrences à l'arrêt du traitement [29]. Elle peut contribuer à l'accentuation de phénomènes d'auto-immunité [30]. Elle est susceptible de favoriser l'émergence d'hyperthyroïdies, surtout au stade de goitre nodulaire comportant des formations fixantes.

Ø Traitement chirurgical

Il faut préférer la thyroïdectomie quasi-totale car les résections partielles sont grevées d'un risque élevé de récurrences. Elle est à confier à des chirurgiens très spécialisés, ceux pour lesquels le risque récurrentiel et/ou parathyroïdien est faible. La morbidité récurrentielle est alors proche de 0,5–2 % ; l'hypocalcémie précoce est possible, ordinairement explicable par un léger traumatisme parathyroïdien ou une altération transitoire de leur drainage veineux, mais l'hypoparathyroïdie définitive ne

doit pas excéder 1 % [31]. Elle est suivie de l'hormonothérapie, d'emblée instituée à posologie substitutive (1,6–1,7 mg/kg/j).

Ø Traitement radio-isotopique.

L'iode radioactif constitue une alternative thérapeutique possible, capable de réduire le volume thyroïdien, d'éradiquer les nodules hyperfonctionnels. Il est dans cette indication largement utilisé en Europe septentrionale [32–33], d'indication plus restreinte aux États-Unis, au Japon, et son utilisation a été encore très peu rapportée en France [34–35].

L'iode 131 est administré par voie orale, ordinairement sous forme d'une gélule. L'utilisation d'eau citronnée favorise la salivation et la protection des glandes salivaires ; on favorise aussi la vidange vésicale, le transit intestinal. Le choix de l'activité administrée au cours des goitres est imparfaitement codifié. La dose absorbée ordinairement souhaitée est de 50 à 150 Gy (proche de 80 Gy). L'activité administrée tient compte habituellement du poids de la glande, de l'intensité de la fixation de l'isotope.

Le traitement est ordinairement délivré en secteur d'hospitalisation radio-protégé, suivi d'une surveillance spécifique, ou éventuellement en externe si la dose administrée est faible et si l'état du patient l'autorise. Durant l'hospitalisation et à son issue, s'imposent les règles de radioprotection. Le traitement n'est pas contre-indiqué par les « soi-disant » allergies à l'iode : d'une part la quantité d'iode administrée est minime, d'autre part l'allergie évoquée est en réalité une réaction à des agents de contraste radiographique iodés, éventuellement à des protéines iodées notamment d'origine marine. Le traitement ne peut être délivré qu'après exclusion formelle de toute grossesse débutante.

Une réduction du volume thyroïdien de 30–40 % en quelques mois est habituelle et celle-ci arrive jusqu'à 50–60 % du volume initial après deux ans.

Parallèlement se réduisent les signes compressifs, ce qu'objective clairement l'amélioration de l'exploration fonctionnelle du débit inspiratoire et du volume trachéal en imagerie par résonance magnétique nucléaire. Si le goitre est compliqué d'hyperthyroïdie, l'éradication de l'hyperfonctionnement thyroïdien est constatée dès le troisième mois dans la moitié des cas. Des doses thérapeutiques complémentaires sont possibles. Fait particulier, l'utilisation préalable d'antithyroïdiens de synthèse pour réduire l'état thyrotoxique ne diminue pas l'efficacité du traitement radioisotopique sur le volume du goitre, sur la réduction de l'hyperthyroïdie, mais majore l'incidence des hypothyroïdies. Une hypothyroïdie est en effet constatée dans 15 à 20 % des cas après traitement radio-isotopique des goitres. Sa survenue est précoce, avec une prévalence maximale après deux ou trois ans, sans réelle aggravation complémentaire avec le temps. Les antécédents familiaux de thyropathie auto-immune, la présence de titres accrus d'anticorps antithyroïdiens, les traitements préalables par les antithyroïdiens de synthèse, les doses fractionnées répétées de radio-isotope majorent le risque iatrogène d'hypofonctionnement thyroïdien.

La tolérance du traitement est bonne. La survenue précoce de douleurs cervicales, l'apparition ou l'aggravation de signes thyrotoxiques dans les jours ou les semaines suivant l'application du traitement est possible, rapportées à une thyroïdite radique. Des cas d'hyperthyroïdie coïncidant avec l'apparition d'anticorps antirécepteur de TSH, et parfois de phénomènes oculaires oedémateux ont été rapportés, se constituant vers le troisième à sixième mois. Cette situation estimée à 4 -5 % des patients traités évoque une maladie de Basedow radio-induite, parfois transitoire, parfois prolongée nécessitant l'utilisation d'un antithyroïdien de synthèse. Aucune étude n'a fait état pour l'heure de la révélation secondaire d'un cancer thyroïdien méconnu ou radio-induit. L'utilisation de TSH recombinante,

susceptible de doubler le taux de fixation, d'homogénéiser le captage, d'améliorer l'efficacité thérapeutique et/ou de réduire la dose d'isotope délivrée, est apparue une option séduisante [33-35]. Cependant le risque de poussée précoce de goitrigénèse, de thyrotoxicose a conduit l'American Thyroid Association à déconseiller dans l'immédiat cette préparation thérapeutique. L'utilisation d'une TSH recombinante à libération modifiée d'action plus progressive a fait l'objet de premières évaluations encourageantes [36].

III- Autoimmunité thyroïdienne :

1- Définition et mécanisme :

L'auto-immunité antithyroïdienne constitue un désordre spécifique d'organe d'origine multifactorielle, qui partout dans le monde se révèle en constante augmentation. On pense qu'elle est provoquée par des facteurs environnementaux multiples qui déclenchent une réponse auto-immune chez des individus génétiquement prédisposés [1].

La compréhension du système immunitaire a nettement progressé grâce à l'apparition de la biologie moléculaire et de nouvelles techniques d'analyse très performantes. On admet aujourd'hui l'existence d'une auto-immunité physiologique ou naturelle qui produit des anticorps polyréactifs, surtout de type IgM, de concentrations et affinités faibles. Cette réponse immunitaire normale s'appuie sur la reconnaissance des molécules du soi à travers le système majeur d'histocompatibilité HLA (human leucocyte antigen) de classes I et II. Dans la réponse immune, les principaux types cellulaires mis en jeu sont : les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), les cellules effectrices ou lymphocytes B et T et les thyrocytes. Les CPA (macrophages, monocytes, cellules dendritiques) internalisent de façon non spécifique l'antigène circulant, puis le dégradent en peptides qui seront reconnus par les cellules T CD4⁺. Les coopérations cellulaires se font soit directement cellule à cellule, soit par l'intermédiaire des cytokines. Ce sont les molécules d'adhérence LFA1 (*lymphocyte function-associated antigen 1*) et ICAM1 (inter cellular adhesive molecule 1) qui consolident l'interaction des CPA et lymphocytes T. Les prolifération et différenciation clonale des cellules T sont déclenchées par un deuxième signal de costimulation (B7/CD28). En l'absence de ce signal, il y a ignorance de la cellule T. Les lymphocytes T activés se détachent de la

CPA et se multiplient en présence de cytokines. L'auto-immunisation est pérennisée par la faillite des systèmes de contrôle.

Les maladies auto-immunes par rupture de tolérance résultent de l'amplification du phénomène naturel. L'initiation du processus auto-immun reste énigmatique. Ces maladies induisent la formation d'anticorps de type IgG d'affinité et concentrations élevées. L'activité des lymphocytes B, pour stimuler la production des anticorps, requiert la participation des lymphocytes T helper. Dans l'immunité cellulaire, les différents mécanismes mis en jeu entraîneront à terme l'atrophie de la glande. Les lymphocytes cytotoxiques (CD8⁺) infiltreront les tissus cibles et vont créer une réaction inflammatoire avec production de cytokines (IL2, IL6, TNF, IFN gamma). L'intensité de l'infiltration lymphocytaire intrathyroïdienne est, en général, le reflet de l'activité du processus auto-immun. Les auto-anticorps peuvent détruire directement les tissus cibles par fragilisation des cellules et activation du complément. Les anticorps anti-thyroperoxydase jouent un rôle clé dans la cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante où les cellules NK (*natural killer*) vont tuer les cellules thyroïdiennes [37].

Le mécanisme d'apoptose (mort cellulaire programmée) Fas-Fas ligand est impliqué dans la régulation de la réponse immunitaire. Normalement le thyrocyte exprime le récepteur Fas. En cas de thyroïdite d'Hashimoto, il exprime aussi de manière aberrante son ligand Fas induisant ainsi une apoptose fratricide des cellules. Les lymphocytes résistent alors à l'apoptose en surexprimant une protéine anti-apoptotique Bcl 2 [38].

2-Epidémiologie :

Les thyroïdites auto-immunes sont très fréquentes sous leurs diverses formes. Les études épidémiologiques réalisées dans le monde ont montré, malgré l'hétérogénéité des critères de recrutements (régions géographiques, ethnie, facteurs environnementaux...), une nette recrudescence de ces affections. La thyroïdite chronique lymphocytaire représente la maladie auto-immune thyroïdienne la plus fréquente. Elle touche 0,5 à 4 % de la population générale [39].

3-Les facteurs prédisposant et déclenchant les thyroïdites auto-immunes :

Les dysfonctionnements thyroïdiens auto-immuns résultent d'une rupture de la tolérance Immunitaire vis-à-vis d'auto-antigènes thyroïdiens. Il existe physiologiquement des cellules Immunitaires auto-réactives, cependant de nombreux mécanismes régulateurs permettent de prévenir l'apparition d'une maladie auto-immune. Les dysendocrinies auto-immunes sont, en réalité, des maladies multifactorielles qui se développent lors de l'association d'un terrain génétique favorable et de stimulations environnementales. De nombreuses recherches ont permis d'identifier plusieurs facteurs prédisposant au développement des thyroïdites auto-immunes, même si l'évènement initiateur du dérèglement immunitaire reste inconnu à ce jour.

Les facteurs environnementaux comprennent :

- Les facteurs nutritionnels, Les polluants, les médicaments et les infections.
- Le stress, le tabac et le milieu socio-économique.
- Le tableau suivant (tableau 1) présente les facteurs environnementaux impliqués dans la genèse des maladies thyroïdienne auto-immunes.

Tableau 1 : Les facteurs impliqués dans le déclenchement de l'auto-immunité thyroïdienne.

Les facteurs environnementaux	Type
nutritionnels	-Iode,sélénium -Fer,zinc -La vitamine B12, vitamine D
polluants	Organochlorés, les pesticides Benzène, monoxyde de carbone.
drogues	Amiodarone, lithium, Interféron- α et γ TNF- α
irradiation	-
grossesse	-
infections	HVC, EBV, Yersinia enterocolitica
stress	-
style de vie	-Tabagisme -Obésité

a-Iode :

L'iode est sans doute le facteur le plus fréquemment incriminé dans l'apparition des maladies thyroïdiennes auto-immunes. L'apport quotidien d'au moins 150 ug/j est nécessaire pour la synthèse des hormones thyroïdiennes, alors qu'une surcharge iodée même légère peut être responsable du déclenchement de l'auto-immunité thyroïdienne. Ceci a été constaté lors de la supplémentation iodée dans les pays carencés en iode, la diminution de l'incidence des goitres était

associée à une forte prévalence des maladies auto-immunes thyroïdiennes surtout chez les femmes jeunes [40]. Des études faites dans le monde entier soulignent l'importance d'ajuster et de contrôler l'apport iodé avec des mesures préventives efficaces [41-42].

b-Sélénium:

Sélénium potentialise la synthèse des hormones thyroïdiennes et optimise la fonction de la glande thyroïde [43-44]. Une carence en sélénium est un facteur de risque de survenue de thyroidite auto-immune mais également un facteur prédisposant à la maladie coeliaque qui présente souvent une prévalence accrue chez les patients avec thyroidite auto-immune [45-46]. Bien que les mécanismes par lesquels le sélénium confère un effet sur la réduction du phénomène auto-immun thyroïdien n'est pas connu, des études récentes faites chez des souris a montré que les souris recevant le sélénium avaient réduit des titres d'anti-Tg et réduit l'infiltration lymphocytaire de la thyroïde par rapport aux souris non traitées [47].

c- Fer et oligo-éléments:

Le fer participe à des réactions enzymatiques nécessaires à la synthèse des hormones thyroïdiennes. La carence en fer et les autres oligo-éléments tels que le zinc, le sélénium, le cuivre est associée à l'apparition de goitre surtout chez les enfants [48].

d- vitamines :

Certaines vitamines, notamment la vitamine B12 et D, ont été impliqués dans le développement des thyroidites auto-immunes. L'anémie macrocytaire causée par la carence en vitamine B12, ainsi que la carence en vit D sont associées jusqu'à 40% à des maladies auto-immunes thyroïdienne et non thyroïdienne [49].

e-irradiation

Il existe certaines études qui ont montré que l'iode radioactif peut déclencher l'auto-immunité thyroïdienne chez des personnes prédisposées génétiquement. Alors que d'autres ont confirmé l'association entre l'irradiation externe et le phénomène auto-immun qui est dose dépendant [50].

f- La pollution :

Des études récentes faites dans les différentes régions du monde ont montré des résultats contradictoires concernant la relation entre l'exposition chronique aux polluants organiques, tels que les organochlorés, les pesticides le benzène, le monoxyde de carbone, et l'augmentation de la prévalence des auto- anticorps antithyroïdiens. [51-52]. Une enquête plus approfondie semble être nécessaire pour mieux éclaircir ces constats et définir le mécanisme impliqué.

g-Médicaments :

Plusieurs médicaments ont été incriminés dans l'induction de l'auto-immunité thyroïdienne [53]. L'amiodarone est responsable d'une surcharge iodée, utilisé dans le traitement des arythmies cardiaques, peut provoquer l'hypo ou l'hyperthyroïdie. Le lithium est un traitement largement utilisé en psychiatrie dans le traitement des troubles bipolaire peut être responsable d'une augmentation de l'incidence des thyroïdites auto-immunes chez les personnes prédisposées [54].

