



Dysthyroïdies bénignes: explorations et principes thérapeutiques

Juliette Abeillon-du Payrat

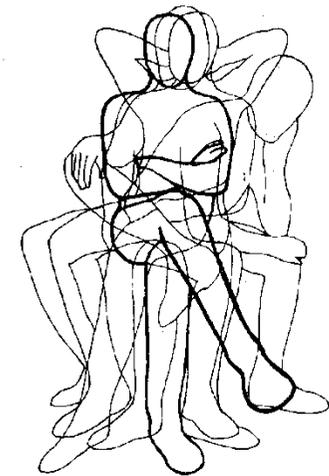
15/11/18

Hyperthyroïdie

- Ensemble des troubles liés à un excès d'hormones thyroïdiennes: syndrome de thyrotoxicose
- Il peut s'y associer d'autres troubles en fonction de l'étiologie
- Prévalence élevée: 2%
- Prédominance féminine: 7/1

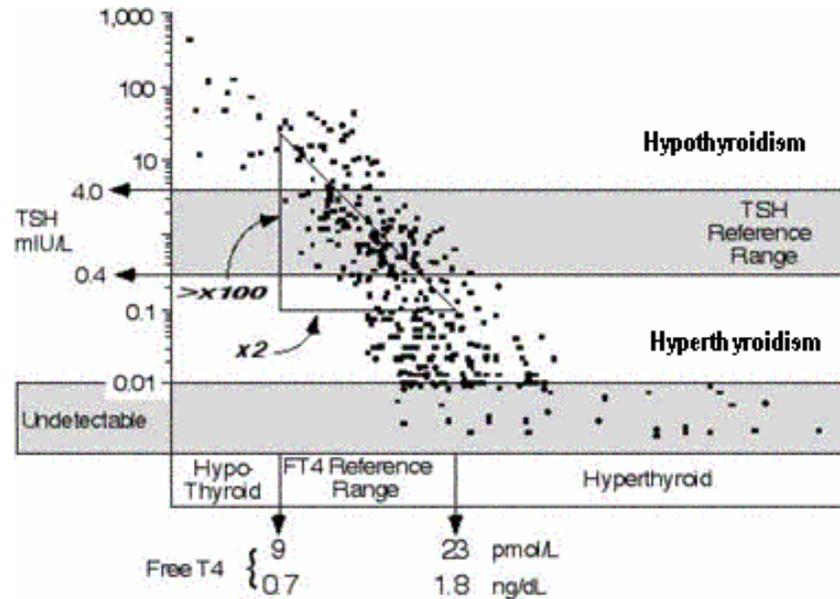
Manifestations cliniques les plus fréquentes

- **Cardio-vasculaires: quasi-constantes**
 - Tachycardie sinusale, de repos, avec palpitations et dyspnée d'effort. Éréthisme cardiaque. Souffles systoliques d'hyperdébit. Parfois élévation de la PA systolique
- **Troubles neuro-psychiques:** nervosité, émotivité, labilité de l'humeur, tremblement fin des extrémités, fatigue
- **Thermophobie:** hypersudation, mains moites
- **Amaigrissement**, parfois important avec appétit conservé ou augmenté, rarement prise de poids paradoxale
- **Polydypsie**
- **Amyotrophie** prédominant aux racines (signe du tabouret)
- **Polyexonération**



Confirmation biologique de la thyrotoxicose

- TSH effondrée
- T4 libre et/ou T3 libre : examens de deuxième intention en fonction de TSH et contexte clinique
 - permettent d'apprécier l'importance de la thyrotoxicose:
 - TSH abaissée avec T3I et T4I normales : hyperthyroïdie fruste
 - TSH Abaissée et T4I et T3I élevées: hyperthyroïdie avérée

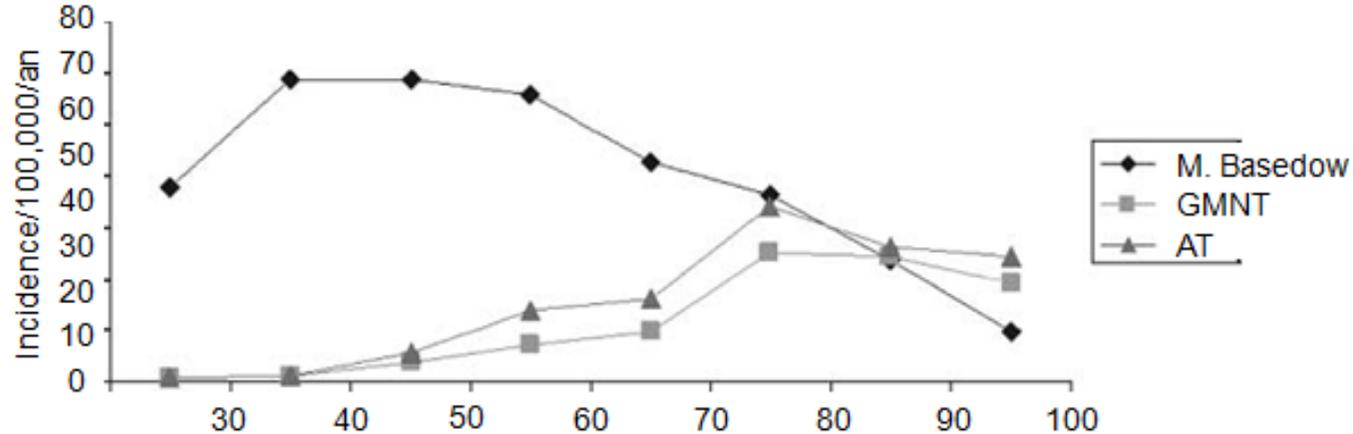


Complications de la thyrotoxicose

- **Complications cardiaques (cardiothyroïdose):** graves
 - Troubles du rythme : FA
 - Insuffisance cardiaque (souvent droite) avec débit cardiaque élevé ou normal
 - Aggravation d'une insuffisance coronaire
- **Crise aiguë thyrotoxique:** (traitement sans préparation médicale)
 - exceptionnelle. Chirurgie sans préparation. Exacerbation des signes d'hyperthyroïdie, Fièvre, déshydratation, troubles CV et neuro-psychiques
 - Pronostic vital en jeu
- **Ostéoporose:**
 - femme ménopausée
 - Par action ostéoclastique des HT
 - Risque de tassement vertébral

Etiologie des hyperthyroïdies

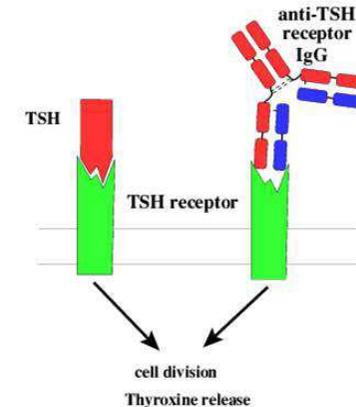
- Nécessité d'un dg étiologique précis pour un TTT adapté
- Les plus fréquentes en France
 - Maladie de Basedow
 - Goitre multinodulaire toxique
 - Adénome toxique



Abraham-Nordling M et al, EJE 2008

Diagnostic de la maladie de Basedow

- 1ère cause d'hyperthyroïdie chez la femme jeune
- 1.9 % femmes, 0.4% hommes,
- Si hyperthyroïdie + Ophtalmopathie
-certitude diagnostique



-En l'absence de signes oculaires:

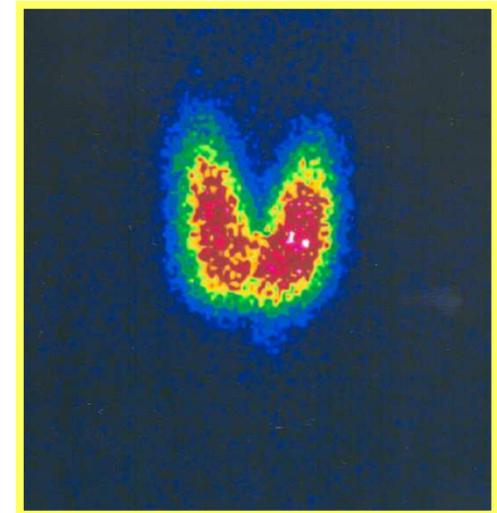
-**AC anti-récepteurs de TSH (TRAK):**

-prédisposant de rechute
en fin de traitement

-Echographie: glande hypoéchogène très vascularisée

• ou

-Scintigraphie: hyperfixation diffuse



TRAITEMENT

- Moyens thérapeutiques
 - Non spécifiques:
 - Repos
 - +/- sédatifs
 - B bloquants en attendant l'effet du traitement spécifique
 - Propranolol (Avlocardyl[®]) non cardiosélectif,
 - Spécifiques: anti-thyroïdiens de synthèse 12 à 18 mois: cf
 - **Risque de rechute 50% après un traitement médical bien conduit**
 - **Intérêt de renouveler le dosage de TRAK en fin de traitement avant l'arrêt des ATS**

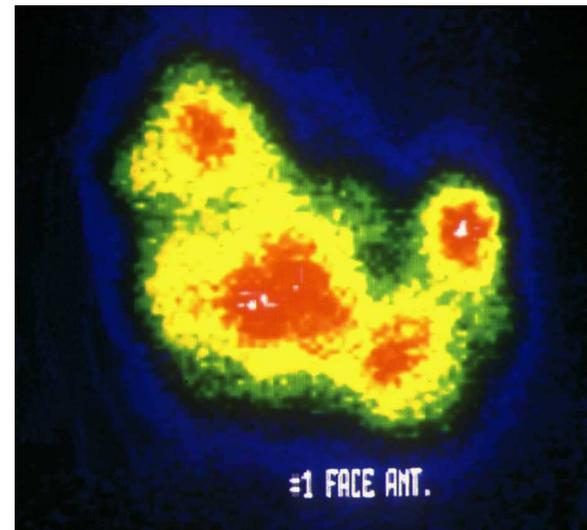
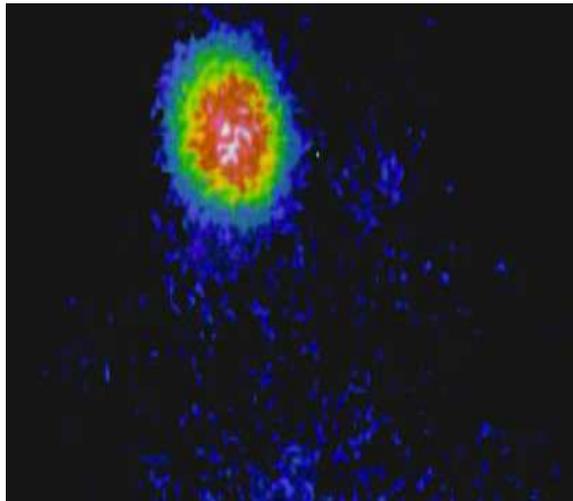
Alternatives thérapeutiques

