

# La thyroïde dans tous ses états

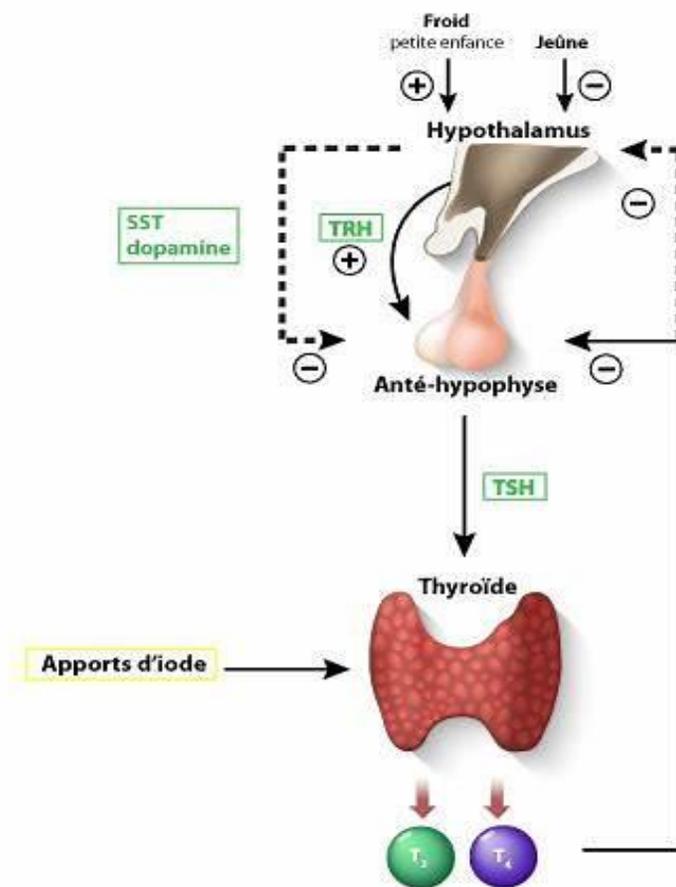
Dre A.Roth (Pressl-Wenger), endocrinologue-diabétologue

Octobre 2024

# Programme

- Physiologie de la thyroïde
- Diagnostics de base des dysthyroïdies
- Thyroïde et grossesse
- Les pièges dans l'interprétation des tests diagnostics
- Take home message

# Physiologie de régulation de la thyroïde



# Principes généraux

- L'hormone majeure sécrétée par la thyroïde= T4
- T3=principale hormone bioactive
- T4 est convertie en T3 par la déiodase dans la majorité des tissus
- T4+T3 sont majoritairement liées (99.5%) à des protéines plasmatiques (TBG= thyroïde binding globulin, albumin et thyroxine binding préalbumine)
- Seule la fraction libre =non liée est biologiquement active et pénètre dans les cellules (grâce à des protéines spécifiques de membrane)
- La thyroglobuline=précurseur des hormones thyroïdiennes, est une glycoprotéine synthétisée par les cellules folliculaires et stockée dans la substance colloïde. Son taux est élevé dans toutes les maladies thyroïdiennes et indétectable si tous les tissus thyroïdiens ont été enlevés

# Dysthyroïdies-cas cliniques

- **Cas 1**

- AA: fatigue, prise de poids (modeste), fragilisation des ongles, constipation, perte de libido, sensation de froid, peau sèche, état dépressif, myalgies, arthralgies, enrouement
- Diagnostic supposé? Que demande-t'on comme examen de labo?

- Dg: hypothyroïdie primaire
- TSH augmentée et T4 libre abaissée
- Si les tests sont pathologique: on ajoute les anticorps anti TPO et anti thyroglobuline et on peut compléter avec un US de la thyroïde
- Causes les plus fréquentes
  - >Inflammation de la thyroïde=thyroïdite de Hashimoto (auto-immun)
  - >médicaments
  - >congénitale
  - >post ablation chirurgicale ou radioactive iodine
  - >Hypothyroïdie transitoire, post thyroïdite du post partum ou thyroïdite subaiguë
  - >carence en iode

# Traitements et suite

- De la levothyroxine (T4): euthyrox, levothyrox, tirosint
- A prendre à jeun le matin ou le soir avant coucher
- Suivi des tests thyroïdiens maximum chaque 8 semaines et adaptation du dosage
- Quand on a trouvé la dose d'équilibre, contrôle 1-2x/année

# Si hypothyroïdie secondaire

- Du à un déficit au niveau de la TSH
- Laboratoire: T4I basse mais TSH anormalement normale ou basse
- Dans contexte maladie hypophysaire ou hypothalamique (s/p craniopharyngiome, adénome pituitaire)
- On utilise pas la TSH pour évaluer l'efficacité du traitement
- On vise T4 libre dans le tiers supérieur de la norme

# Autre diagnostic

- Hypothyroïdie infra-clinique: TSH un peu augmentée (<10mUI/l) mais T4 libre normale

- Que fait-on? Traitement ou non

- Que disent les **recommandations**:

Répéter la TSH et doser les anticorps anti TPO et anti TG

Si persistance TSH augmentée et >10mUI/l et c/o <70 ans: ad ttt!