L'interféron alpha et gamma ainsi que la TNF-alpha induisent le processus auto-immun thyroïdien, d'où l'intérêt d'une surveillance régulière du bilan thyroïdien au cours et après l'arrêt des traitements sus-cités [55].

h-La grossesse

La grossesse est un état d'immunosuppression qui ne doit pas être considéré comme un facteur de risque de maladies auto-immunes, il est généralement observé une baisse des taux des anticorps anti TPO chez les femmes enceintes.

Cependant en post partum on constate l'augmentation de l'incidence des thyroïdites auto-immunes et ceci peut être en relation avec le microchimérisme [56].

i- Les infections :

Les infections virales, bactérienne et parasitaires ont été impliquées dans le déclenchement de l'auto-immunité et en particulier l'auto-immunité thyroïdienne, essentiellement par le mimétisme moléculaire qui est un mécanisme par lequel l'antigène microbien pourrait enflammer l'auto-immunité chez les personnes prédisposées génétiquement en raison de sa similarité structurale à un auto-antigène de l'hôte [57]. Malgré l'absence des études épidémiologiques prospectives, certains agents infectieux sont incriminés dans le déclenchement de l'auto-immunité thyroïdienne, on cite le virus de l'hépatite virale c, le virus d'Epstein-Barr, Yersinia enterocolitica [58]

j-Le stress :

Le mécanisme par lequel le stress déclenche l'auto-immunité thyroïdienne n'est pas entièrement élucidé. Mais il est admis que le stress est un immunomodulateur qui agit sur le système nerveux et endocrinien pour induire une auto-immunité chez les personnes prédisposées. D'ailleurs le lien observé entre le stress et la maladie de basedow est le meilleur exemple [59-60].

k-Le tabagisme :

La fumée du tabac contient plusieurs substances goitrigènes. Les résultats des études faites pour étudier la relation entre le tabagisme et l'auto-immunité thyroïdienne étaient contradictoires [61]. Cependant le tabagisme favorise l'apparition de l'ophtalmopathie chez les patients atteints de maladie de basedow et augmente l'incidence de rechute après traitement par l'iode radioactif [62].

I- L'obésité :

Il ya un grand débat sur le lien entre l'obésité et les thyroïdites auto-immunes. Des études ont démontré que l'obésité augmente la prévalence des maladies auto-immunes thyroïdienne, mais ces résultats nécessitent une confirmation par des travaux faits sur des populations plus larges [63].

4- Les auto anticorps antithyroïdiens :

a- Les anticorps antithyroperoxydase (anticorps anti-TPO) :

La thyroïde peroxydase (TPO) représente une des cibles principales des autoantigènes concernant les maladies auto-immunes de la thyroïde. Cette glycoprotéine membranaire intrinsèque est limitée au pôle apical de la membrane cellulaire des cellules épithéliales folliculaires et est constituée de deux sous-unités identiques de masse moléculaire d'environ 100 kDa. L'hémoprotéine TPO joue un rôle clé dans la biosynthèse des hormones thyroïdiennes en catalysant l'iodation des résidus thyrosyl de la thyroglobuline et le couplage des résidus iodothyrosyl pour former les précurseurs des hormones T4 et T3.

La prévalence des anticorps anti-TPO est de l'ordre de 95% pour la thyroïdite de Hashimoto, 70% dans le cas de la maladie de Basedow. Les anticorps anti-TPO sont présents à titre faible chez environ 10% de la population générale adulte [64].

b-Les anticorps anti-thyroglobuline (anticorps antiTg) :

La thyroglobuline (Tg) est une glycoprotéine de haut poids moléculaire (660 kDa) qui est constituée de deux structures identiques. Elle joue un rôle clé dans la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. A peu près 75% du contenu total de protéine dans le follicule thyroïdien se compose de Tg.

La prévalence des anticorps anti-thyroglobuline lors des maladies auto-immunes est très inférieure à celle des anticorps anti-TPO [58-65] : de l'ordre de 25

à 40% dans la maladie de Basedow, 40 à 75% dans les thyroïdites. Les valeurs de référence dépendent de la technique de dosage utilisée ; elles sont en général inférieures à 60 kU/L.

Il existe deux types d'indications de dosage des anticorps anti-Tg :

- la validation d'un dosage de thyroglobuline, puisque les anticorps anti-Tg interfèrent avec le dosage de Tg [65]. Plus récemment certains auteurs [66] rapportent que ces anticorps anti-Tg pourraient même être utilisés comme « substituts » de l'antigène thyroglobuline pour suivre les patients atteints de cancers différenciés de la thyroïde.
- dans le cas de maladies auto-immunes avec anticorps anti-TPO négatifs [67].
- enfin l'étude des épitopes reconnus par ces anticorps anti-Tg montre qu'ils seraient différents chez les sujets encore euthyroïdiens et chez les sujets malades cliniquement, ce qui n'est pas le cas pour les anticorps anti-TPO.

c - Les anticorps anti-récepteurs de TSH (anticorps anti R-TSH) :

Ce sont surtout des IgG1. Contrairement aux anticorps anti-TPO et anti-Tg, les anticorps anti R-TSH sont pathogènes, capables d'activer ou de bloquer les actions du récepteur à la TSH. Il existe plusieurs méthodes de détection des anticorps anti R-TSH : soit des méthodes de type quantitatif « radiorécepteur », soit des méthodes biologiques.

La prévalence des anticorps anti R-TSH est de l'ordre de 60 à 90% dans le cadre du diagnostic de la maladie de Basedow [58]. Les anticorps sont hétérogènes dans les sérums de patients atteints de cette pathologie et contiennent souvent les deux activités bloquante et stimulante. Le titre de ces anticorps reflèterait plutôt l'intensité ou la durée des réactions inflammatoires intra-thyroïdiennes auto-

immunes [68]. Associé à un indicateur tel que le volume du goitre, le taux d'anticorps anti R TSH peut permettre d'évaluer un fort risque ou un faible risque de rechute dans les 5 années suivant un traitement 12 à 24 mois par antithyroïdiens de synthèse [69]. Chez la femme enceinte, ils sont d'une importance capitale dans le cas :

- d'une patiente euthyroïdienne après traitement radical (chirurgie ou iode radioactif) pour maladie de Basedow avant la grossesse,
- ou bien d'une patiente ayant un traitement en cours par antithyroïdiens de synthèse.

Les anticorps seront dosés respectivement au premier et au troisième trimestre de grossesse [70]. Le but de cette surveillance est de prévenir le risque d'hyper ou d'hypothyroïdie néonatale du fait du passage de ces anticorps à travers la barrière placentaire. Il sera intéressant de faire la distinction « bloquants » ou « stimulants » pour ces anticorps anti R-TSH.

d - Les anticorps anti-transporteur de l'iode (anticorps anti-NIS) :

Ils apparaîtraient plus fréquemment dans la maladie de Basedow que dans la maladie de Hashimoto. Ils n'ont pas de valeur en clinique [71].

e - Autres autoanticorps antithyroïdiens :

Les autoanticorps anti-T3 et anti-T4 sont responsables d'artéfacts dans les dosages des hormones T4 et T3. Leur prévalence est variable suivant les études. Ceci est dû à leur méconnaissance dans certains systèmes de dosage [72].

5-classification des maladies thyroïdiennes auto-immunes (MTAI)

Elles ont en commun la présence d'un infiltrat lympho-plasmocytaire diffus ou organisé en follicules lymphoïdes, la présence d'un fort taux d'anticorps antithyroïdiens circulants et leur survenue sur un terrain génétique prédisposé. Il existe

par contre une variabilité très importante de ces diverses MTAI dans leur expression clinique et biologique.

(La thyroïdite sub-aiguë de De Quervain est exclue car elle correspond à un infiltrat lymphoplasmocytaire transitoire, avec ou non la présence d'auto-anticorps).

a. Les thyroïdites lymphocytaires chroniques :

Les thyroïdites lymphocytaires chroniques sont les plus fréquentes des MTAI, avec un sexe ratio de 4 à 5 et une prévalence de 10 à 15% (3% chez les hommes) allant jusqu'à 33% chez les femmes de plus de 70 ans [72]. On distingue :

Ø La thyroïdite de Hashimoto avec un goitre de volume variable, ferme, c'est la première cause de goitre non endémique. La prédominance féminine est nette avec 10 femmes pour 1 homme touché. Elle a été décrite initialement par Hashimoto en 1912 avec des caractéristiques d'infiltration lymphocytaire, d'atrophie des cellules folliculaires et de fibrose. En effet, la glande est infiltrée de lymphocytes (T surtout, et CD8 plus que CD4 ou CD3) disposés en nappe ou en follicules, il existe une fibrose associée d'intensité variable. La fonction thyroïdienne est longtemps normale puis évolue vers l'hypothyroïdie et le goitre vers l'atrophie. Il peut exister dans de rares cas une association aux lymphomes de type MALT.

Les anticorps présents sont les anti-TPO dans 90% des cas, les anti-thyroglobulines avec une fréquence moindre et plus rarement les anticorps anti R-TSH. Ces anticorps sont des immunoglobulines G (IgG) fixant le complément.

Les terrains génétiques prédisposés portent la molécule HLA-DR5 du complexe majeur d'histocompatibilité. D'un point de vue physiopathologique, les lymphocytes T agissent comme des cellules effectrices pour la destruction des

cellules épithéliales thyroïdiennes, c'est la cytotoxicité médiée par les lymphocytes T CD8 [73].

La destruction cellulaire fait intervenir le récepteur Fas, et son ligand Fas-I, qui sont responsables de l'apoptose cellulaire retrouvée au niveau des thyrocytes et qui conduira vers l'hypothyroïdie. L'induction de l'expression de ce récepteur Fas se fait par l'Interleukine 1p qui serait sécrétée par les macrophages infiltrants ou des cellules endothéliales activées [74], d'autres cytokines sont également impliquées comme l'interféron γ et les cytokines de l'inflammation. La pathogénie initiale n'est pas bien connue mais deux hypothèses sont retenues pour l'induction de la réaction auto-immune: un échec d'élimination des cellules T auto-réactives avec les antigènes du soi pendant l'ontogenèse centrale et périphérique et/ou une réaction anormale des cellules T à des auto-antigènes par leur similitude à des organismes pathogéniques infectieux (imitation moléculaire) [75].

Ø La thyroïdite lymphocytaire des adolescents : évoluant vers une hypothyroïdie dans un tiers des cas, qui est en fait une variante de la Thyroïdite de Hashimoto, avec présence d' anti-TPO à titre très élevé.

Ø La thyroïdite atrophique ou myxoedème primitif qui est une forme destructrice/atrophiante.

On retrouve une glande infiltrée diffusément de lymphocytes et une fibrose importante. L'évolution est très lente vers l'hypothyroïdie qui est alors souvent profonde lors du diagnostic.

b-Les thyroïdites biphasiques regroupent deux entités:

Ø *La thyroïdite silencieuse* ou indolore qui, comme la thyroïdite subaiguë de De Quervain, est une inflammation transitoire de la thyroïde mais totalement indolore et évoluant après une phase transitoire d'hyperthyroïdie suivie d'une phase

également transitoire d'hypothyroïdie, vers l'euthyroïdie. On retrouve dans le sang circulant des anticorps anti-TPO.

Ø La thyroïdite du post-partum qui débute avec une phase d'hyperthyroïdie vers le 2ème-3ème mois du post-partum suivie d'une hypothyroïdie au 6ème-8ème mois et retour généralement vers l'euthyroïdie; il existe souvent une récurrence à chaque grossesse.

Elle a une prévalence de 4 à 8% des grossesses et pourrait être détectée par la recherche des anticorps anti-TPO avant la grossesse. Le taux de ces anticorps chute souvent pendant la grossesse puis augmente en post-partum avec l'exacerbation de la fonction immunitaire après la période d'immuno-suppression qui est la grossesse.

Les anticorps anti-TPO sont présents chez presque tous les patients présentant une Thyroïdite d'Hashimoto (90%), ces mêmes anticorps peuvent être présents à des degrés variables également chez des sujets sans pathologie thyroïdienne auto-immune ou chez des sujets normaux. Le taux d'anticorps anti-TPO est souvent retrouvé plus élevé chez les patients hypothyroïdiens, mais il n'est pas corrélé au statut de fonctionnement thyroïdien. Par contre, il existe une bonne corrélation avec le degré d'infiltration lymphocytaire de la glande thyroïde. Il est clairement établi que les anticorps anti-TPO sont un marqueur sûr de présence d'une pathologie thyroïdienne auto-immune mais leur rôle comme facteur étiologique n'est pas démontré [76].

c-La Maladie de Basedow :

La Maladie de Basedow est la cause de 60 à 70% des hyperthyroïdies (les autres sont dues à des hyperthyroïdies communes ou des adénomes toxiques) et survient préférentiellement chez les femmes dans la troisième ou quatrième décennie. Décrite initialement par C.H. Parry en 1786 puis J. Graves à Dublin en 1835 et C.A. von Basedow en Allemagne en 1840, elle survient préférentiellement sur des terrains génétiques prédisposés (HLA-B8 et -DR3 chez les Caucasiens, HLA-BW35 chez les Japonais, HLA-BW46 chez les Chinois) et peut être associée à d'autres désordres auto-immunitaires de type diabète, insuffisance surrénalienne, lupus, purpura thrombopénique idiopathique. Elle est caractérisée par la présence d'anticorps anti-récepteur de la TSH (anti R-TSH) qui en sont spécifiques, découverts il y a 40 ans environ. La cause initiale de la maladie de Basedow n'est pas connue, on attribue parfois un déclenchement de la maladie aux suites d'un choc affectif ou émotionnel, un rôle viral n'a pas été clairement établi mais pourrait aussi être en cause.