- **Chirurgie:**
 - thyroïdectomie totale ou quasi-totale après préparation médicale par ATS
 - Pas d'intervention si le bilan thyroïdien n'est pas normalisé
- **Iode radioactif:** cf
 - CI femme enceinte ou orbitopathie
 - Risque de majoration du taux des AC anti-récepteurs de TSH

Autres causes d'hyperthyroïdie

– Nodules et goitres multinodulaires toxiques:

- 1^{ère} cause d'hyperthyroïdie du sujet âgé
- Clinique: nodules, pas de signes oculaires,
- bio: TRAK négatifs
- Scintigraphie: nodule(s) hyperfixant(s)
- TTT: chirurgie thyroïdienne ou IRA thérapie



Thyroïdites

- **Thyroïdite auto-immune silencieuse:**
 - Dans le post-partum +++ (rebond d'auto-immunité)
 - ATPO ou Ac anti Thyroglobuline positifs dans 90% des cas
 - Mécanisme cytolytique → scintigraphie "blanche", thyroglobuline élevée
 - prévalence 5 à 9%
- **Thyroïdite subaiguë de de Quervain :**
 - Précédée d'un épisode viral ORL
 - **Thyrotoxicose modérée + goitre douloureux**
 - **Sd inflammatoire biologique**
 - Ac négatifs
 - Scintigraphie blanche
 - Récupération fonction thyroïdienne 95% des cas

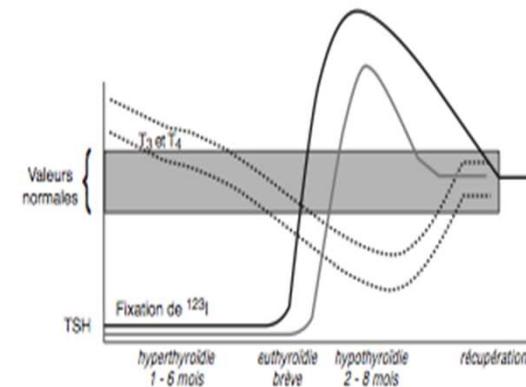
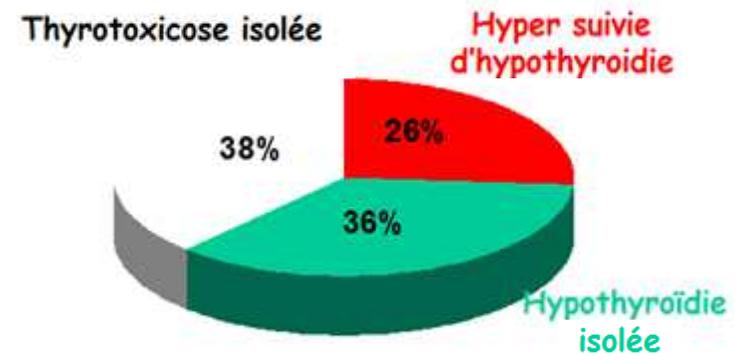


Figure 1 Évolution d'une thyroïdite subaiguë. D'après [99, 84]. TSH: thyroid stimulating hormone.

Hyperthyroïdies iatrogènes

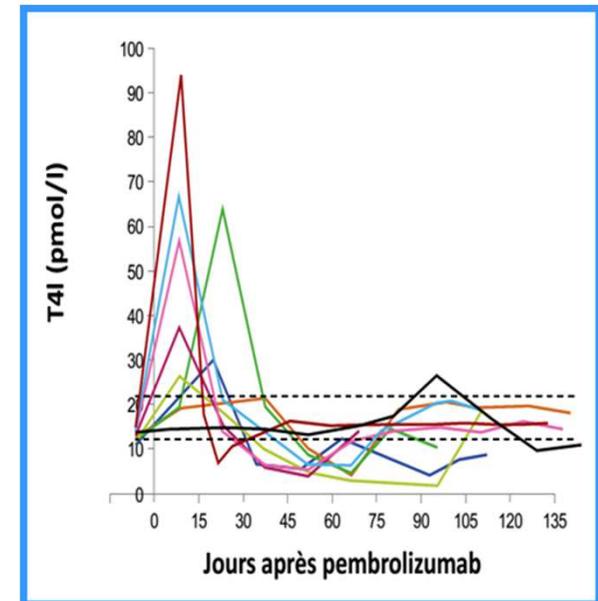
- **Hyperthyroïdies induites par l'amiodarone: 10% des pts traités**
 - Type 1 sur thyroïde pathologique: ATS
 - Type 2 sur thyroïde saine, immuno-allergique: corticoïdes
- **Autres hyperthyroïdies iatrogènes:**
 - IFN alpha
 - Thérapies ciblées des cancers: ITK
 - **Immunothérapies des cancers: anti CTLA4, anti PD1 et anti PDL1++**

Thyroïdites cytolytiques, parfois suivies d'hypothyroïdie, nosologiquement proches des thyroïdites subaiguës

Auto-immunité inconstante

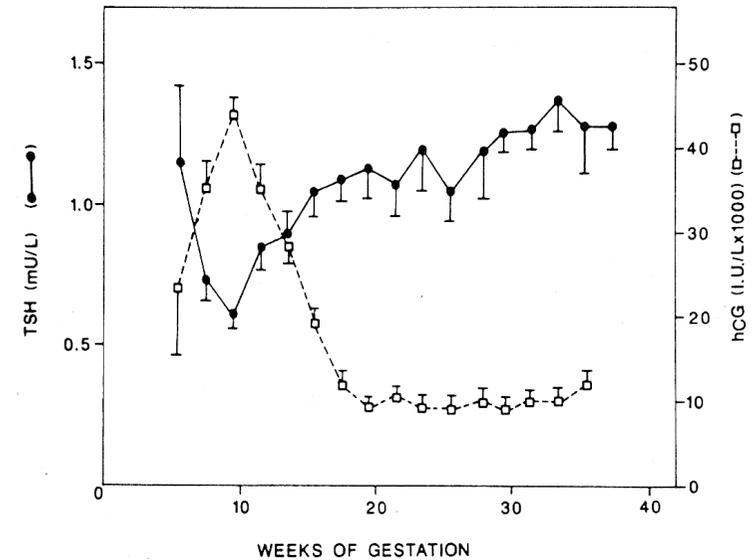
PEC: TTT symptomatique, surveillance prolongée car risque d'hypothyroïdie, indication exceptionnelle de corticothérapie

- **Prise cachée d'hormones thyroïdiennes**



Thyrotoxicose gestationnelle transitoire

- Conséquence de l'action thyroestimulante de l'HCG:
- Homologie de structure des sous-unités β des récepteurs.
- Fréquente : **2% des grossesses**
- Signes cliniques d'hyperthyroïdie au premier trimestre
- Dans les formes graves: vomissements (hyperemesis gravidarum)
- Régresse en 2^o partie de grossesse
- Peut parfois justifier un traitement prudent
- A distinguer d'une maladie de Basedow



Hypothyroïdie

Hypothyroïdie

- Prévalence:
 - 7.5 % des femmes
 - 3% des hommes
 - 10% des sujets âgés

Manifestations cliniques les plus fréquentes de l'hypothyroïdie

Formes asymptomatiques ++ de dg fortuit depuis la généralisation du dosage de TSH

- **Syndrome d'hypométabolisme** : asthénie, frilosité acquise, constipation acquise, bradycardie, prise de poids modeste
- **Atteinte cutanée et des phanères** : peau pâle, sèche, les cheveux cassants
- **Atteinte neuromusculaire** : enraidissement, crampes et myalgies
- **Retentissement gynécologique et endocrinien** : troubles des règles, fausses-couche, hypofertilité



Complications de l'hypothyroïdie

Atteinte cardiovasculaires

- Atteinte fonctionnelle : bradycardie sinusale, insuffisance cardiaque et troubles du rythme ventriculaire
- Infiltration : épanchement péricardique
- coronaropathie : via l'élévation du LDL-cholestérol. Démasquée à l'introduction du traitement substitutif ++

Formes neuromusculaires et neuropsychiques

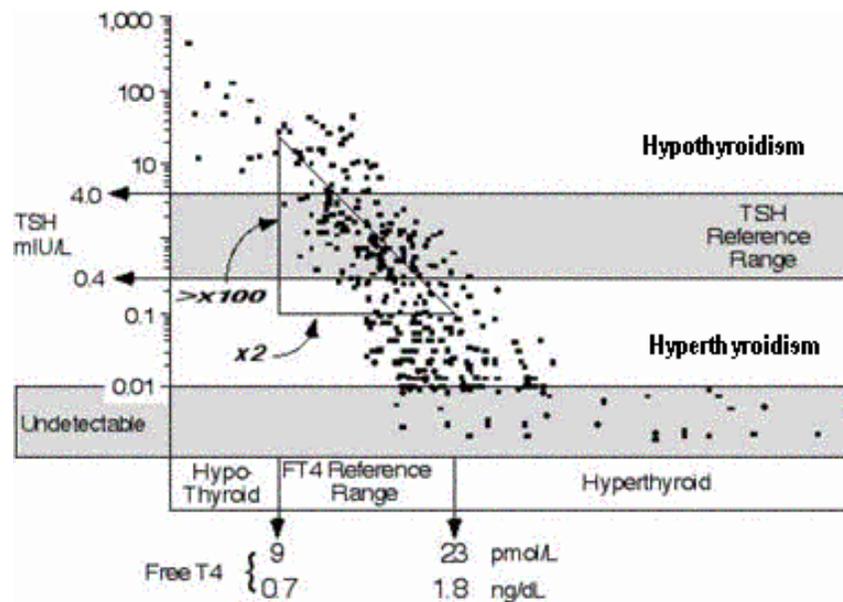
- dépression, syndrome confusionnel ou démence, sujet âgé ++
- myopathie proximale (CPK élevées) ;
- SAOS