# Hypothyroïdie et grossesse

- **Recommandations de traitements**

Si hypothyroïdie franche: traitement nécessaire

Si hypothyroïdie subclinique: TSH > 2.5 mUI/L → on dose les anticorps  
Anti TPO

> si AC négatifs: et TSH 2.5-4: pas de ttt; si TSH > 4: ad ttt

> si AC positifs: et TSH > 4: ad ttt >; si TSH entre 2.5 et 4: à considérer

- **Cas 2**

- AA: fatigue, perte de poids, faiblesse musculaire, diarrhées, palpitations, tachycardie, agitation, transpirations
- Dg supposé? Examens labos demandés?

- **Dg hyperthyroïdie** avec T4l et T3l élevées et TSH abaissé ou indétectable
- Diagnostic différentiel:
  - Maladie de Basedow (Graves Disease)=auto-immun
  - Goitre multinodulaire toxique
  - Adénome toxique
  - thyroïdite (de de Quervain, post partum, post immunothérapie)
  - Hyperthyroïdie factice
  - Hyperthyroïdie induite par le iode (patient avec goitre euthyroïdie, après grosses doses de iode)
- Labo demandé: TSH, T4 libre et T3 libre
- On complète avec les anticorps anti récepteurs TSH+ autres anticorps (anti TPO et anti TG)
- US de la thyroïde

# Traitements

- Si maladie de Basedow ou Goitre multinodulaire toxique ou adénome toxique: thionamides=antithyroïdien de synthèse+beta-bloquant

Ou thérapie à l'iode radioactif

Ou opération avec thyroïdectomie totale

- Si thyroïdite: prednisone ou AINS

# Non thyroid illness (NTI) ou euthyroid sick syndrome

- La plupart des maladies (aigues ou chroniques) affectent la fonction thyroïdienne sans vraiment causer de dysfonctions persistantes
- Les tests thyroïdiens peuvent aller un peu dans tous les sens
- Low T3 syndrome: lors de jeûne prolongé ou après traumatisme ou chirurgie