Il s'agit sur le plan physiopathologique d'une hyper fonctionnalité par stimulation des récepteurs de la TSH (R-TSH) thyroïdiens par auto-anticorps spécifiques avec activation de l'adénylate cyclase membranaire, conduisant à la croissance de la glande et à une hypersécrétion hormonale. On distingue en fait dans les anticorps anti-Rp de TSH des anticorps stimulants -ce sont des analogues de la TSH retrouvés chez 95% des porteurs de Maladie de Basedow [77]- (Thyroid Stimulating Immunoglobulin-TSI ou Thyroid Stimulating Antibody-TSAb) et des anticorps inhibiteurs (Thyroid Inhibitor Antibody-TIA ou Thyroid Blocking Antibody-TBAb) empêchant la liaison de la TSH ou des TSAb au Rp de

la TSH, ce sont tous des IgG de sous-classe Ig G1 fixant le complément. Le site de liaison des anticorps est très proche du Rp de la TSH mais en serait distinct [77]. Les anticorps stimulent la synthèse du symporteur Na/I expliquant

l'augmentation de la captation d'iode, stimulent l'adenylate cyclase thyroïdienne ainsi que certaines phospholipases A2 thyroïdiennes et ainsi augmentent la synthèse des prostaglandines contribuant à la croissance thyroïdienne [78]. Il peut y avoir également la présence d'anticorps anti-TPO (IgG fixant le complément également) dans près de 70% des cas et d'anti-NIS associés.

La présence d'un fort taux de TSAb est un facteur prédictif important de rechute après traitement médicamenteux mais n'est pas proportionnel à l'intensité de l'hyperthyroïdie ni à l'importance du goitre. Pour les TBAb, leur présence majoritaire est la cause du passage d'hyper à hypothyroïdie, ces mêmes anticorps sont retrouvés avec leur activité bloquante lors de thyroïdite auto-immune avec hypothyroïdie première, ils peuvent entraîner lors de la grossesse une hypothyroïdie transitoire néo-natale.

En général on trouve une co-existence des deux types d'anticorps et c'est la prédominance de l'un ou l'autre qui entraîne les conséquences cliniques [76].

Les anticorps anti-Rp de la TSH sont retrouvés dans 80 à 100% des cas. Histologiquement, on retrouve une hypertrophie et une hyperplasie épithéliale diffuse avec augmentation du nombre des vésicules thyroïdiennes à lumière étroite traduisant l'hyperactivité; il existe un infiltrat lymphocytaire inégal avec des cellules disséminées qui sont le plus souvent des lymphocytes T (CD3 et CD4-helper- plus que CD8-cytotoxique-) et des centres germinatifs (à centre clair) occupés par des lymphocytes B mais qui sont moins importants que dans les autres thyroïdites auto-immunes (Thyroïdite de Hashimoto notamment).

La taille des thyrocytes est corrélée à l'intensité de l'infiltrat lymphocytaire suggérant une stimulation de ces cellules par les cellules lymphocytaires locales sécrétant les anticorps anti-récepteurs de la TSH [78].

Des études immunologiques ont pu mettre en évidence certaines particularités immunologiques lors de la Maladie de Basedow expliquant partiellement la pathogénie:

-les lymphocytes B extraits de tissu thyroïdien au cours de la maladie de Basedow sécrètent spontanément in vitro des auto-anticorps, ceci signant le fait que ces cellules sont à un stade d'activation[79], ainsi la thyroïde est donc un site primordial de production des anticorps, ceci est confirmé par la baisse du taux des anticorps après thyroïdectomie, traitement par anti-thyroïdiens de synthèse ou traitement par iode [78].

IV-Goitre, auto-immunité et apport iodé :

1. Goitre et statut iodé :

L'iode est un oligo-élément indispensable au bon fonctionnement de l'organisme et particulièrement la glande thyroïde, il est apporté par l'alimentation et entre dans la composition des hormones thyroïdiennes indispensables à la croissance de tous nos tissus, en particulier le cerveau.

L'endémie goitreuse correspond à de larges zones géographiques où les besoins en iode ne sont pas couverts par l'alimentation. La carence en iode résulte de la pauvreté des sols en iode, entraînant sa faible concentration dans les produits alimentaires et donc des apports insuffisants (tableau 2). Il s'agit de zones montagneuses, zones pauvres en iode alimentaire, la fonte des glaciers ayant entraîné l'iode du sol sous-jacent; mais aussi des fonds des vallées montagneuses, tenant à la pauvreté des sols et à l'absence d'échanges alimentaires; et de zones non montagneuses, où il y a peu ou pas d'échanges alimentaires. L'état est aggravé par la consommation d'aliments goitrigènes (choux, navet, millet, manioc).

La distribution de la prévalence du goitre est fortement influencée par l'âge et le sexe. La population vulnérable est représentée par les enfants en période de croissance, les filles (puberté) et les femmes jeunes. Le sex ratio est de 4 filles / 1 garçon.

L'iode est principalement apporté par les aliments d'origine marine : les poissons (25 à 75 µg/100 g), les crustacés et les mollusques (40 à 320 µg/100 g), les algues (20 à 50 µg/100 g). L'alimentation apporte en moyenne 70 à 80 µg par jour d'iode. On parle de carence iodée sévère lorsque les apports quotidiens sont inférieurs à 25 µg, modérée entre 25 et 50 µg, faible entre 50 et 150 µg [80]

Tableau 2 : Apports journaliers en iode recommandés par l'OMS

Enfant 0-12 mois	50 µg
Enfant 1-6 ans	90 µg
Enfant 7-12 ans	120 µg
Adolescent et adulte	150 µg
Femme enceinte et allaitante	200 µg

2-Supplémentation iodée et auto-immunité thyroïdienne :

L'iode est le facteur le plus incriminé dans le développement de l'auto-immunité thyroïdienne [40]. Plusieurs études épidémiologiques faites dans les zones carencées en iode (argentine, Zaïre, Grec....) ont confirmé le rôle de l'iode dans l'induction de l'auto-immunité thyroïdienne qui est dose dépendant [81]. Il a été constaté que l'apport iodé dans les régions de carence iodée était lié de façon significative à l'augmentation du taux des anticorps antithyroïdiens , alors que l'arrêt de cette supplémentation a permis la diminution du titre des anticorps antithyroïdiens, la normalisation de la fonction thyroïdienne (si hyperthyroïdie constatée après l'administration de l'iode) ainsi que sur le plan histologique une diminution de l'infiltrat lymphocytaire thyroïdien(Figure1)[82].

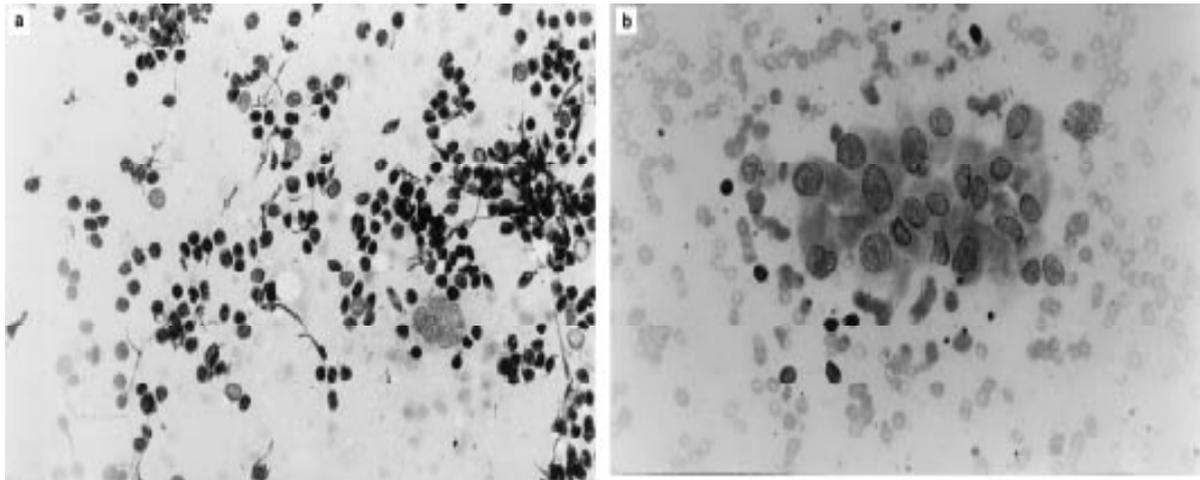


Figure 3 [82] : a) image microscopique du tissu thyroïdien d'un patient supplémenté en iode. b) image microscopique montrant la diminution de l'infiltrat lymphocytaire après retrait de l'iode.

D'ailleurs le changement soudain en apport d'iode a un rôle primordial dans le déclenchement de l'auto-immunité thyroïdienne beaucoup plus important que l'exposition prolongée à un apport excessif mais constant. Ce qui peut expliquer l'effet néfaste de la prophylaxie dans les pays d'endémie.

L'alimentation riche en iode induit la nécrose des cellules thyroïdiennes ce qui déclenche l'auto-immunité, ou agit directement le système immunitaire en stimulant les lymphocytes qui deviennent plus nombreuse et sécrètent de quantités importantes des immunoglobulines dirigées contre les composantes du tissu thyroïdien [83].

PARTIE PRATIQUE

Les goitres et les thyroïdites auto-immunes sont les affections endocriniennes les plus fréquentes surtout chez les femmes. Dans notre pratique courante, nous avons remarqué une fréquence élevée de thyroïdites auto-immunes sur les goitres simples et nodulaires chez les patients provenant de Fès et ses régions, tout en sachant que cette ville est proche des zones d'endémie goitreuses. Question: Y a-t-il une corrélation entre fréquence des thyroïdites sur goitre et la région de Fès?

Objectifs de l'étude :

▼ L'objectif principal :

Déterminer le statut immunologique des goitres venant en consultation et la prévalence des thyroïdites auto-immunes, y compris la maladie de basedow, dans les goitres simples et multi-nodulaires.

▼ Les objectifs secondaires sont :

- Répartition de l'auto-immunité thyroïdienne entre goitre simples et multi nodulaire.
- Définir les autres manifestations auto-immunes associées aux thyroïdites et leur fréquence.
- Définir le statut fonctionnel des thyroïdites (euthyroidie -hyperthyroïdie ou hypothyroïdie).
- Chercher s'il existe une relation entre Thyroidite, zone d'endémie goitreuse et la région de Fès.

MATERIELS ET METHODES

1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective, intéressant les patients consultants au centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès pour goitre et chez qui un dosage des anticorps antithyroïdiens a été effectué.

Les critères d'inclusion : Patients présentant des goitres simples et GMHN chez qui un dosage des anticorps antithyroïdiens a été fait ou une thyroïdite a été découverte sur l'examen anatomopathologique d'une pièce de thyroïdectomie.

Les critères d'exclusion : les patients ne présentant pas de goitre.

2-Modalités du recueil des données :

Le recueil des données a été fait grâce à un questionnaire rempli par un médecin aux patients consultants ou hospitalisés au service d'endocrinologie au CHU Hassan II de Fès.

3-Variables étudiées :

Chez tous les participants, nous avons recueillis les variables suivantes :

- sociodémographiques : l'âge, le sexe, l'origine géographique (petite enfance).
- cliniques : caractéristiques du goitre, signes cliniques de dysthyroïdie, signes cliniques associés.
- biologique : le taux de la TsH, les hormones périphériques et les anticorps antithyroïdiens (anti-TPO, anti TG, anti R- TsH).
- Traitement : surveillance, chirurgie, traitement médical par antithyroïdiens de synthèse ou irradiation.

4-Traitement des données :

Les données ont été saisies sur Excel et analysées par la version 20 du logiciel SPSS.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et écart type, et les variables qualitatives en effectifs et pourcentages.

RESULTATS

1-Description de la population :

A-L'âge :

Notre étude a concerné 262 patients consultant au service d'endocrinologie du CHU-Fès pour goitre. Les extrêmes d'âge des patients oscillant entre 15 à 80 avec une moyenne d'âge de 43.7 ans +/-14.

b- Le sexe :

Les femmes présentaient 87 % de la population étudiée, par rapport à 13% des hommes avec un sexe ratio de 6,7.