Coma myxoédémateux: rare ++

- coma calme hypotonique et hypothermique, associé à avec bradycardie, une bradypnée, une hypotension ; hyponatrémie constante. **Pronostic sévère.**

Hypothyroïdie: diagnostic

- Dosage de TSH seule en 1^{ère} intention pour le dépistage: élevée
- Dosage de T4I en seconde intention seulement: intérêt TSH modérément augmentée



Hypothyroïdie: étiologie

- **Thyroïdites auto-immunes et lymphocytaires chroniques:** Hashimoto (Ac anti-TPO), thyroïdite atrophique, thyroïdites silencieuses ou subaigües
- **Congénitales:** troubles de l'hormonogénèse, ectopie ou athyréose
- **Causes iatrogènes:**
 - Thyroïdectomie
 - Irradiation
 - ATCD d'IRA thérapie
 - Médicaments: IFN, ITK, amiodarone, immunothérapies anti-cancéreuses

TTT de l'hypothyroïdie avérée: L- thyroxine

Conduite thérapeutique variable suivant le terrain

- **Hypothyroïdie récente**, sujet jeune sans facteur de risque CV: débiter le traitement à la dose de 1.5 µg/kg de poids/jour
- **Sujet âgé, à risque CV**, hypothyroïdie ancienne et profonde, coronarien
 - initier le traitement à faible dose sous surveillance clinique et ECG
 - intérêt éventuel d'un traitement β bloquant +/- avis cardiologique
 - majoration par palier toutes les 4 semaines en fonction de T4, TSH, tolérance clinique et ECG
- **Chez la femme enceinte +++ :**
 - majoration des besoins en LT4 de 30 à 50 %.
 - Surveillance toutes les 6 semaines pour maintenir la TSH à moins de 2.5 mU/l.

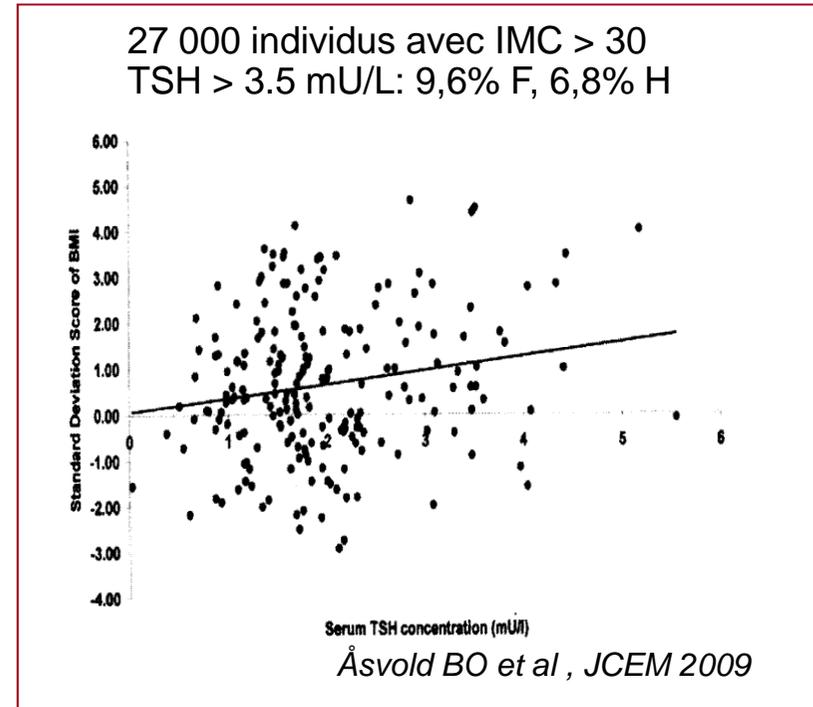
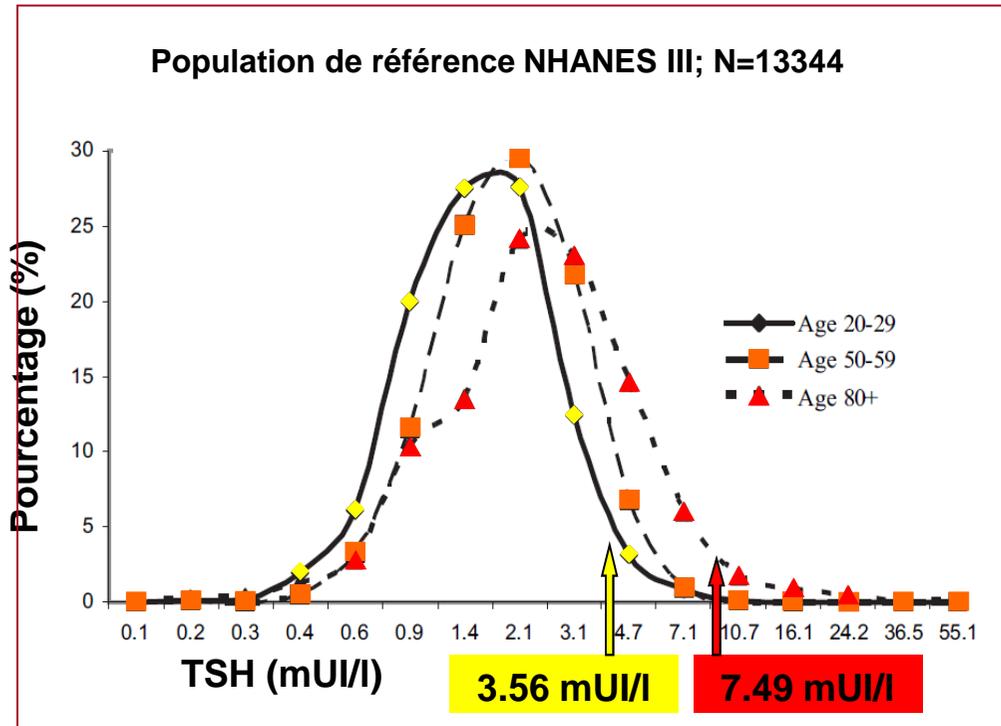
Surveillance

- **TSH exclusivement ++** Inutile d'être à jeun, prise du TTT par LT4 avant le bilan indifférente
- 6 semaines à 3 mois après l'obtention de la dose théorique, puis une fois par an
- Interférences:
 - Absorption: Alimentation, fer, calcium, IPP
 - Catabolisme: inducteurs enzymatiques (barbituriques, rifampycine)
 - Augmentation des besoins: estrogènes: grossesse, contraception OP
 - Baisse des besoins: ménopause, ou arrêt des OP

Hypothyroïdie fruste

- TSH modérément élevée (entre 4 et 10 mUI/L) et T4I normale:
- 3 % de la population
- Faut-il traiter?

Variations de TSH en fonction de l'âge et du poids



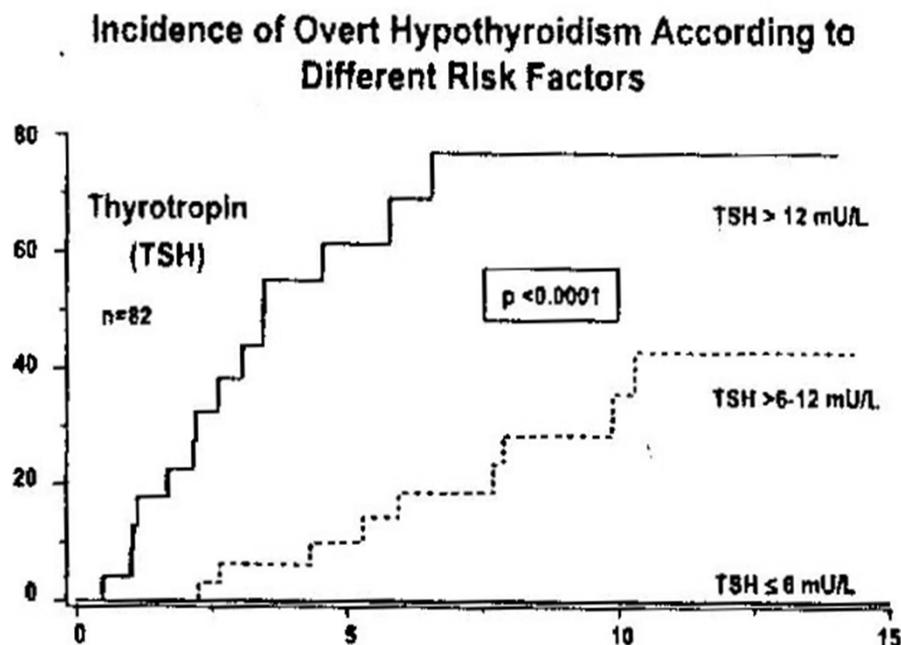
Intervalles de référence spécifiques par tranches d'âge?