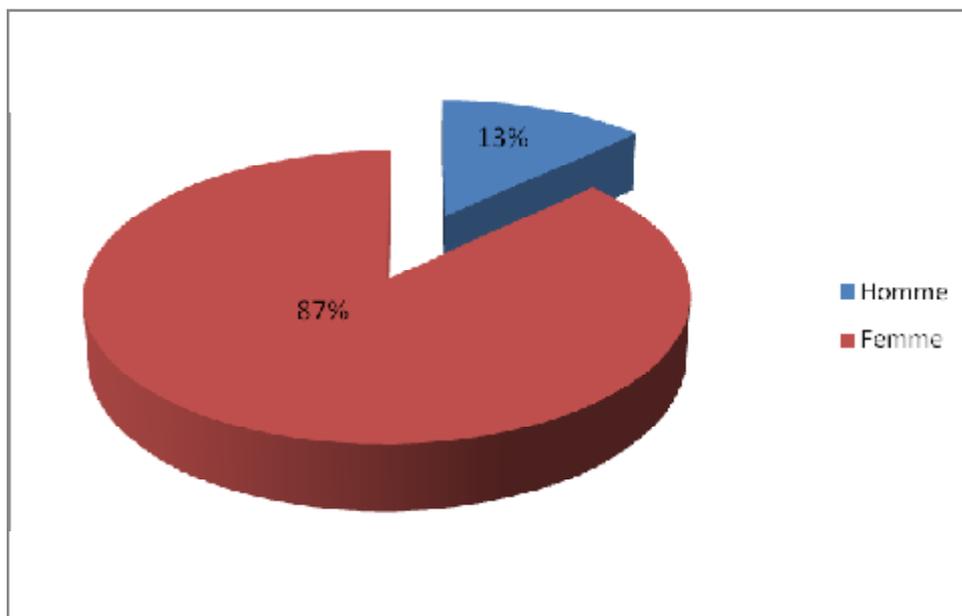


Figure n° 4: Répartition des patients selon le sexe

c-L'origine :

- Plus que la moitié des consultants 61.1% ont été originaires ou ont passé leur petite enfance dans des zones d'endémie goitreuse. 22.9% d'origine non endémique et 16 % d'origine indéterminée.

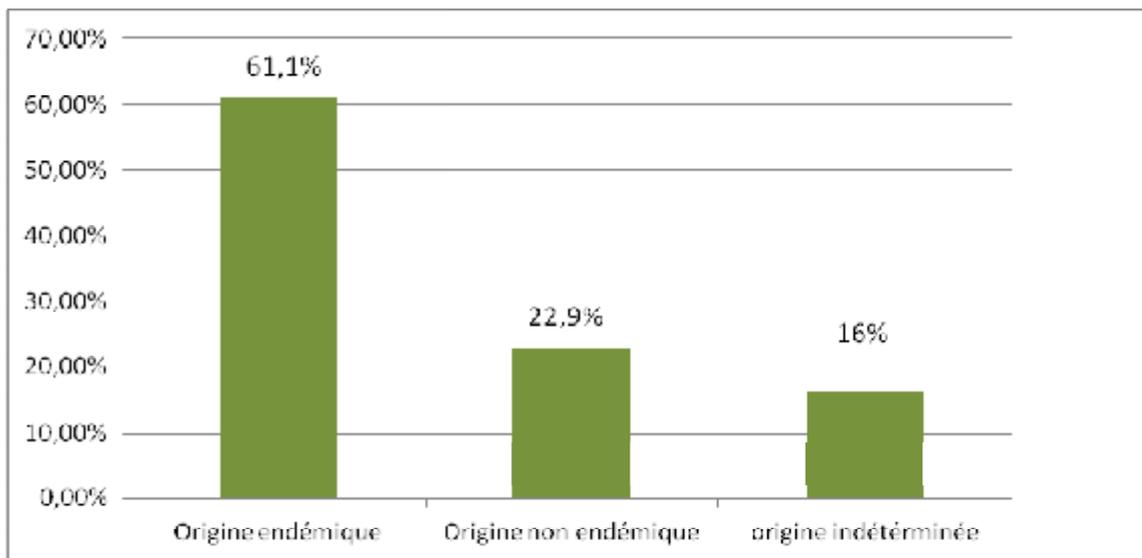


Figure n° 5: Répartition des patients selon l'origine

2- Les données cliniques et paracliniques :

Parmi 262 patients consultant pour goitre, 76.3% avaient présenté des goitres nodulaires, alors que seulement 23.7% avait un goitre simple.

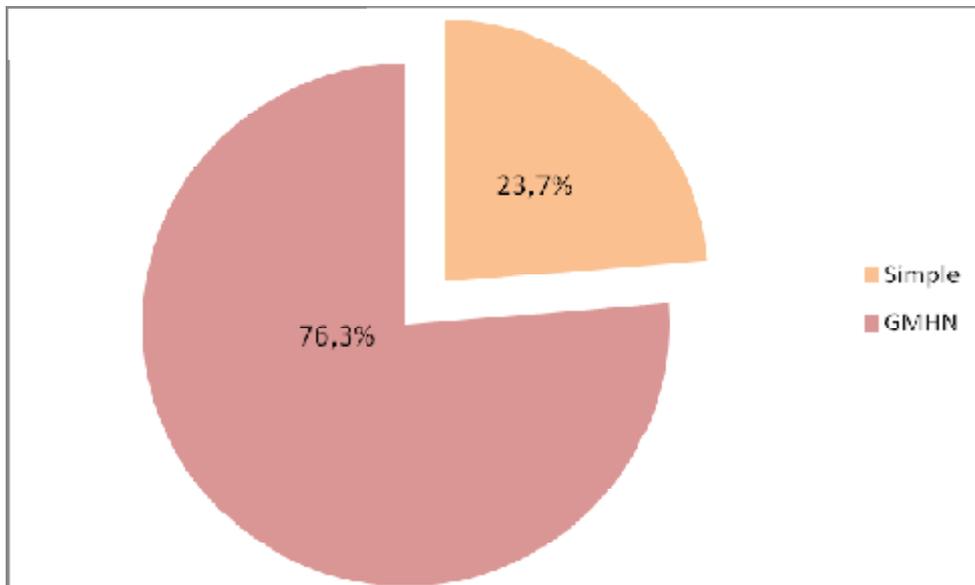


Figure n° 6: Répartition des goitres en simples et nodulaires

Presque la moitié des patients consultant pour goitre ont présenté une thyroïdite auto-immune associée (129 patients soit 49.2%).

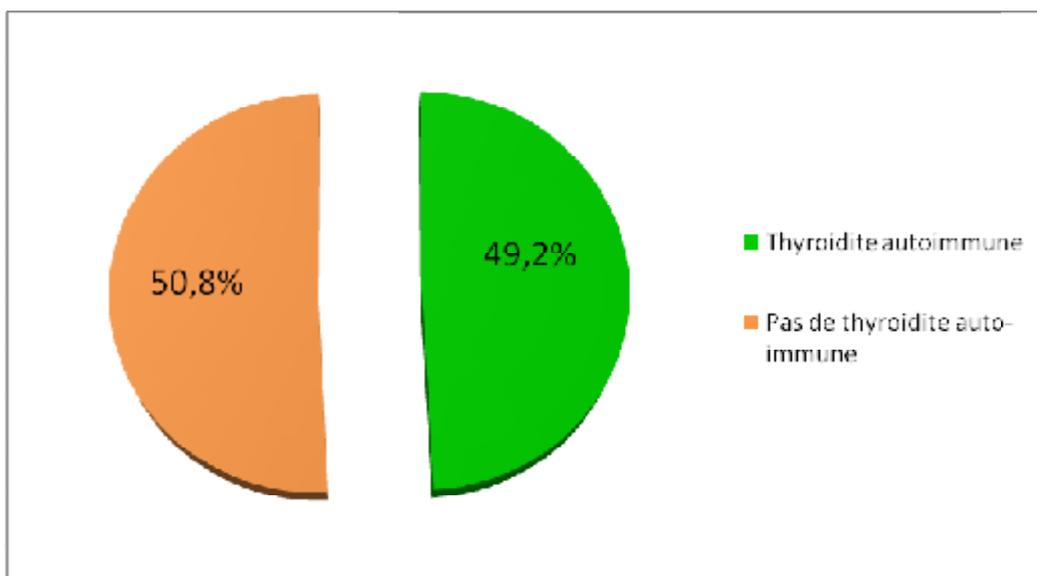


Figure n° 7: Le taux des thyroïdites auto-immunes

On a cherché chez la population étudiée les autres pathologies auto-immunes associées à la thyroïdite auto-immune, on les a noté seulement dans 5.4% des cas.

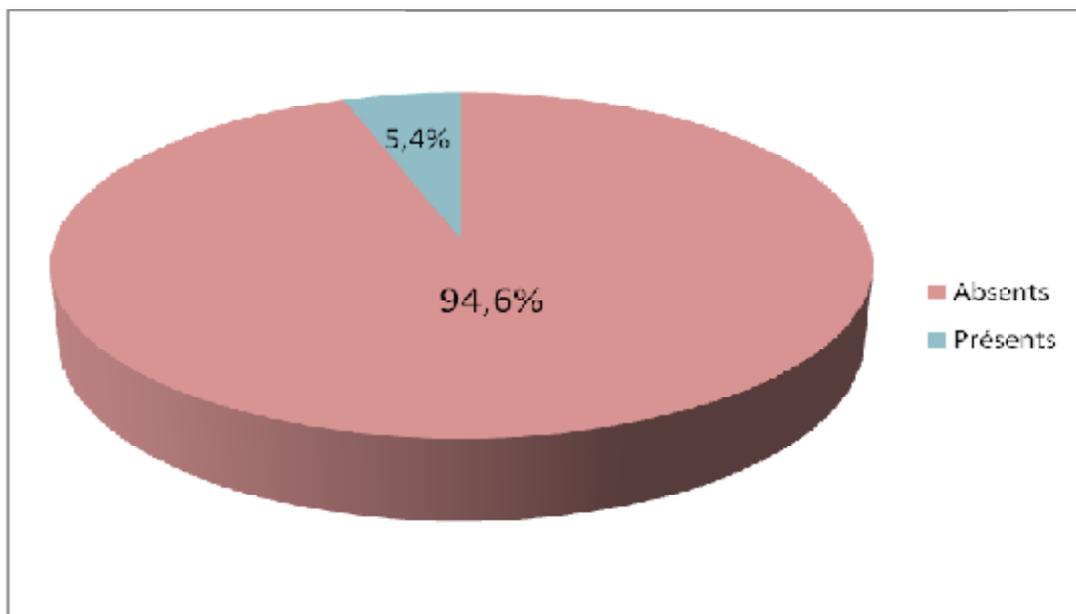


Figure n° 8: La répartition des patients en fonction de la présence ou non des pathologies auto-immunes associées

- Chez les 129 patients présentant les thyroïdites auto-immunes : 64.8% avait des anticorps anti TPO positifs, les anticorps anti thyroglobulines étaient présents dans 28.8% des cas, et les anti récepteurs TsH dans 35.8% des cas.

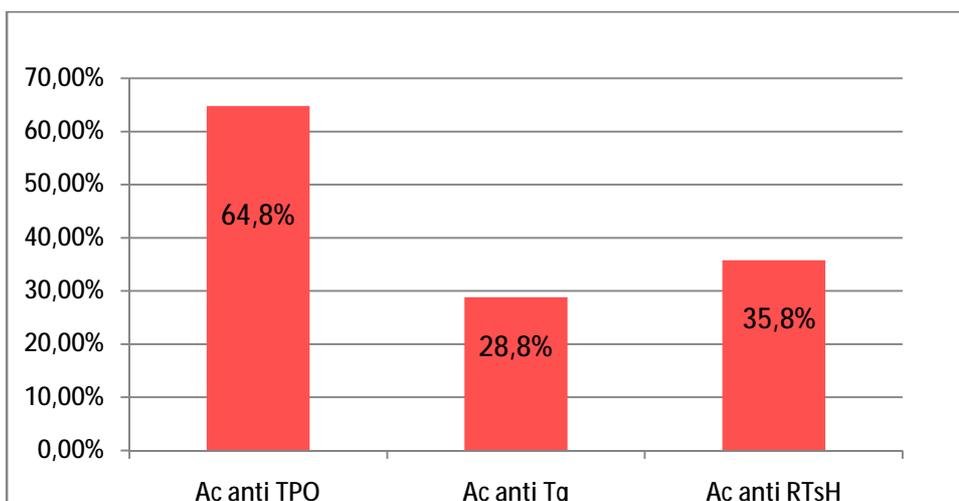


Figure n° 9: La répartition des Ac antithyroïdiens dans les thyroïdites

Pour le profil fonctionnel thyroïdien : 55.3% des patients étaient en hyperthyroïdie, 9.2% ont présenté une hypothyroïdie , alors que 35.5% étaient en euthyroidie.