Risque de diagnostic d'hypothyroïdie par excès chez le sujet âgé

Taux de TSH sont corrélés avec IMC, Phénomène adaptatif via la leptine à respecter

Basel prospective study

Huber G, Staub JJ, Meier C et al. JCEM 2002



82 patients, TSH > 4.0 mU/l
surveillance : 9.2 yr

Globalement après 10 ans
→ 28% hypothyroïdie avérée
→ 68 % stable
→ 4 % normalisation

Wickham survey *Vanderpump MPJ et al., Clin Endocrinol 1995*

912 femmes surveillées durant 20 ans

Risque annuel d'évolution vers l'hypothyroïdie clinique

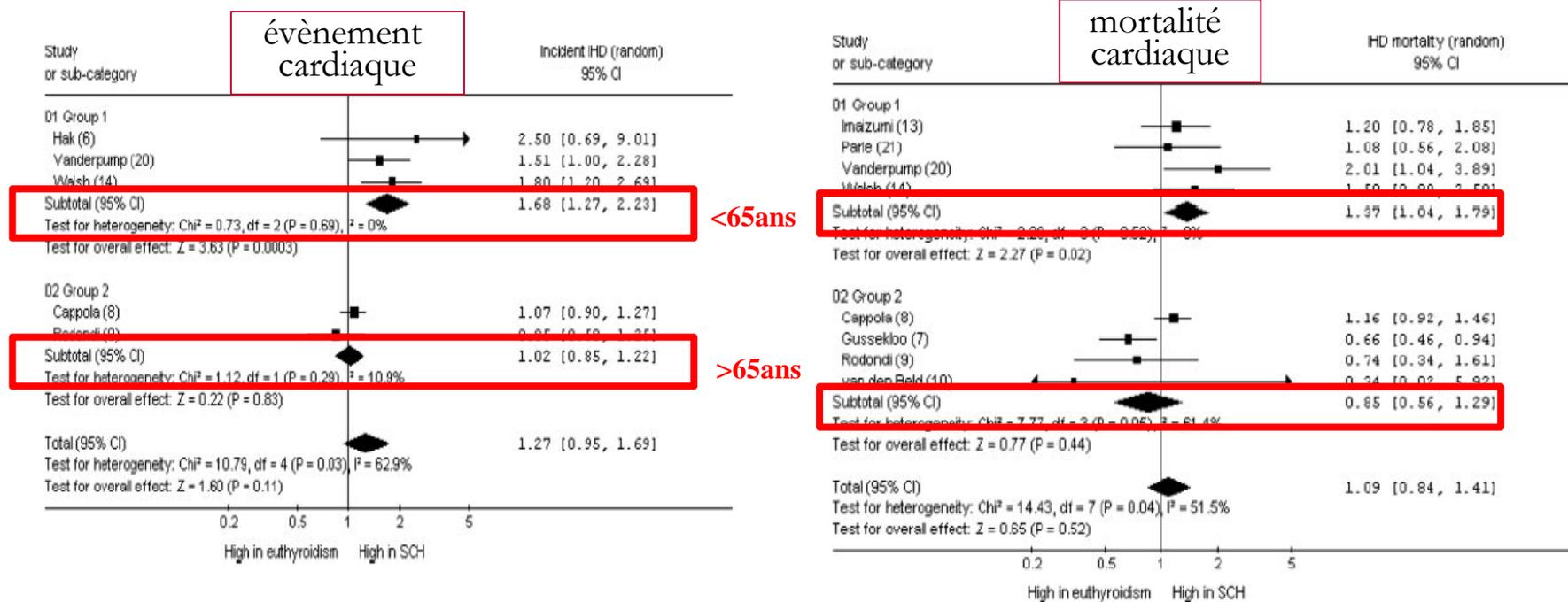
TSH \nearrow ATAb + 4%

TSH \nearrow ATAb 0 3%

TSH N ATAb + 2%

Risque cardio-vasculaire de l'hypothyroïdie fruste

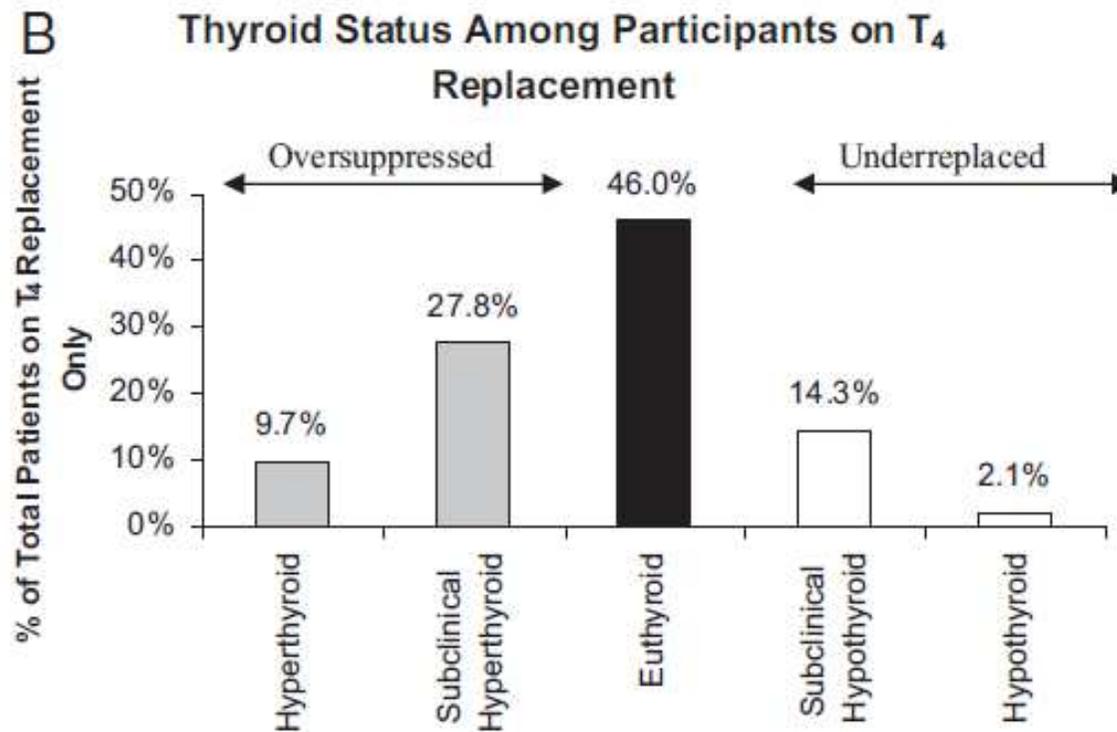
Méta-analyse de 15 études: 2531 HypoF et 26491 EuT



Majoration du risque CV avant 65 ans

Quels risques du traitement ?

- Fréquence des traitements mal équilibrés:
1/3 de patients sur- traités!



Le traitement substitutif de l'hypothyroïdie fruste n'entraîne pas d'amélioration de la cognition / pas de bénéfice cardiovasculaire chez le sujet âgé

- “The Birmingham Elderly Thyroid study”: Etude randomisée des effets d'une substitution thyroïdienne sur la fonction cognitive en cas d'hypothyroïdie fruste Evaluation par:

ETUDE TRUST NEJM 2018

737 patients >65ans

Aucun bénéfice clinique du traitement de LT4 après 65 ans

si TSH < 10 mUI/L

- T
 - pas de bénéfice au-delà de 70ans

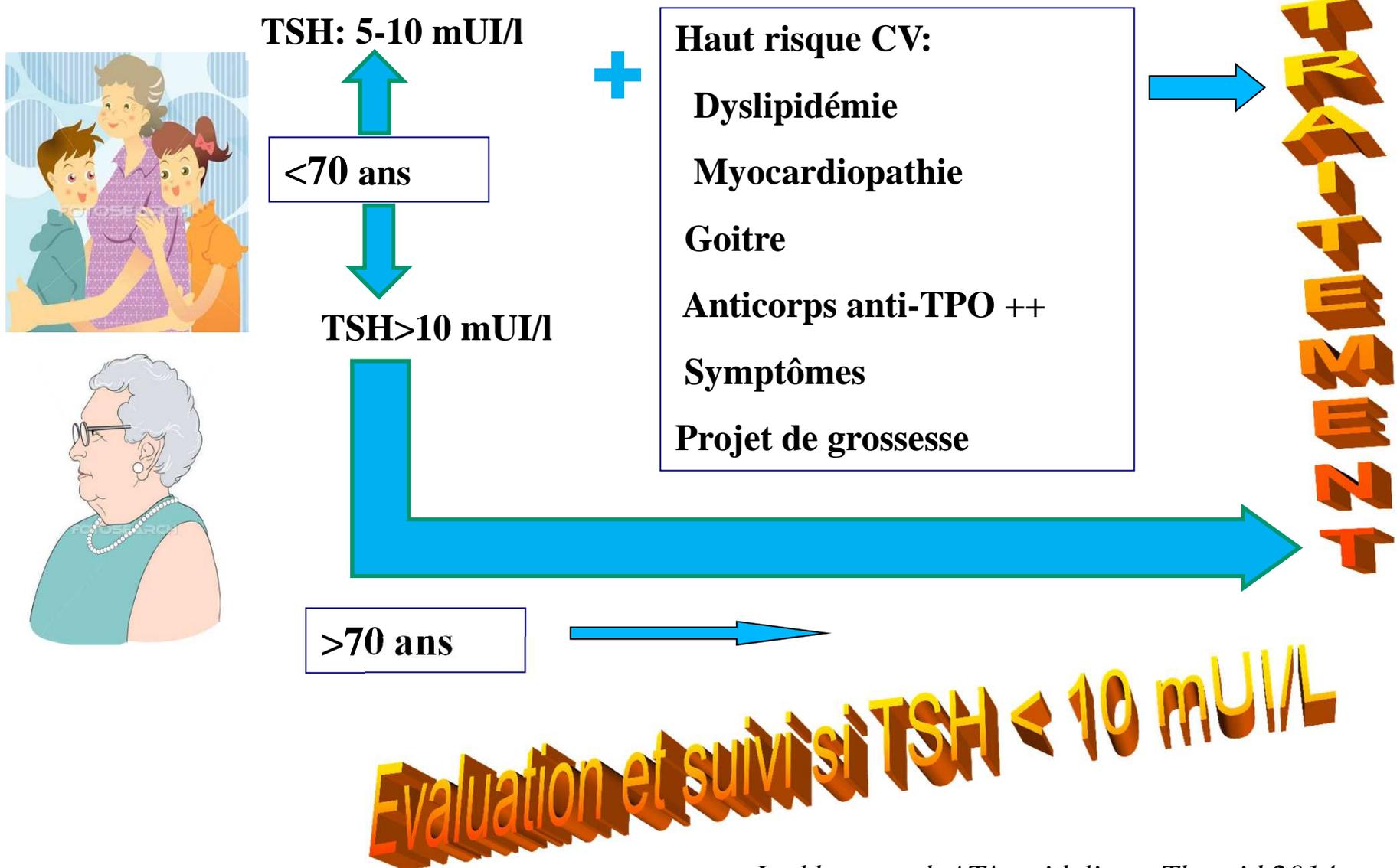
3623

Razvi S, Arc Int Med 2012; 172: 811

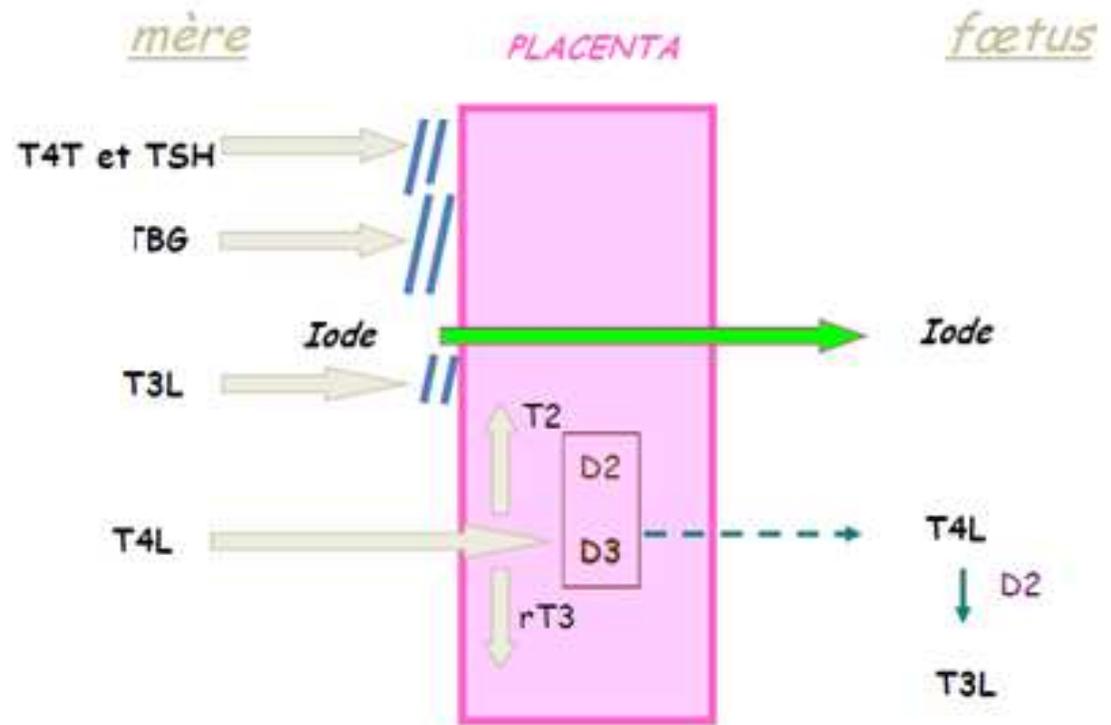
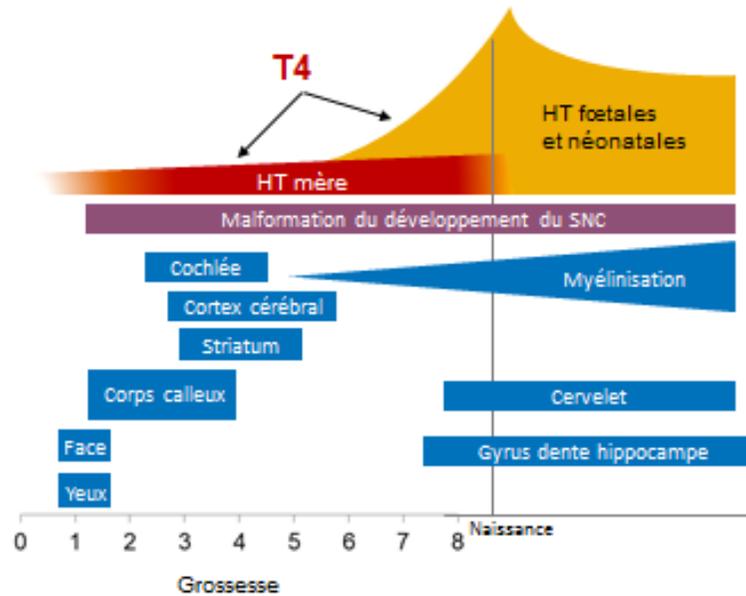
Hypothyroïdie fruste

- Tenir compte de l'âge: bénéfice discuté chez le sujet âgé ++
- Traitement chez la femme enceinte (TSH >4 mUI/L)
- TSH modérément élevée chez le sujet obèse, normalisation avec la perte de poids

Indications thérapeutiques dans l'hypothyroïdie en dehors de la grossesse

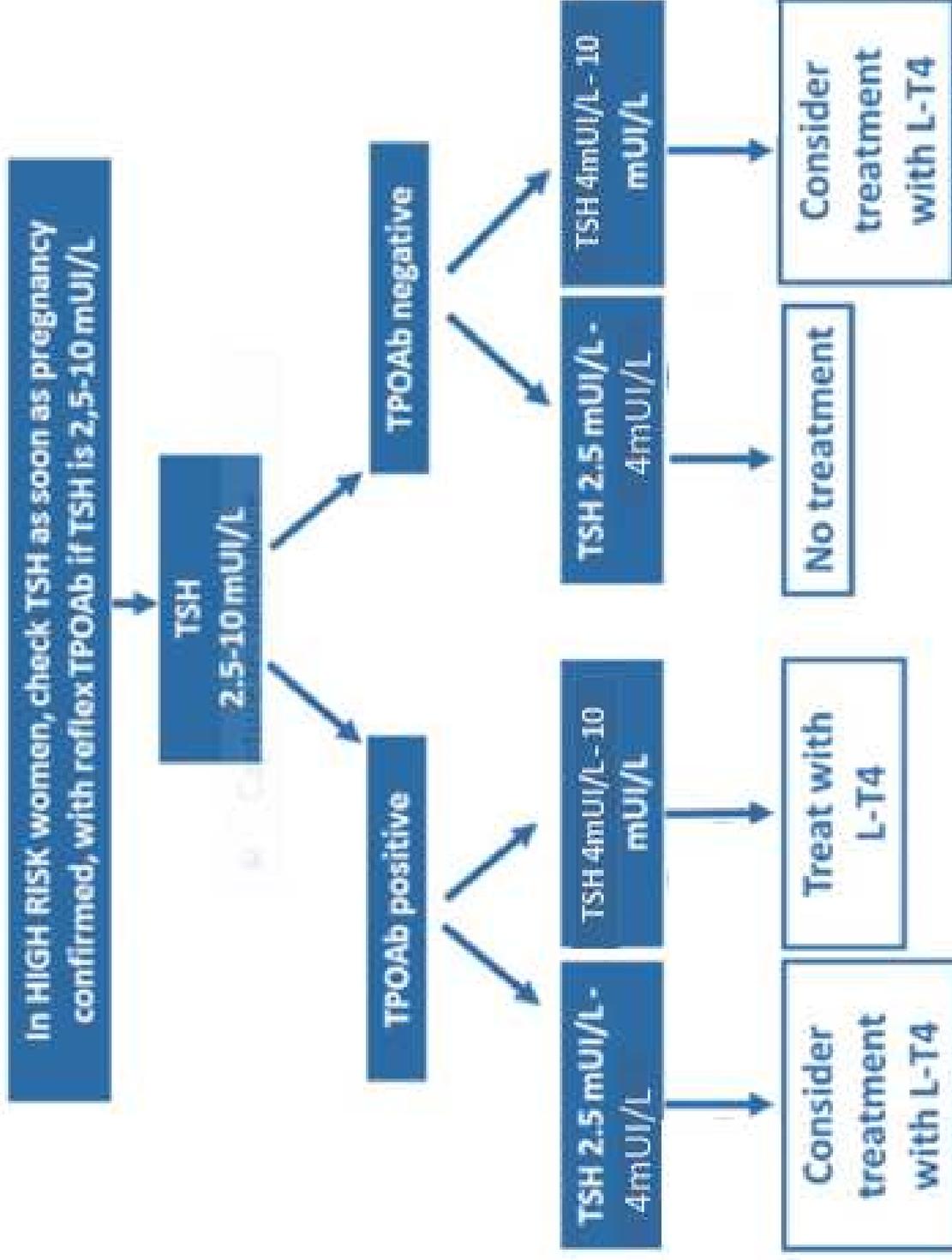


Cas particulier de la femme enceinte : hypothyroïdie

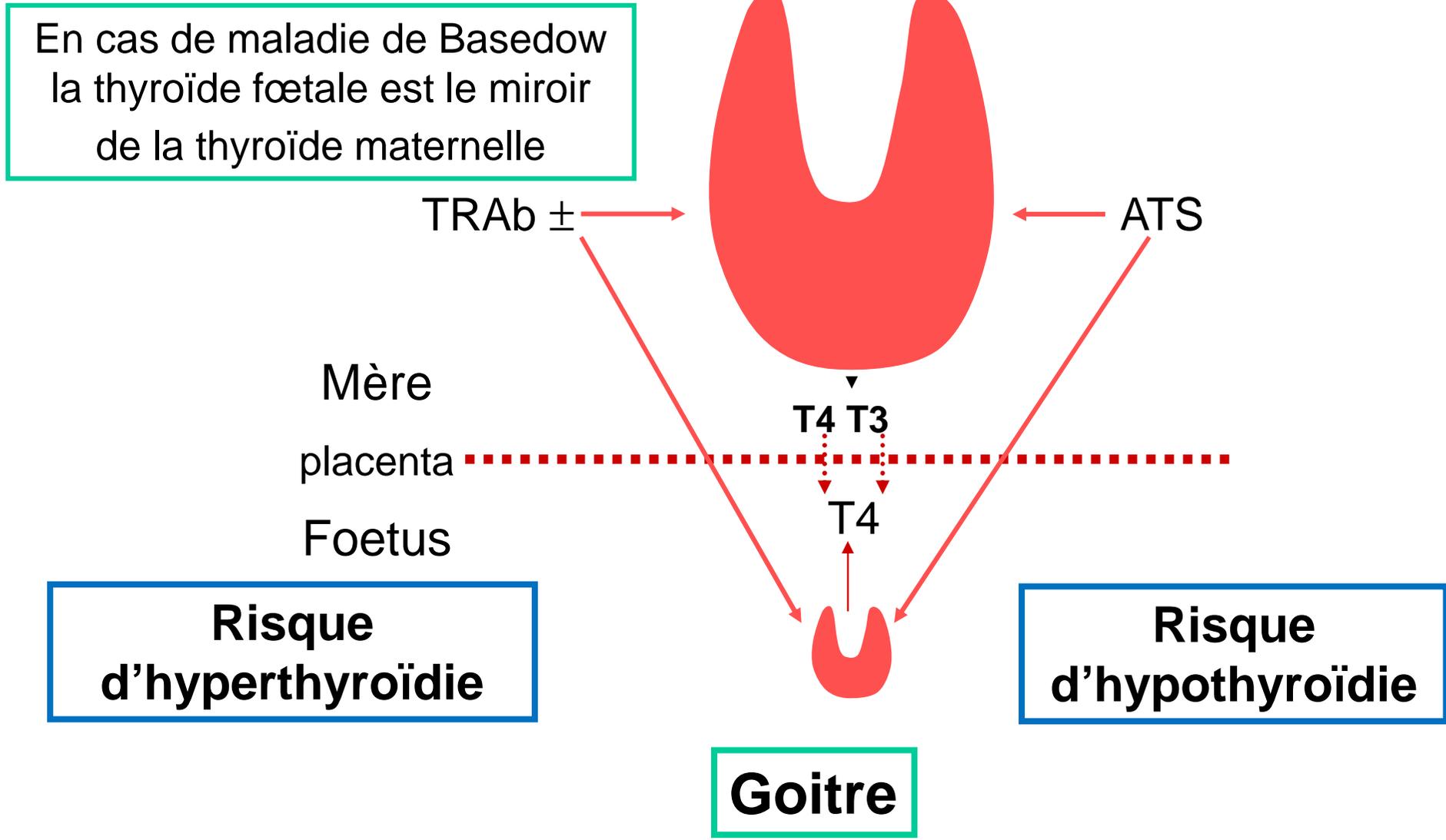


- Besoins en HT accru pendant la grossesse:
 - Fœtus autonome pour la synthèse des HT à partir de 20SG
 - Impact neuro-développemental/ augmentation des complications obstétricales
 - Nécessité d'une majoration systématique des doses d'HT dès le dg de grossesse
 - traitement systématique d'une hypoT fruste si TSH >4mUI/L

Recommendations ATA 2017



Cas particulier de la femme enceinte : hyperthyroïdie par maladie de Basedow

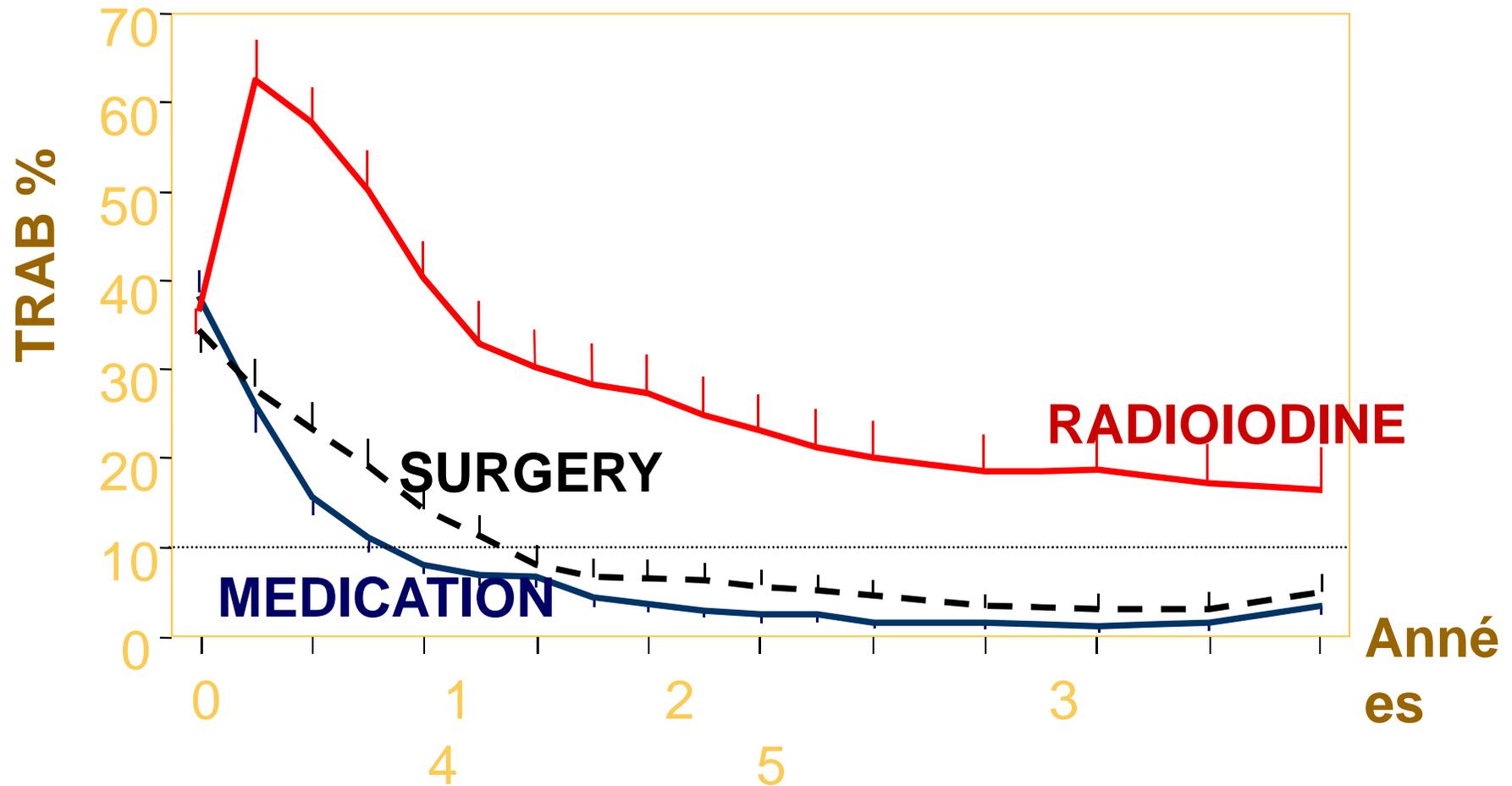


Merci de votre attention !

Indications du dosage des TRAb

- ▶ Maladie de Basedow
 - diagnostic
 - prédiction de rechute en fin de TTT antithyroïdien
- ▶ Hypothyroïdie
 - diagnostic de la forme atrophique
- ▶ Orbitopathie basedowienne
 - diagnostic étiologique dans les formes isolées
 - évaluation du risque de sévérité
- ▶ Goitre nodulaire toxique
 - goitre « basedowifié »
- ▶ Évaluation du risque de dysthyroïdie foeto-néonatale

Evolution des TRAb en fonction des traitements de l'hyperthyroïdie



(Laurberg, EJE, 2008)

Effets indésirables des ATS*

Peu sévères

Rash cutané, urticaire	4-6%
Arthralgies**	1-5%
Troubles digestifs	1-5%
Perturbation du goût	rare

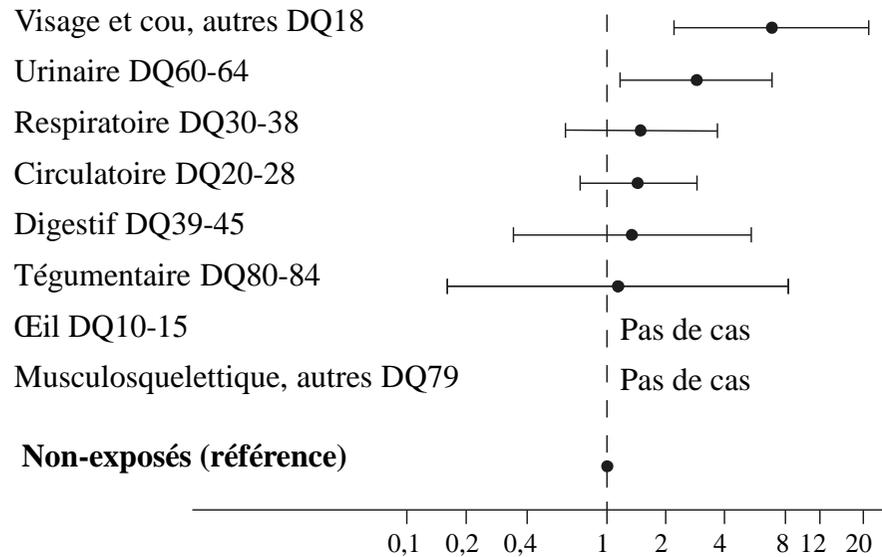
Sévères

Agranulocytose (<500 neutro/mm ³)	0,1-0,5%
Hépatite immuno-allergique	0,1-0,2% (1%) – PTU
Cholestase	rare – CBZ/MMI
Vascularite (ANCA+)	rare – PTU