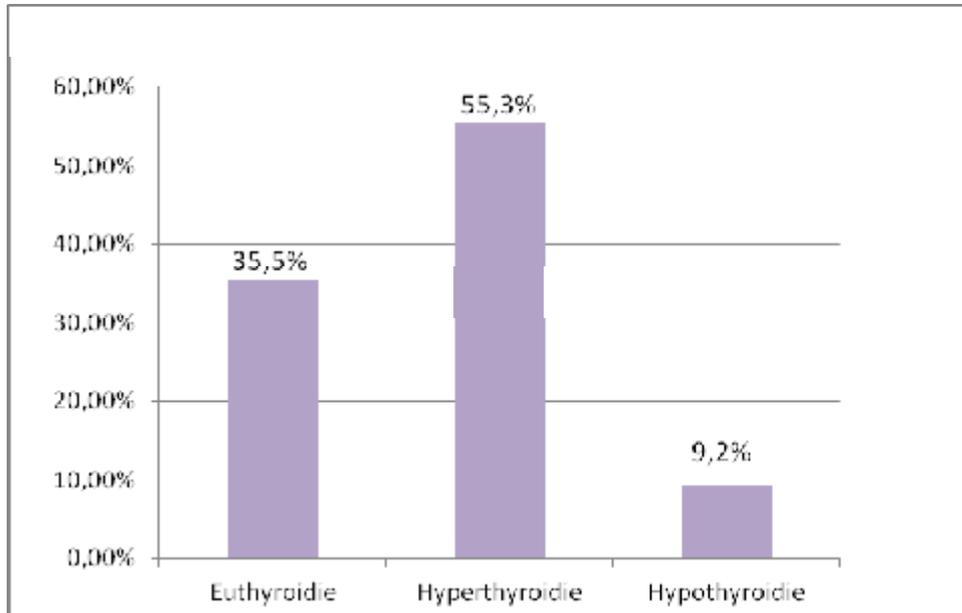


Figure n° 10: Le profil fonctionnel thyroïdien chez la population étudiée

On a constaté que la fréquence des thyroïdites auto-immunes dans les goitres multihétéronodulaires était plus augmentée que celle observée dans les goitres simples.

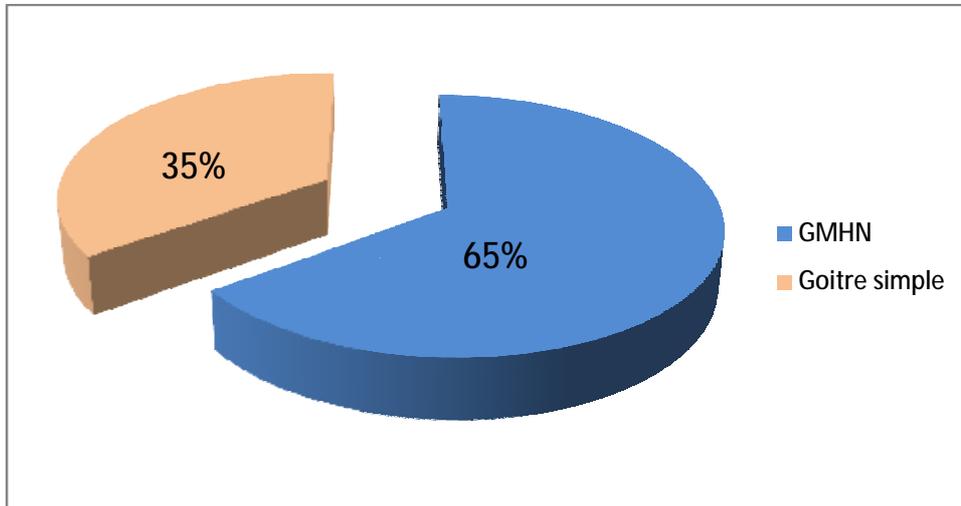


Figure n° 11: La répartition des thyroïdites auto-immunes au niveau des goitres nodulaires et simples.

– L'attitude thérapeutique a changé en fonction des tableaux cliniques et biologiques :

- ü la surveillance clinique -biologique et échographique dans 20.2% des cas,
- ü Antithyroïdiens de synthèse dans 36.3% des cas
- ü L-thyroxine dans 16.4% des cas.
- ü thyroïdectomie totale chez 25.6% des patients.
- ü Irrathérapie chez 4 patients

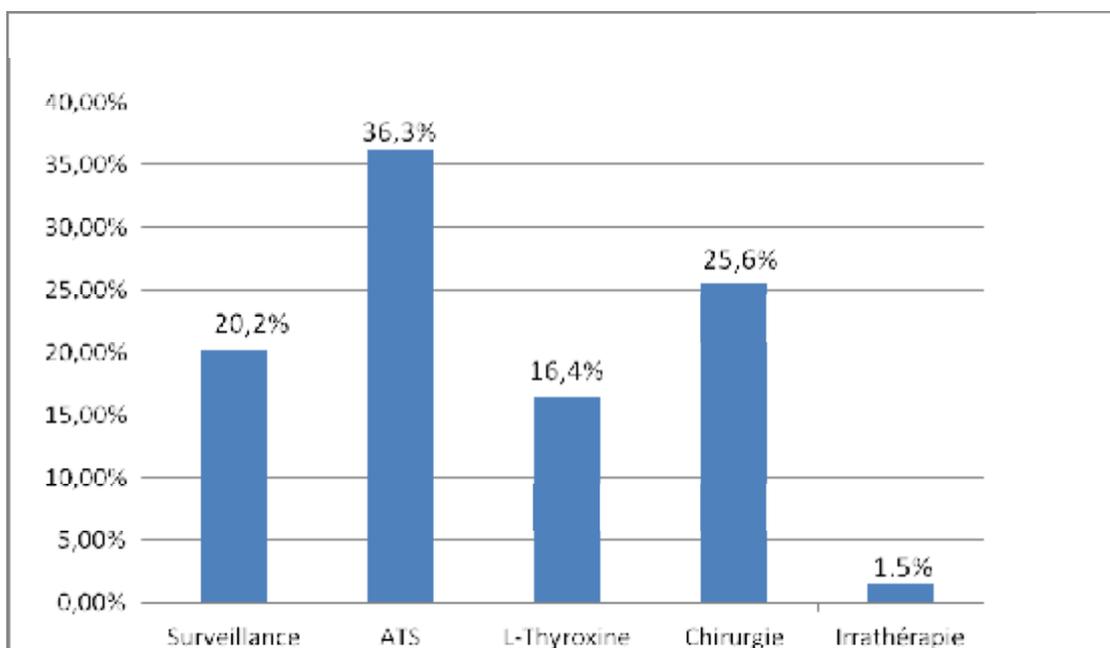


Figure n° 12: Répartition des patients selon l'attitude thérapeutique

3-Comparaison des 2 groupes : patients présentant goitre associé à une thyroidite auto-immunes et patients présentant un goitre isolé :

a- Lien des thyroidites avec l'origine géographique (zone de carence iodée ou non) :

On a constaté un taux plus faible de thyroidite auto-immune dans le groupe de patients issus d'une zone d'endémie de carence iodée .Mais la relation entre ces deux paramètres n'était pas significatif.

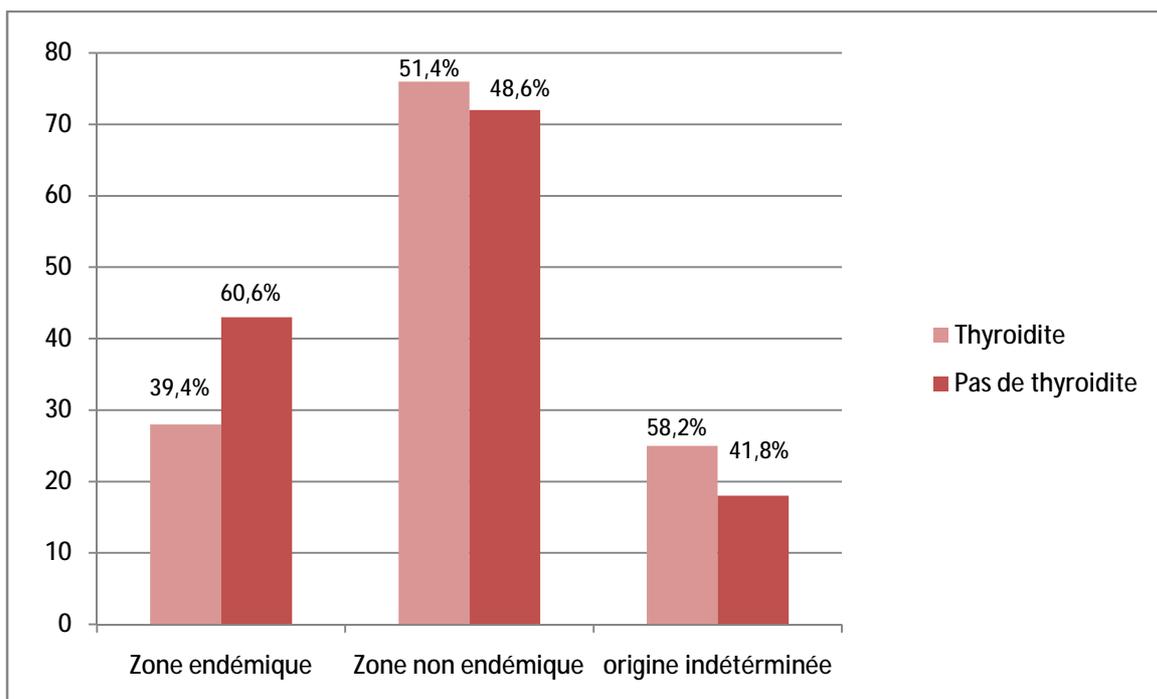


Figure n°13 : Répartition des 2 groupes patients selon l'origine.

b- Lien des thyroïdites avec le sexe dans les deux groupes :

On n'a pas trouvé de relation significative entre le sexe des patients et le taux des thyroïdites auto-immunes.

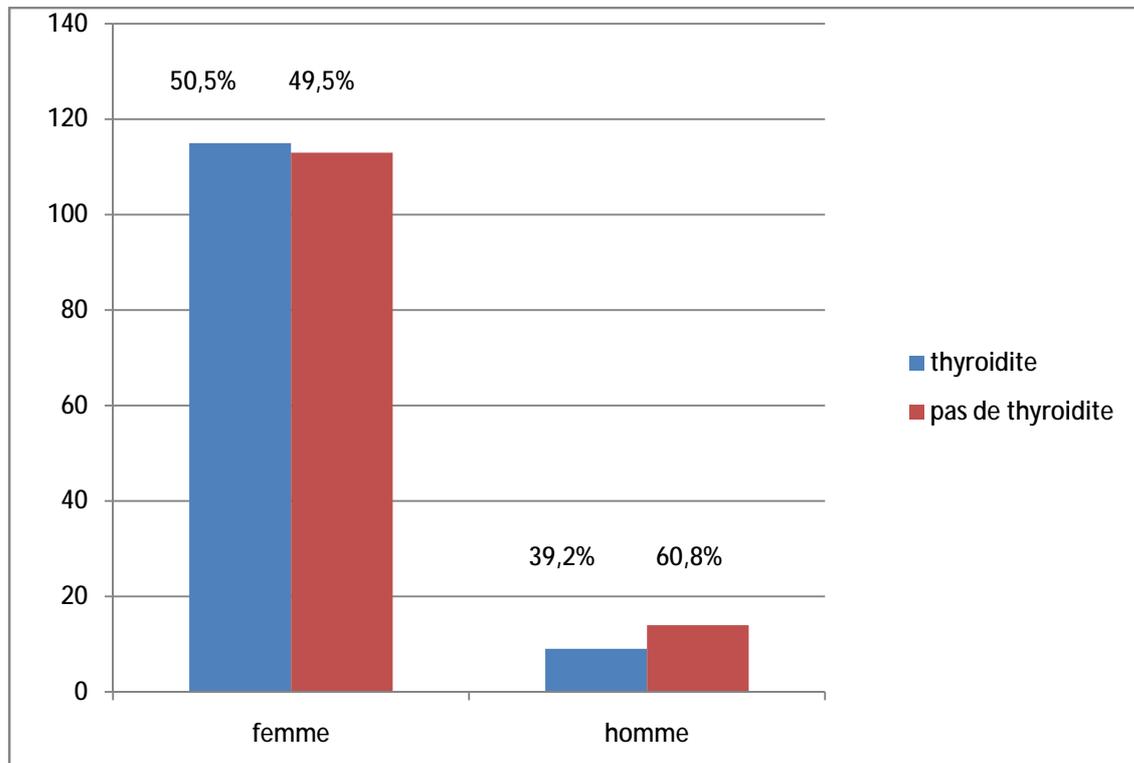


Figure n°14 : Répartition des 2 groupes de patients selon le sexe

c-Lien des thyroïdites auto-immunes et le statut fonctionnel thyroïdien dans les deux groupes :

On constaté que les patients qui présentaient l'atteinte auto-immune thyroïdienne évoluent plus vers le dysfonctionnement thyroïdien.

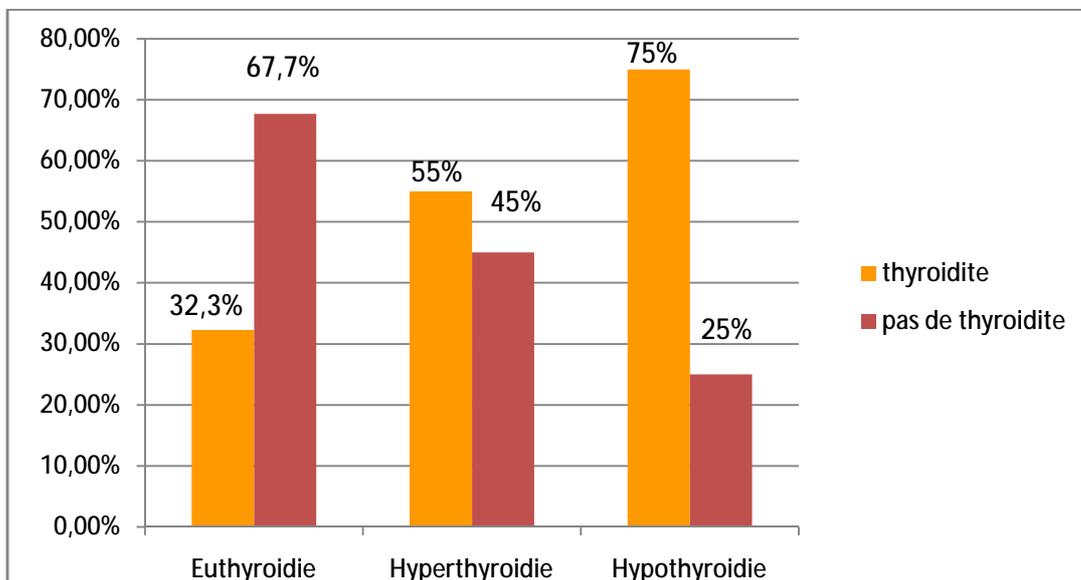


Figure n°15 : Répartition des 2 groupes patients selon le statut fonctionnel thyroïdien

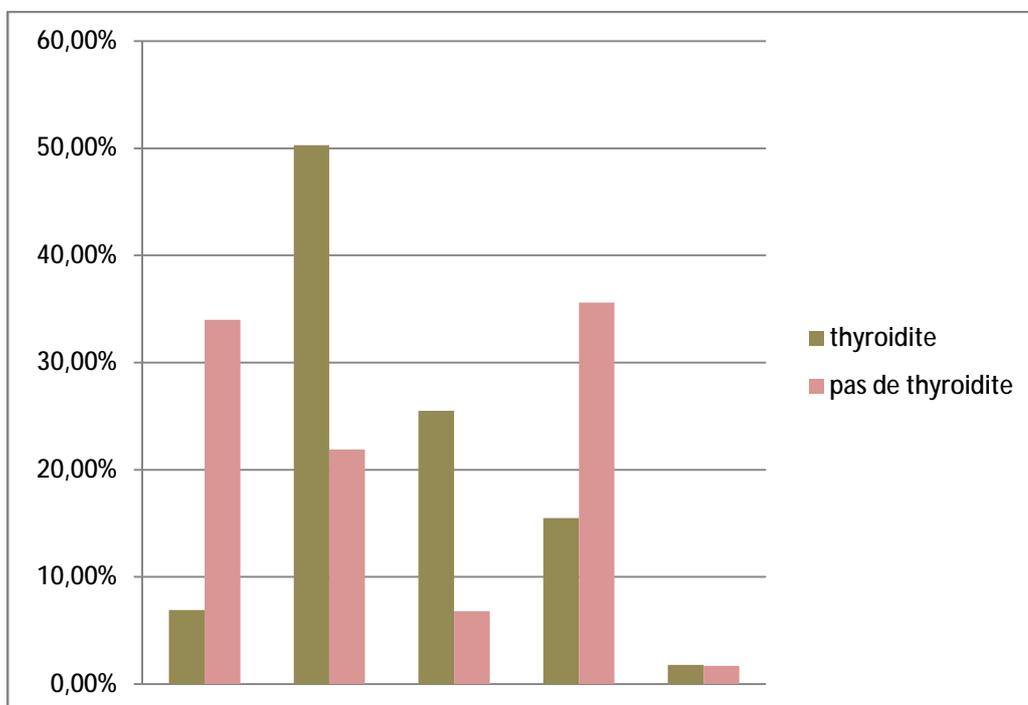


Figure n°16 : Répartition des 2 groupes patients selon l'attitude thérapeutique préconisée.

DISCUSSION

La prévalence des goitres dans la population mondiale est importante. Elle a été estimée à 15,8 % en 2003 pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [16]. Elle se réduit dans les pays où l'apport iodé est adéquat, comme les États-Unis, le Japon, la Suisse. En Afrique et dans les autres pays en voie de développement s'observent encore les traditionnels goitres endémiques, mais ceci tend à s'atténuer du fait de très remarquables programmes d'iodation des populations, réalisés dans certains pays, notamment le Maroc.

Dans notre région « Fès » -qui est une zone proche des zones carencées en iode- nous avons constaté la fréquence élevée des thyroïdites auto-immunes dans les goitres simples et surtout nodulaires.

L'intérêt de notre travail était d'évaluer le statut immunologique thyroïdien des patients consultant pour goitre et chercher une éventuelle relation entre ce statut et la région de Fès.

1. Population étudiée :

Notre étude a concerné 262 patients se présentant à la consultation d'endocrinologie de CHU Hassan II de Fès avec goitre associé ou non aux signes de dysthyroïdie et chez qui le dosage des anticorps antithyroïdiens a été fait.

- L'âge moyen de nos patients était de 43.7 ans +/-14 (avec des extrêmes d'âge entre 15 ans et 80 ans). En effet le goitre est une affection décrite essentiellement chez les adultes. Ces résultats sont en accord avec les résultats de l'équipe italienne [84], et l'étude menée par KAMARA et al. Ou les moyennes d'âge étaient respectivement 44ans et 46 ans.
- Il existe une prédominance féminine dans notre série avec un sexe ratio calculé à 7. La prépondérance des femmes sur les hommes était plus

augmentée dans d'autres séries, selon KAMARA et al. [85] Il a été à 11, et à 10.8 dans une étude indienne [86].

La prédominance féminine est manifeste seulement à partir de la puberté, ce qu'expliquent l'intervention de facteurs hormonaux, la présence de récepteurs pour les estrogènes sur les cellules vésiculaires dont ils favorisent la croissance [18-20].

- Plus que la moitié des consultants 61.1% ont été originaires ou ont passé leur petite enfance dans des zones d'endémie goitreuse. Les différentes études réalisées dans d'autres régions du monde sont arrivées aux mêmes conclusions sur l'effet trophique de la TSH qui se majore en situation de carence iodée [22]. Cependant le goitre ne disparaît pas dans les populations où l'apport iodé est adéquat vue l'interférence d'autres facteurs goitrigènes.

2. Caractéristiques cliniques et paracliniques des goitres :

Dans notre étude, 76.3% avaient présenté des goitres nodulaires, alors que seulement 23.7% avaient des goitres simples. Le goitre multi nodulaire est la forme la plus observée des maladies thyroïdiennes à l'âge adulte (l'âge moyen est de 43.7 ans dans notre série), selon Leger et al. l'analyse des observations cliniques permet de penser que cette maladie commence tôt dans la vie et se développe avec lenteur évoluant progressivement vers la forme adulte. Mais la discrétion des formes initiales expliquent probablement que les observations des GMN chez l'enfant ou l'adolescent soient rares et les publications sur ce sujet sont quasi inexistantes.

Le goitre simple se présente le plus souvent dans un tableau d'euthyroidie. C'est seulement au stade multi nodulaire que les goitres deviennent symptomatiques et qu'apparaissent les complications [15]. Dans notre étude 55.3% des patients étaient en hyperthyroidie, 9.2% ont présenté une hypothyroidie, alors

que seulement 35.5% étaient en euthyroïdie. Ces résultats peuvent être expliqués par la prédominance des GMN dans notre série.

Les thyroïdites auto-immunes sont très fréquentes sous leurs diverses formes. Les études épidémiologiques réalisées dans le monde ont montré, malgré l'hétérogénéité des critères de recrutements (régions géographiques, ethnies, facteurs environnementaux...) une nette recrudescence de ces affections. 49.2% soit 129 patients de la population étudiée ont présenté une thyroïdite auto-immune sur goitre le plus souvent multi nodulaire. La prédominance féminine était manifeste, 90% des thyroïdites auto-immunes étaient noté chez des femmes, versus 10% des hommes, avec un sexe ratio calculé à 9. Nos résultats rejoignent ceux de la littérature où le sexe ratio varie entre 5 et 20 [86].

Cette prédominance féminine pourrait s'expliquer par le rôle des hormones sexuelles en particulier les oestrogènes dans l'immunité. De nombreuses études ont notamment constaté le rôle aggravant des oestrogènes et bénéfique des androgènes sur les maladies auto-immunes (MAI). Les oestrogènes favorisent la réponse immunitaire humorale par un effet régulateur sur la lymphopoïèse T et B illustré par une prolifération des lymphocytes B et des lymphocytes helper (Th2), induisant ainsi une production de certaines lymphokines (IL-4, IL-5 et IL-6) et des anticorps [37]. Enfin, les perturbations de la vie génitale féminine induisant une variation de sécrétion des hormones sexuelles telles que la grossesse, la ménopause et la prise de contraceptifs oraux, sont reconnues comme des facteurs déclenchant des MAI.

D'ailleurs, la fréquence des MAI chez la femme a fait évoquer le rôle de certains gènes portés par le chromosome X dans le développement et l'évolutivité des MAI. C'est ainsi que les hommes atteints de syndrome de Klinefelter (caryotype

XXY) développent plus fréquemment les MAI que les hommes ayant un caryotype normale (XY) [87].

L'émergence d'une maladie auto-immune thyroïdienne dépend, outre des facteurs acquis et immunologiques, d'une prédisposition génétique attestée par l'émergence familiale des MAI. Dans notre série 16.4% des patients présentant une thyroïdite auto-immune avaient des ATCD familiaux de MAI thyroïdiennes et extrathyroïdiennes. ces résultats sont comparables aux résultats obtenus par Chabchoub et al. En 2006 [88] dans une série incluant 1079 patients ou les antécédents familiaux de MAI ont été retrouvés dans 19 % des cas, dominés par les pathologies thyroïdiennes. Un taux plus augmenté (47.1%) est retrouvé par Georges et al. [89].

L'association de plusieurs maladies auto-immunes chez un même patient n'est certainement pas aléatoire mais témoigne de l'existence d'un terrain de prédisposition commun à ces pathologies. Cette association a été retrouvée dans 5.4 % des cas (7 patients) dans notre série, dominée par le vitiligo et la pelade auto-immune. Des pourcentages plus importants ont été objectivés par Chabchoub et al. (6.6%) et George et al. (26.4%) (Tableau 3)

Tableau3 : pourcentage et type des MAI associées aux thyroïdites auto-immunes

	Notre série	Chabchoub et al. (2006)	Georges et al. (2009)
Association à des MAI	5.4%	6.3%	26.4%
MAI associées	- Vitiligo - pelade	- Insuffisance surrénalienne - DT1 - Vitiligo	- DT1 - maladies rhumatismales - anémie de Biermer

Le diagnostic de thyroïdite auto-immune dans notre étude était retenu sur des critères cliniques, biologiques et/ou échographiques. L'un des meilleurs arguments en faveur de l'auto-immunité est la présence d'auto-anticorps antithyroïdiens.

Ces derniers sont présents à des taux variables dans les MAI thyroïdiennes. 47 patients parmi les 129 présentant une thyroïdite auto-immune soit 36.4% ont présenté une maladie de Basedow avec des taux élevés des auto-anticorps anti-récepteurs de la TSH (anti-RTSH). La présence des auto-anticorps anti-TPO (anti-TPO) dans cette pathologie est notée dans 46.8 % des cas, taux nettement inférieur à celui rapporté par Chabchoub et al. et Georges et al. et ceci peut être expliqué dans notre série par le fait que les A-Ac anti-TPO n'ont pas été demandés de façon systématique en cas de forte suspicion clinique, échographique de la maladie de Basedow et la positivité des autoanticorps anti-RTSH, tout en sachant que les autoanticorps anti-TPO n'ont pas d'intérêt diagnostique, mais à des titres élevés, ils peuvent orienter vers une Hashitoxicose, et pour certains leur positivité serait corrélée à l'intensité du processus auto-immun [90-91].

Dans notre étude 63.6 % des patients présentant une MAI thyroïdienne ont une thyroïdite de Hashimoto avec des A-Ac anti-TPO positifs dans 73.17%, fréquence comparable à celle observée dans la littérature (50% à 95%).

La distribution des patients en fonction de l'attitude thérapeutique adoptée est la suivante :

- La surveillance est préconisée en cas de goitre simple non compliqué ou thyroïdite de Hashimoto au stade d'euthyroïdie chez 20.2% des patients,
- Les antithyroïdiens de synthèse ont été prescrits chez 36.3% des patients en cas de maladie de Basedow ou GMN toxique pour obtenir l'euthyroïdie avant le recours à un traitement radical.

- Les patients présentant une hypothyroïdie franche ont été supplémentés par la L-thyroxine.
- La chirurgie était indiquée d'emblée pour des goitres énormes ± des signes de compressions dans 25.6% des cas et l'irradiation chez 4 patients.

3. Comparaison des 2 groupes :

On comparant les deux groupes de patients présentant des goitres associés à des thyroidites auto-immunes et les patients présentant des goitres isolés, on a constaté un taux plus faible de thyroidite auto-immune dans le groupe de patients issus d'une zone de carence iodée, mais la relation entre ces deux paramètres n'était pas significative. Nos résultats vont dans le sens des études anatomopathologiques qui ont conclu au rôle de l'iode dans l'induction de l'auto-immunité thyroïdienne et qui ont confirmé l'augmentation spectaculaire des infiltrats lymphocytaires intra thyroïdiens après supplémentation par l'iode avec production excessive des auto-anticorps anti- thyroïdiens.16-17.

En effet, plusieurs études ont prouvé que la prévalence des maladies thyroïdiennes auto-immunes est faible dans les zones de carence iodée ; elle augmente après supplémentation iodée. Les habitants des régions ayant un apport alimentaire élevé en iode présentent une prévalence élevée d'hypothyroïdies infra cliniques associées à la présence d'anticorps antithyroïdiens [92].