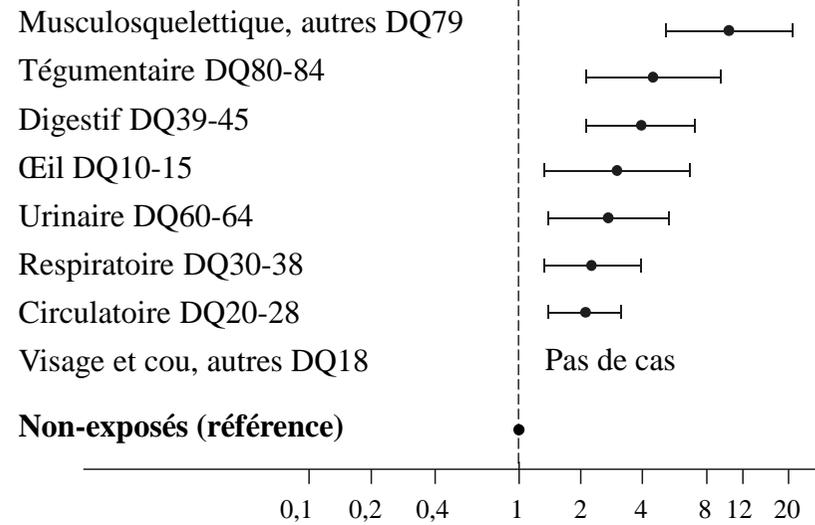
*CBZ/MMI, effets liés à la dose; **peuvent annoncer « polyarthrite »

Térogénicité des antithyroïdiens (2)

Exposition au PTU



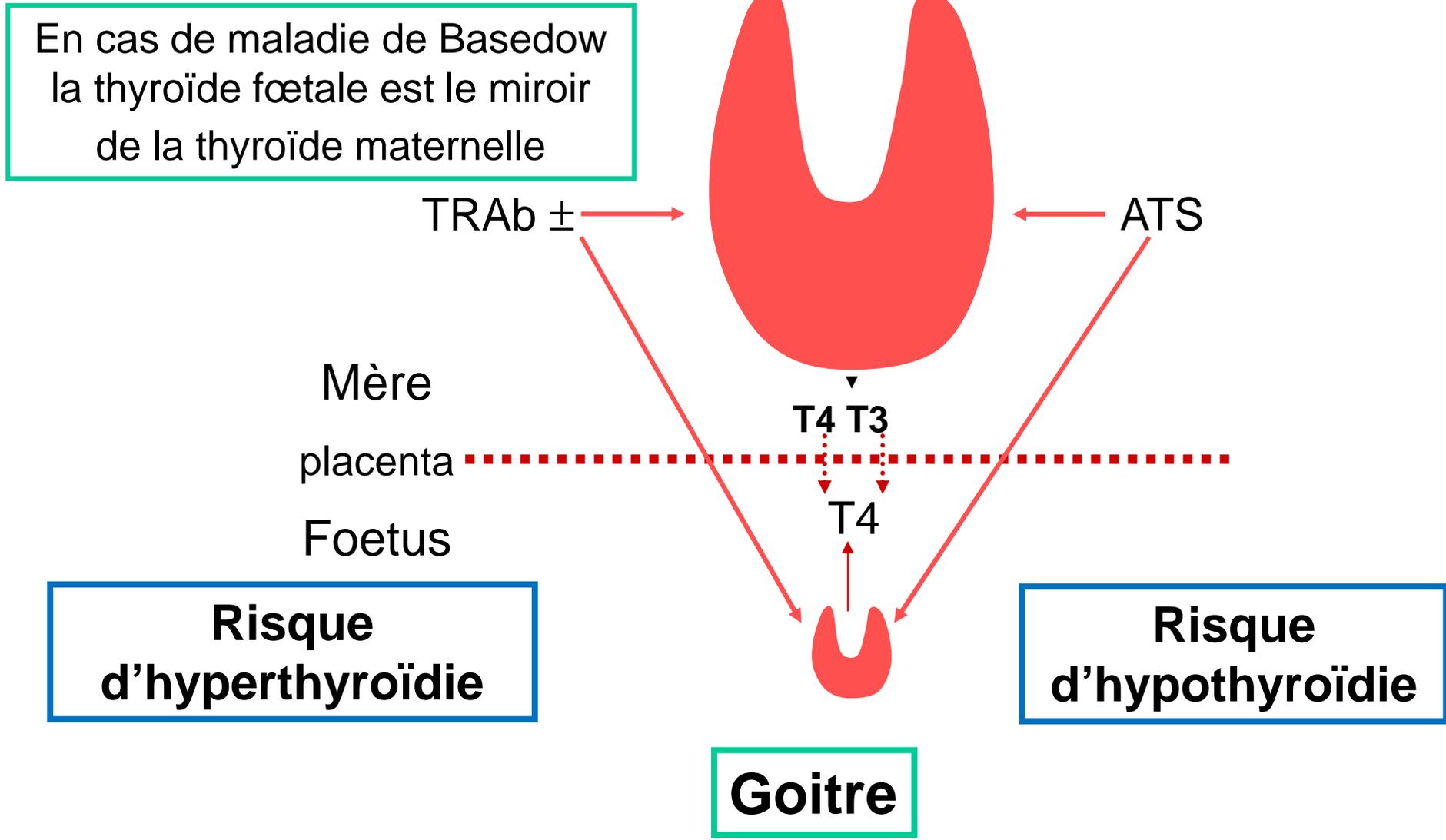
Exposition au MMI/carbinazole



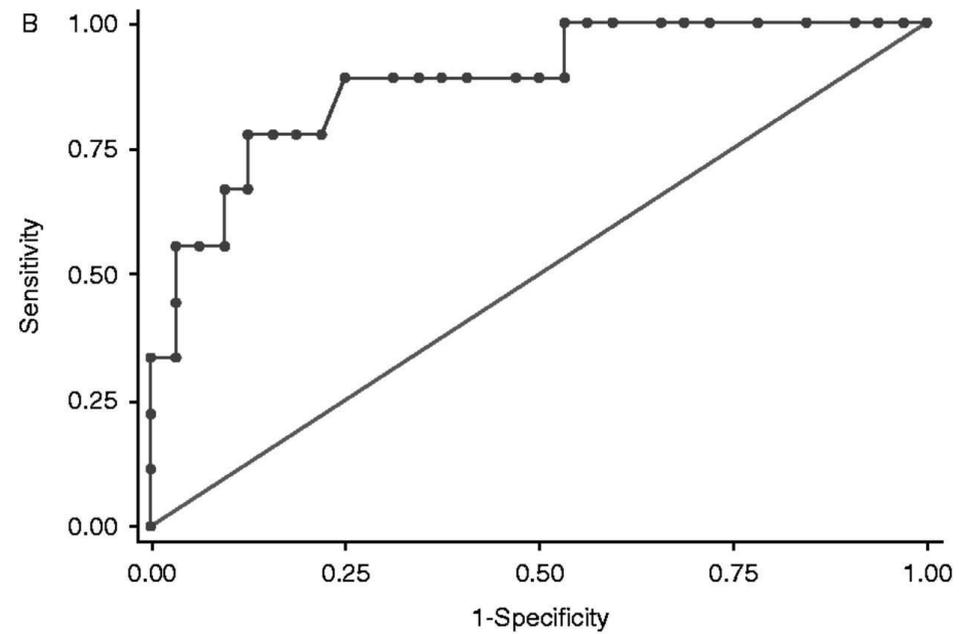
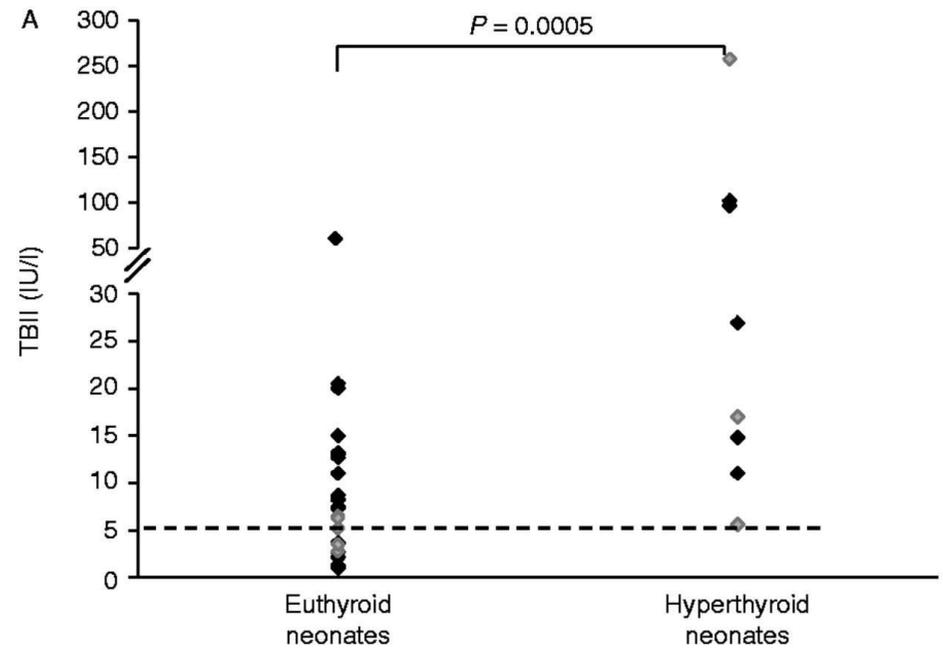
- Le phénotype des syndromes malformatifs après exposition au MMI ou au PTU semble différent
- Les malformations congénitales après exposition au PTU sont moins sévères qu'après exposition au MMI, et sans conséquence néonatale immédiate