En Grèce une augmentation de anticorps antithyroïdiens a été retrouvée 3 mois après administration d'huile d'iode aux patients atteints de goitre, il faut noter que ce processus était dose dépendant, et que les anticorps anti thyroïdiens ont nettement diminué ou disparu après le retrait de l'iode. Plusieurs études épidémiologiques faites dans le monde entier viennent pour soutenir ces résultats.

On a remarqué aussi que les patients présentant l'atteinte auto-immune thyroïdienne évoluent plus vers le dysfonctionnement thyroïdien, 62.2% ont évolué vers l'hyperthyroïdie, 14.2% vers l'hypothyroïdie et 23.6% restaient en euthyroidie.

Des pourcentages plus bas pour l'évolution vers l'hyperthyroïdie sont retrouvés dans d'autres séries. Ceci peut être expliqué par des haschitoxicoses qui vont évoluer par la suite vers l'euthyroidie ou l'hypothyroïdie. Le tableau illustre les résultats obtenus par les d'autres auteurs en 2006 et 2009.

Tableau4 : statut fonctionnel des thyroidites auto-immunes

Statut fonctionnel thyroïdien	Notre série	Chabchoub et al.(2006)	George et al.(2009)
Euthyroidie	23.6%	7.4%	8.3%
Hyperthyroïdie	62.2%	22.7%	42.1%
Hypothyroïdie	14.2%	69.9%	49.6%

Concernant l'attitude thérapeutique, en cas de thyroïdite il y avait plus de recours au traitement médicale par les antithyroïdiens de synthèse et la L-thyroxine, alors que pour les goitres en euthyroidie la surveillance clinique, biologique et échographique surtout si GMN était préconisée. La chirurgie était indiquée dans les goitres compliqués ou pour des raisons esthétiques.

4-Quelle relation entre la présence de goitre et les MAI thyroïdiennes chez la population étudiée ?

La population étudiée est issue de la ville de Fès qui n'est considérée comme zone d'endémie goitreuse et ses régions. D'après les résultats de cette étude on a retiré les conclusions suivantes :

- ü 61.1% des patients présentant des goitres sont issus d'une région de carence iodée.
- ü La prédominance féminine est manifeste.
- ü L'atteinte auto-immune de la thyroïde était objectivée presque chez la moitié de la population étudiée.
- ü Les ATCD familiaux de MAIT ou extra thyroïdiennes étaient presque comparable dans les deux groupes de patient présentant ou non l'atteinte thyroïdienne.
- ü Chez le groupe de patients présentant une thyroidite auto-immune, l'association à d'autres manifestations auto-immunes n'était notée que dans 5.6% des cas.

A travers ces résultats on peut poser 2 hypothèses essentielles :

- L'atteinte auto-immune thyroïdienne s'est greffée sur des goitres endémiques (puisque la ville de Fès est proche des zones d'endémie goitreuse) qui ont évolué vers la nodularité.
- La présence de goitre est un facteur prédictif de maladies auto-immunes chez la population de cette région.

La question qui se pose après avoir posé ces hypothèses, est ce qu'il faut doser de façon systématique les auto-anticorps antithyroïdiens chez tous les patients se présentant à la consultation pour goitre, ou réserver ce dosage à des patients ayant des ATCD personnels ou familiaux de MAI ?

5-Limite de l'étude :

Etude non représentative de Fès et de ses régions puisque la population étudiée est limitée aux patients consultant au CHU de Fès, dont la majorité appartiennent au milieu urbain, avec des goitres le plus souvent compliqués.

CONCLUSION

Le goitre multi nodulaire est une hypertrophie diffuse de la glande thyroïde, siège de plusieurs formations nodulaires. Il représente le plus souvent l'aboutissement de remaniement d'un goitre simple qui se constitue progressivement sur plusieurs décennies.

Les thyroïdites auto-immunes constituent des affections thyroïdiennes fréquentes dans notre milieu et en nette progression dans le monde entier.

Le but de notre étude était de déterminer le statut immunologique thyroïdien des patients consultant pour goitres issus de la ville de Fès et ses régions considérées proches des zones d'endémie goitreuse. Les résultats de cette étude ont confirmé la fréquence élevée du taux des thyroïdites auto-immunes sur les GMN. Ceci nous a poussé à mettre des hypothèses pour expliquer la nature de la relation entre ces deux pathologies, et se poser la question sur l'indication d'un dosage systématique des auto-anticorps thyroïdiens chez tous les patients avec goitres, ou bien il faut affiner cette indication en se basant sur d'autres critères (dysthyroïdie, ATCD familiaux ou personnels de maladies auto-immunes...)

Cependant d'autres études avec des échantillons plus représentatifs de la population sont nécessaires afin de pouvoir estimer réellement l'incidence et la prévalence des MAIT sur les goitres de cette région pour pouvoir retirer des recommandations plus claires.

Références

- [1] Environmental factors and thyroid autoimmunity, *Annales d'Endocrinologie* 72 (2011) 108–113.
- [2] ORGIAZZI J. The spectrum of auto-immune thyroid disease (AITD). *Am. Med. Interne* 1999, 150, 294-300.
- [3] Hormonologie et reproduction : Claire Debout 07/02/12 : L2 Groupe 30 : Tom et Martin 7 HISTOLOGIE THYROÏDE ET PARATHYROÏDE.
- [4] Tran Ba Huy P, Kania R Thyroïdectomie. *Encycl Med Chir Chir*,2004.1: p.187–210.
- [5] Shindo M, Wu J Recurrent laryngeal nerve anatomy during thyroidectomy revisited. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005.131(2): p.514-519.
- [6] Chapuis Y Anatomie du corps thyroïde. *Encycl Med Chir Endoc*, 1997.1:10-002-A-10.
- [7] Ellis H Anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surg*, 2007.25(11): p.467-468.
- [8] Baujat B, Delbove H Immobilité laryngée post-thyroïdectomie. *Ann chir*, 2001.126: p.10410.
- [9] Wiseman S, Tomljanovich P Thyroid lobectomy: operative anatomy, technique, and morbidity, *Oper Tech Otolaryngol*, 2004.15: p. 210-219.
- [10] Sadoul L. Nodules du corps thyroïde J. *Encycl Med Chir Endoc*, 2005.2:10-009-A 10

- [11] Vlaeminck-Guillem V Structure et physiologie thyroïdiennes Encycl Med Chir Endoc, 2003.1: 10-002-B-10.
- [12] Schlienger J, Goichot B Iode et fonction thyroïdienne Rev Med Int 1997. 18:p.709-716.
- [13] Caron P Carence iodée : épidémiologie, conséquences, prophylaxie au cours de la grossesse et l'allaitement. J Pediatr ,2007. 20:p. 9-13.
- [14] Ingrand J Stratégies d'exploration fonctionnelle et de suivi thérapeutique À propos de L'exploration fonctionnelle thyroïdienne. Immun Ana Biol Spec, 2002. 17 :p.165-171.
- [15] Wémeau JL. Le goitre simple. In: Les maladies de la thyroïde. Elsevier éditions; 2010.
- [16] Wémeau JL. Épidémiologie des maladies de la thyroïde. In: Les maladies de la thyroïde. Elsevier éditions; 2010.
- [17] N Chaouki, S Othmani, A Saad, M Elhamdaoui, C Benabdejlil, A Kadiri, R Ababou et J Mahjour. Etude de la prévalence des troubles dus à la carence iodée chez les enfants de 6 à 12ans au Maroc. Bulletin épidémiologique. Janvier 1996 n°17-18-19-20. DELM.
- [18] Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. Endocr Rev 2003;24:102-32.
- [19] Guitard-Moret M, Bournaud C. Goitre simple. EMC Endocrinologie-Nutrition 2009:10-007- A-10.
- [20] Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bülow I, Ovesen L, Jrgensen T. Risk factors for goiter and thyroid nodules. Thyroid 2002;12: 879-88.
- [21] Delange F. Les troubles lies à la carence en iode. In: Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL, éditeurs. La thyroïde. Éditions Elsevier; 2002. p. 355-64.

- [22] Bray GA. Increased sensitivity of the thyroid in iodine-depleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin. *J Clin Invest* 1968; 47:1640.
- [23] Brauer VF, Below H, Kramer A, Führer D, Paschke R. The role of thiocyanate in the etiology of goiter in an industrial metropolitan area. *Eur J Endocrinol* 2006;154: 229-35.
- [24] Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992;93: 363-9.
- [25] Wémeau JL. Recommandations de la Société française d'endocrinologie pour la prise en charge des nodules thyroïdiens. *Presse Med* 2011;40:793-826.
- [26] Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA et al. Comparison of placebo with L-thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre. *Lancet* 1990;336:193-5.
- [27] Wesche MF, Tiel-V Buul MM, Lips P, Smits NJ, Wiersinga WM. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(3):998-1005.
- [28] Hintze G, Köbberling J. Treatment of iodine deficiency goiter with iodine, levothyroxine or a combination of both. *Thyroidology* 1992;4:37-40.
- [29] Wémeau JL, Archambeaud F, Conte-Devolx B, Cousty C, Daumerie C, et al. A French multicentric prospective randomised evaluation of levothyroxine, potassium iodide, and levothyroxine + potassium iodide in the management of non nodular simple goiters; 307 patients. *European Thyroid Association Annual Meeting*. Edinburgh 18-22 October 2003.

- [30] Papanastasiou L, Alevisaki M, Piperigos G, Mantzos E. The effect of iodine administration on the development of thyroid autoimmunity in patients with nontoxic goiter. *Thyroid* 2000;10:493-7.
- [31] Proye C, Mondragon-Sanchez A. Principes de la chirurgie thyroïdienne. In: Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL, éditeurs. *La thyroïde*. Éditions Elsevier;2002. p. 349-52.
- [32] Huysmans DA, Hermus AR, Corstens FH. Large, compressive goiters treated with radioiodine. *Ann Intern Med* 1994;121:757-62.
- [33] Fast S, Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine therapy of benign non-toxic goitre. Potential role of recombinant human TSH. *Ann Endocrinol (Paris)* 2011;72:129-35.
- [34] Velayoudom FL, Marchandise X, Nocaudie M, d'Herbomez M, Docao C, Bauters C et al. Iode 131 dans le traitement des goitres bénins. *Presse Med* 2005;34:94-100.
- [35] Wémeau JL, Balavoine S, Bauters C, Beron A, Do Cao C, et al. Traitement radio-isotopique des goitres. Place de la TSH recombinante à libération modifiée. XXXIes Journées Nicolas Guéritée d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques. Les Éditions de Médecine Pratique 2011.
- [36] Graf H, Fast S, Pacini F, Pinchera A, Leung A, Vaisman M et al. Modified-release recombinant human TSH (MRrhTSH) augments the effect of (131) I therapy in benign multinodular goiter: results from a multicenter international, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1368-76.
- [37] Druet P, Carnaud C, Emilie D, Galanaud P, Ternynck T, Aurameas S. Monographie Auto-immunité. *Rev Prat* 1994 ; 44 : 9-42.

- [38] Vlaeminck-Guillem V, d'Herbomez-Boidein M, Decoux M, Wémeau JL. Apoptose et thyroïde : le face à Fas. *Presse Med* 2001 ; 30 : 74-80.
- [39] Mayer A, Orgiazzi J. Auto-immunité et thyroïde. *Encycl Med Chirurg Endocrinologie-Nutrition* 2000 ; 1-12.
- [40] Fountoulakis S, Philippou G, Tsatsoulis A. The role of iodine in the evolution of thyroid disease in Greece: from endemic goiter to thyroid autoimmunity. *Hormones (Athens)* 2007;6:25-35.
- [41] Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, et al. An increased incidence of overt hypothyroidism after iodine fortification of salt in Denmark: a prospective population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3122-7.
- [42] Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, Rasmussen LB, Perrild H, Andersen S, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24:13-27.
- [43] Koehrle J, Jakob F, Contempre B, Dumont JE. Selenium, the thyroid and the endocrine system. *Endocr Rev* 2005; 26:944-84.
- [44] Koehrle J, Gartner R. Selenium thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:815-27.
- [45] Duntas LH. Does celiac disease trigger autoimmune thyroiditis? *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:190-1.
- [46] Stazi AV, Trinti B. Selenium deficiency in celiac disease: risk of autoimmune thyroid diseases. *Minerva Med* 2008;99:643-53.
- [47] Xue H, Wang W, Li Y, Shan Z, Li Y, Teng X, et al. Selenium upregulates CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in iodine-induced autoimmune thyroiditis model of NOD.H-2(h4) mice. *Endocr J* 2010;57:595-601.

- [48] Brzozowska M, Kretowski A, Podkowicz K, Szmitkowski M, Borawska M, Kinalska I. Evaluation of influence of selenium, copper, zinc and iron concentrations on thyroid gland size in school children with normal ioduria. *Pol Merkur Lekarski* 2006;20:672–6.
- [49] Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol* 2009;15:5121–8.
- [50] Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Lombardi V, Dalle Mule I, Liparulo L, et al. Thyroid autoimmunity and environment. *Horm Metab Res* 2009;41:436–42.
- [51] Camargo RY, Tomimori EK, Neves SC, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prevalence of chronic autoimmune thyroiditis in the urban area neighboring a petrochemical complex and a control area in Sao Paulo. *Brazil Clinics (Sao Paulo)* 2006;61:307–12.
- [52] Langer P, Kocan A, Tajtakova M, Petrik J, Chovancova J, Drobna B, et al. Fish from industrially polluted freshwater as the main source of organochlorinated pollutants and increased frequency of thyroid disorders and dysglycemia. *Chemosphere* 2007; 67:S379–385.
- [53] Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. *Thyroid* 2010;20:763–770.
- [54] Lazarus JH. Lithium thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:723–33.
- [55] Rotondi M, Lazzeri E, Romagnani P, Serio M. Role for interferon-gamma inducible chemokines in endocrine autoimmunity: an expanding field. *J Endocrinol Invest* 2003;26:177–80.
- [56] Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Lombardi V, Dalle Mule I, Liparulo L, et al. Thyroid autoimmunity and environment. *Horm Metab Res* 2009;41:436–42.