Maladie de Basedow et grossesse

Risques spécifiques



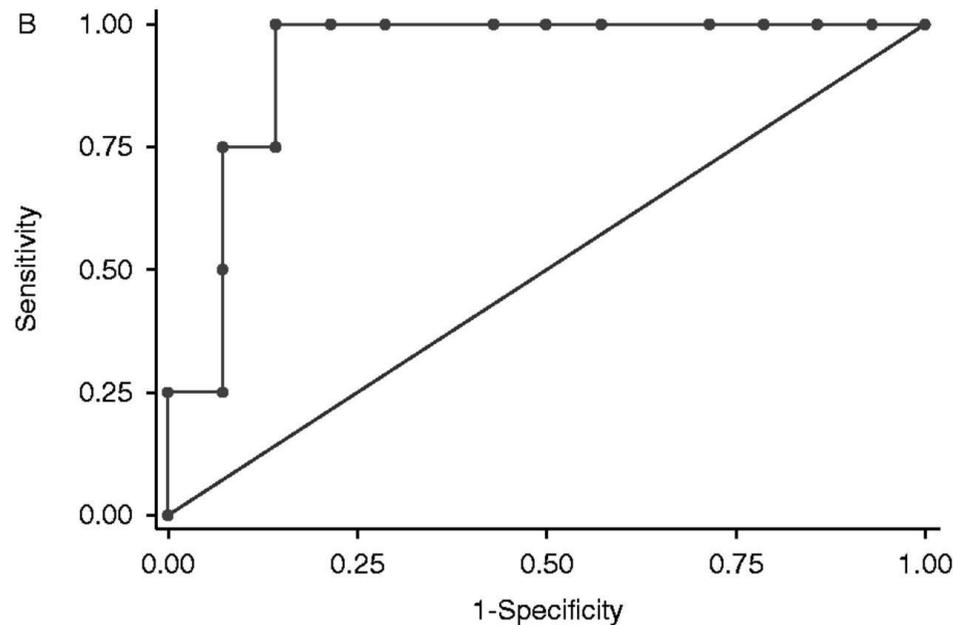
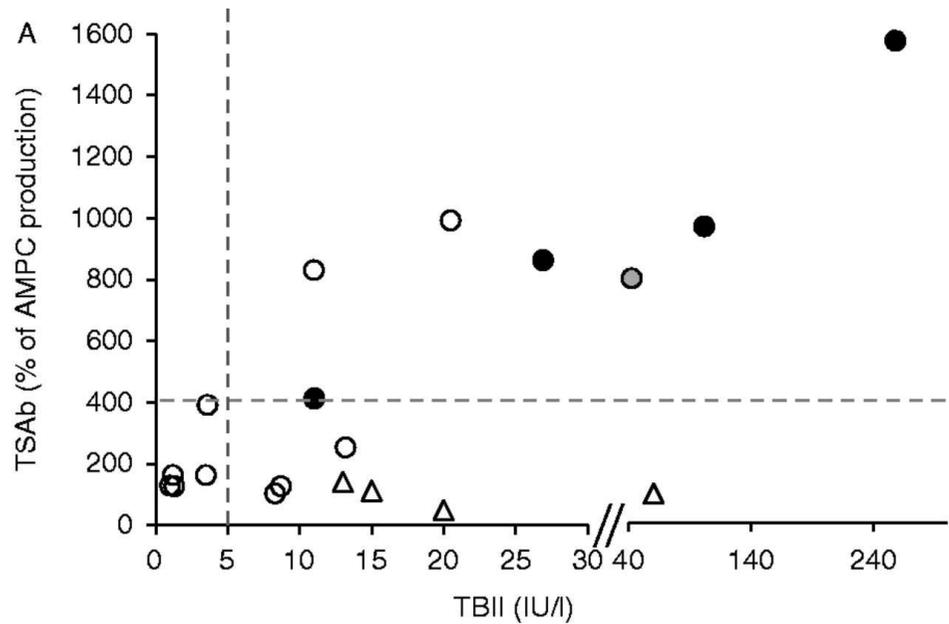
**Taux de TRAK à risque
d'hyperthyroïdie
transplacentaire: 2 à 3N
à T2**



Area under the ROC curve = 0.8837

Juliette Abeillon-du Payrat et al. Eur J Endocrinol 2014;171:451-460

Apport du dosage d'activité biologique des TRAK



Area under the ROC curve = 0.9286

Juliette Abeillon-du Payrat et al. Eur J Endocrinol 2014;171:451-460

Adaptation du traitement médical chez la femme enceinte basedowienne

- Dose d'ATS minimale efficace
- PTU au 1^o trimestre
 - tératogénicité du carbimazole
- Objectif TT:
 - TSH < 2,5 mUI/L, T4L normale haute
- Si AC anti-récepteurs de TSH présents:
 - Risque d'hyperthyroïdie fœtale
 - Surveillance fœtale par échographie, recherche tachycardie, goitre

Aplasia cutis: enfant de mère traitée par carbimazole, en début de grossesse



Hyperthyroïdie iatrogène

Iode: fréquente ++

Surtout Amiodarone : 10% des traitements: bilan thyroïdien systématique avant traitement et surveillé sous traitement

2 types d'hyperthyroïdie

TYPE 1

sur thyroïde nodulaire
persistance d'une fixation
scintigraphique

TTT:
symptomatique
+ ATS

TYPE 2

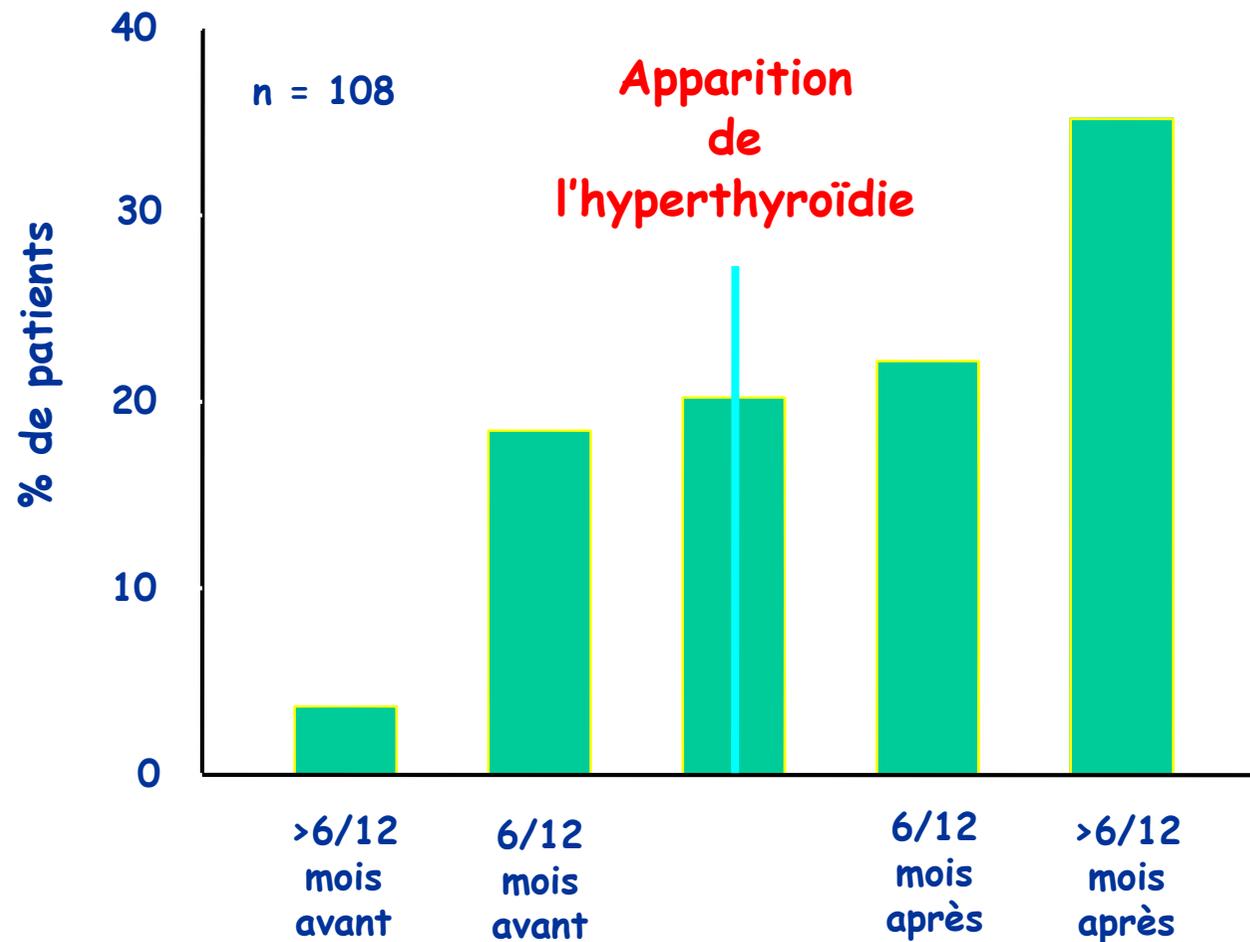
sur thyroïde saine
Thyroïdite induite par l'iode
Glande hypoéchogène homogène
scintigraphie blanche

TTT:
symptomatique +
corticoïdes

Prise cachée d'hormones thyroïdiennes

Scintigraphie blanche, **thyroglobuline basse**

Chronologie d'apparition de l'orbitopathie et de l'hyperthyroïdie



D'après Bartley et al Am J Ophthalmol 1996

Moyens thérapeutiques spécifiques

Anti-thyroidiens de synthèse:

– Effets secondaires:

- Cutanés (réactions croisées possibles)
- Élévation des enzymes hépatiques (surtout PTU)
- Agranulocytose brutale, rare (0.1%) grave +++
- Tératogénicité des dérivés imidazolés au 1^{er} trimestre

– Surveillance biologique

- NFS tous les 10 J pendant les 2 premiers mois de traitement, consignes d'arrêt si fièvre, angine
- Surveillance du BH à la même fréquence depuis le warning sur l'hépatotoxicité des ATS

Traitement de l'hypothyroïdie fruste et risque CV; pas de bénéfice au-delà de 70ans