- [57] Akahori H, Takeshita Y, Saito R, Kaneko S, Takamura T. Graves' disease associated with infectious mononucleosis due to primary Epstein-Barr virus infection: report of 3 cases. *Intern Med* 2010;49: 2599–603.
- [58] Tomer Y. Hepatitis C interferon induced thyroiditis. *J Autoimmun* 2010;34:322–326.
- [59] Mizokami T, Wu Li A, El-Kaissi S, Wall JR. Stress and thyroid autoimmunity. *Thyroid* 2004;14:1047–55.
- [60] Klecha AJ, Barreiro Arcos ML, Frick L, Genaro AM, Cremaschi G. Immune-endocrine interactions in autoimmune thyroid diseases. *Neuroimmunomodulation* 2008;15:68–75.
- [61] Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovensen L, et al. Smoking is negatively associated with the presence of thyroglobulin autoantibody and to a lesser degree with thyroid peroxidase autoantibody in serum: a population study. *Eur J Endocrinol* 2008;158: 367–73.
- [62] Stan MN, Bahn RS. Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2010;20:777–83.
- [63] Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3965–72.
- [64] TOUBERT M.E. Exploration des marqueurs de l'auto-immunité thyroïdienne. In *La thyroïde* ; Elsevier Eds ; 2001, 289-292.

- [65] SPENCER CA, TAKEUCHI M., KAZAROSYAN M. et al. Serum thyroglobulin autoantibodies : prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83, 1121-1127.
- [66] MCLACHLAN SM. RAPOPORT B. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroperoxidase autoantibodies ? *Thyroid*, 2004, 14, 510-520.
- [67] FELD-Rasmussen U. Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxydase, thyroglobulin, and thyrotropin receptor. *Clin. Chem.*, 1996, 42, 160-163.
- [68]. ORGIAZZI J. Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 2000, 29, 2, 339-355.
- [69]. VITTI P., RAGO T., CHIOVOTO L. et al., Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid*, 1997, 3, 369-373.
- [70]. LAURBERG P., NYGAARD B., GLINOER D. et al., Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy : results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur. J. Endocrinol.*, 1998, 139, 584-586.
- [71]. ENDO T., KOGAI T, NAKAZATO M. et al., Autoantibody against Na⁺/I⁻ symporter in the sera of patients with autoimmune thyroid disease. *Biochim. Biophys. Res. Commun.*, 1996, 224, 92-95.
- [72]. SAKATA S., MATSUDA M., OGAWA T. et al., Prevalence of thyroid hormone autoantibodies in healthy subjects. *Clin. Endocrinol.*, 1994, 3, 365-370.
- [73] SONG YH., LI Y. & MACLAREN NK. (1996) The nature of autoantigens targeted in autoimmune endocrine diseases. *Immunology Today* 17, 232-238.

- [74] Expression du ligand de Fas dans la thyroïde et Maladie d'Hashimoto. (1997) MédecineSciencesAvril n04, vo1.13, p.612.
- [75] HUANG W. & KUKES GD. (1999) Hashimoto's Thyroiditis: an organ-specific auto immune disease. Pathogenesis and recent developments. Laboratory Investigation vol.79nOIO: 1175-1180.
- [76] KRAIEM Z. (1998) the measurement of antithyroid autoantibodies in the diagnosis and Management of thyroid autoimmune disease. Clinical Reviews in Allergy & Immunology,vo1.16: 219-225.
- [77] LEGER AF. (1991) Structure et physiologie thyroïdiennes. Encyclopédie MédicoChirurgicale Endocrinologie, Nutrition, 10002 BIO 12 p.
- [78] DAVIES TF. (2000) Pathogenesis of Graves' disease -Up To Date- Mar 29.
- [79] McLACHLAN SM., PEGG CA., ATHERTON Me.& al. (1986) TSH receptor antibody synthesis by thyroid lymphocytes. Clinical Endocrinology; 24: 223.
- [80] Cosserat D. Subcarence en iode en 2009. Méd. Trop., 2009, 69, 415.
- [81] Todd CH, Allain T, Gomo ZAR, Hasler JA, Ndiweni M & Oken E. Increase in thyrotoxicosis associated with iodine supplements in Zimbabwe. Lancet 1995 346 1563-1564.
- [82] Iodide induces thyroid autoimmunity in patients with endemic goitre: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial G J Kahaly, H P Dienes¹, J Beyer and G Hommel².
Departments of Endocrinology/Metabolism,¹Pathology, and ²Medical Statistics, Gutenberg-University Hospital, Mainz, Germany 1998.
- [83] Weetman AP, McGregor AM, Campbell H, Lazarus JH, Ibbertson HK & Hall R. Iodide enhances IgG synthesis by human peripheral blood lymphocytes in vitro. Acta Endocrinology 1983 103 210-215.
- [84] GILBERT-DREYFUS. SEBAOUN J. CALMETTE C et et al. Les goitres multinodulaires toxiques. Sem Hop Paris 1965 : 136 : 849-51

- [85] HURLEY DL, DHARIB H 1996 Evaluation and management of multinodular goiter :Otolaryngol Clin North Am 29 :527-540.
- [85] KAMARA Oussmane et al. Le goiter multinodulaire. Thèse soutenue pour obtenir le grade de docteur pharmacien 2002.DAKAR.
- [86]. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. Autoimmunity Reviews 2003; 2: 119-25.
- [87]. French MA, Hughes P. Systemic lupus erythematosus and Klinefelter's Syndrome. Ann Rheum Dis 1983 ; 42 : 471-3.
- [88] G. Chabchoub, M. Mnif, A. Maalej, N. Charfi, H. Ayadi, M. Abid. Étude épidémiologique des maladies autoimmunes thyroïdiennes dans le sud tunisien. Ann. Endocrinol., 2006 ; 67, 6 : 591-595
© 2006.
- [89] Georges EL HAJJ†1, Ali FADLALLAH YAHYA1, Rita MEDLEJ1, Ghada SEBAALY1
Mirna SOUAID2, Georges HALABY. Journal Médical Libanais 2009 • Volume 57
(4)
- [90] Guillausseau C, Eyouem A, Vincens A, Laurent MF, Leger AR, Savoie JC. Intérêts de la détection des anticorps anti-thyroïdiens en pathologie thyroïdiennes. Sem Hop Paris 1985 ; 60 : 62-6
- [91] Chaieb L. Les anticorps antithyroïdiens. Annales d'endocrinologie 1991 ; 52 : 331-3.
- [92] LAURBERG P., PEDERSEN KM., HREIDARSSON A. et al. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998, 83, 765-769.

RESUME

Les goitres et les thyroïdites auto-immunes sont les affections endocriniennes les plus fréquentes. Dans notre pratique courante on a constaté la fréquence élevée des thyroïdites auto-immunes sur les goitres simples et nodulaires dans la ville de Fès et ses régions.

L'objectif de cette étude était de déterminer le statut immunologique des patients consultant pour goitres, ainsi que la prévalence des thyroïdites sur goitre dans la région de Fès pour chercher une éventuelle corrélation entre la fréquence des thyroïdites sur goitre et cette région proche des zones d'endémie goitreuse.

Pour ceci on a mené une étude prospective étalée sur 4ans et demi (depuis Janvier 2009 jusqu'au 30 juin 2013), incluant 162 patients consultant au CHU Hassan II pour goitre et chez qui un dosage des anticorps antithyroïdiens a été fait.

- Les critères d'inclusion : les patients présentant des goitres simples et GMHN chez qui un dosage des anticorps antithyroïdiens a été effectué ou une thyroïdite découverte sur l'examen anatomopathologique d'une pièce de thyroïdectomie.
- Les critères d'exclusion : les patients ne présentant pas de goitre ou présentant un goitre n'ayant pas bénéficiés d'un dosage des anticorps antithyroïdiens.

Le recueil des données a été fait grâce à un questionnaire comportant des éléments en rapport avec le malade (âge, sexe, origine, ATCD personnels et familiaux de maladies auto-immunes) et la maladie (caractéristiques cliniques du goitre, signes de dysthyroïdie, valeurs de TsHus, hormones périphériques, Ac antithyroïdiens, échographie cervicale et traitement prescrit).

Notre étude a concerné 262 patients diabétiques consultant au service d'endocrinologie du CHU-Fès pour goitre. Les extrêmes d'âge des patients oscillant entre 15 à 80 avec une moyenne d'âge de 43.7 ans +/-14.

Les femmes présentaient 87 % de la population étudiée, par rapport à 13% des hommes avec un sexe ratio de 6,7.

Plus que la moitié des consultants 61.1% ont été originaires ou ont passé leur petite enfance dans des zones d'endémie goitreuse. 22.9% d'origine non endémique et 16 % d'origine indéterminée.

Parmi 262 patients consultant pour goitre, 76.3% avaient présenté des goitres nodulaires, alors que seulement 23.7% avait un goitre simple. Avec presque la moitié des patients ont présenté une thyroïdite auto-immune associée (129 patients soit 49.2%).

On a cherché chez la population étudiée les autres pathologies auto-immunes associées à la thyroïdite auto-immune, on les a trouvés seulement dans 5.4% des cas.

Chez les 129 patients présentant les thyroïdites auto-immunes : 64.8% avait des anticorps anti TPO positifs, les anticorps anti thyroglobulines étaient présents dans 28.8% des cas, et les antis récepteurs TsH dans 35.8% des cas.

Pour le profil fonctionnel thyroïdien : 55.3% des patients étaient en hyperthyroïdie, 9.2% ont présenté une hypothyroïdie, alors que 35.5% étaient en euthyroidie.

On constaté que les patients qui présentaient l'atteinte auto-immune thyroïdienne évoluent plus vers le dysfonctionnement thyroïdien. L'attitude thérapeutique a changé en fonction des tableaux cliniques et biologiques :

- ü la surveillance clinique -biologique et échographique dans 20.2% des cas,
- ü Antithyroïdiens de synthèse dans 36.3% des cas
- ü L-thyroxine dans 16.4% des cas.
- ü thyroïdectomie totale chez 25.6% des patients.
- ü Irrathérapie chez 4 patients

On a constaté un taux plus faible de thyroidite auto-immune dans le groupe de patients issus d'une zone de carence iodée .Mais la relation entre ces deux paramètres n'était pas significatif.

En se basant sur les résultats de notre étude on a pu confirmer la fréquence élevée des thyroïdites auto-immunes sur les goitres nodulaires ce qui nous a amené à poser des hypothèses pour expliquer l'association entre ces 2 pathologies qui reste à confirmer par des études sur des échantillons plus larges.

Annexes

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les facteurs impliqués dans le déclenchement de l'auto-immunité thyroïdienne.

Tableau 2 : Apports journaliers en iode recommandés par l'OMS

Tableau 3 : pourcentage et type des MAI associées aux thyroïdites auto immunes

Tableau 4 : statut fonctionnel des thyroïdites auto-immunes

Liste des illustrations :

Figure 1 : Morphologie (a) et représentation schématique d'une coupe transversale (b) de la glande thyroïde.

Figure 2: Iodine nutrition based on the median urinary iodine concentration, by country

Figure 3 : a) image microscopique du tissu thyroïdien d'un patient supplémenté en iode. b) image microscopique montrant la diminution de l'infiltrat lymphocytaire après retrait de l'iode.

Figure 4: Répartition des patients selon le sexe

Figure 5: Répartition des patients selon l'origine

Figure 6: Répartition des goitres en simples et nodulaires

Figure 7: Le taux des thyroïdites auto-immunes

Figure 8: La répartition des patients en fonction de la présence ou non des pathologies auto-immunes associées

Figure 9: La répartition des Ac antithyroïdiens dans les thyroïdites

Figure 10: Le profil fonctionnel thyroïdien chez la population étudiée

Figure 11: La répartition des thyroïdites auto-immunes au niveau des goitres nodulaires et simples.

Figure 12: Répartition des patients selon l'attitude thérapeutique

Figure13 : Répartition des 2 groupes patients selon l'origine.

Figure 14 : Répartition des 2 groupes de patients selon le sexe

Figure 15 : Répartition des 2 groupes patients selon le statut fonctionnel thyroïdien

Figure 16 : Répartition des 2 groupes patients selon l'attitude thérapeutique préconisée.

LISTE DES ABRÉVIATIONS:

CPA:	Cellule présentatrice d'Antigène
EGF:	Epidermal Growth Factor
FGF:	Fibroblast growth Factor
GH:	growth hormon
HLA:	Human Leucocyte Antigen
IGF1:	Insuline Growth Factor 1
MAI :	Maladie Auto-Immune
MAIT :	Maladie Auto-Immune Thyroïdienne
OMS:	Organisation Mondiale de Santé
TGFb:	Transforming Growth Factor b
TPO :	Thyroperoxidases