Labo typique: T3 basse, T4 libre et TSH normales ou abaissées

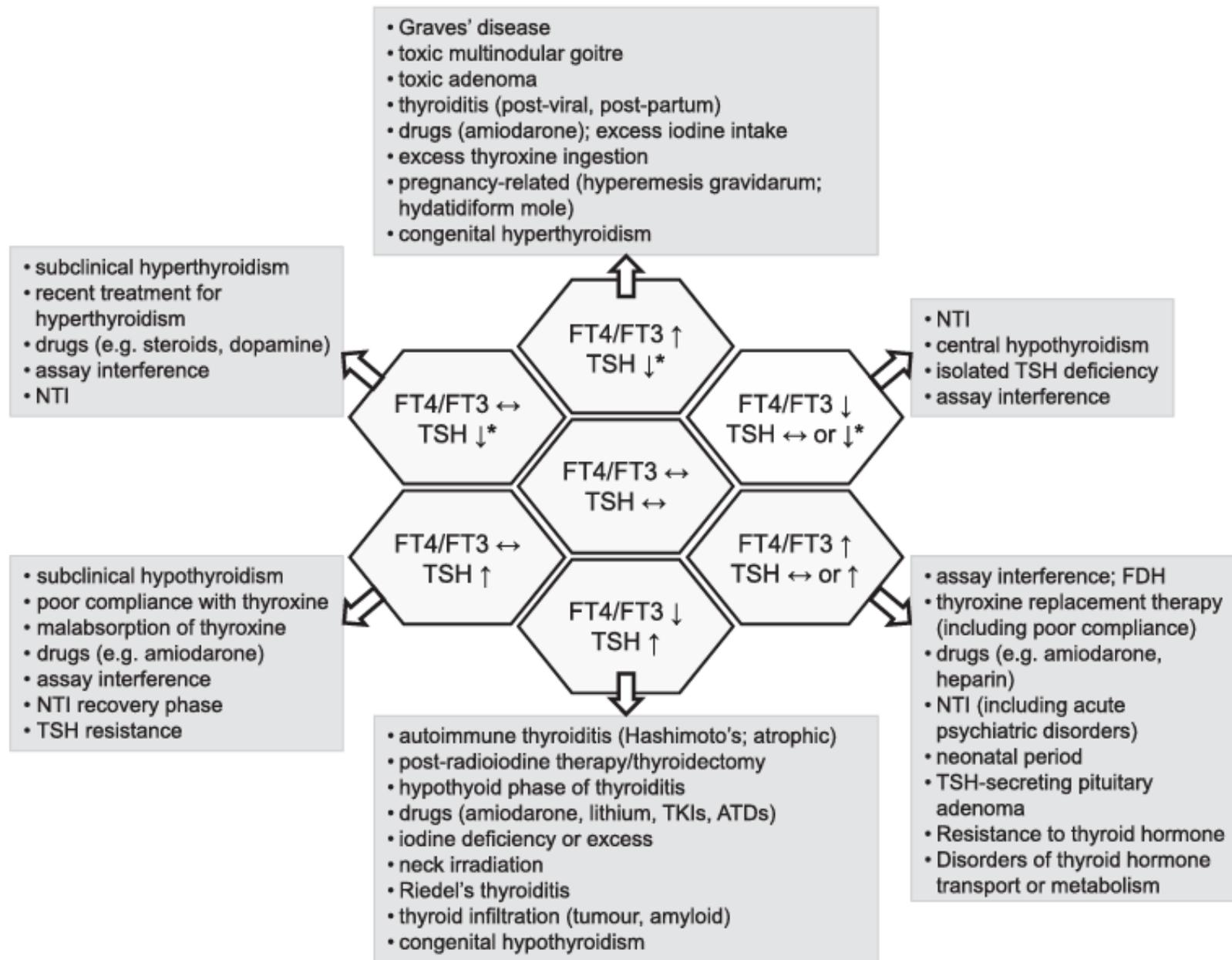
T4 et T3 totales basses

On fait quoi? Rien. Car c'est une réponse adaptative

- Low T4 syndrome: dans les maladies sévères.

Labo associé: TSH basse aussi (pas effondré) puis remonte quand le patient va mieux

- Parfois T4 élevée sans suppression de la TSH ou parfois TSH élevée ou supprimée et T4 et T3 normales



# Grossesse et thyroïde

- La TBG augmente pendant la grossesse x 2 (à cause des oestrogènes)
- Pour maintenir des taux normaux de T4 et T3 libre, la production de la thyroïde augmente
- L'excès de TBG augmente les hormones totales mais pas les libres
- Attention: la T4 libre peut être abaissée avec TSH normale → on dose la T4 totale
- Taux de T4 et T3 totales: +50% durant la 1<sup>ère</sup> moitié de grossesse puis plateau à partir de la 20<sup>ème</sup> semaine de gestation
- Calculs: la référence supérieure de la T4 totale augmente environ de 5% chaque semaine de grossesse, à partir de 7 SA. A 16 SA, les taux de T4 et T3 totales sont 1.5x plus élevés que les taux chez femmes non enceintes

# Grossesse et thyroïde suite

- Les beta HCG sont des homologues de la TSH ; elles ont une faible activité TSH like
- Durant une grossesse normale: pic de beta HCG à 10-12 semaines avec augmentation T4 et T3 totales, légères augmentations des parts libres (T4 et T3 libres) et TSH est un peu abaissé
- MAIS chez 10-20% des femmes enceintes, la TSH est très abaissée, voire indétectable et si les beta HCG sont très élevées → HCG mediated hyperthyroïdie (souvent avec hyperemesis gravidarum)

DD hyperthyroïdie sur maladie de Basedow (faire les TRAK)

- Suite de grossesse: les beta HCG diminuent et les tests thyroïdiens reviennent à la normale

# Hypothèses des changements laboratoires observés durant la grossesse

- Fluctuations HCG et augmentation TBG
- Augmentation du volume circulatoire
- Accroissement de l'activité de la désiodinase 3 (origine placentaire, augmentation de la dégradation T4 et T3)
- Augmentation de la clearance urinaire du iode (augmentation des apports iodés recommandés)

# Hypothyroïdie et grossesse

- On adapte la substitution de levothyroxine lors d'une grossesse
- On vise dans le premier trimestre TSH: 0.1-2.5 mUI/l

Dans le 2<sup>ème</sup> trimestre: 0.2-3 mUI/l

Dans le 3<sup>ème</sup> trimestre: 0.3-3mUI/l

# Pièges dans interprétation des tests thyroïdiens

- Toujours évaluer le contexte clinique: maladie en parallèle, âge, grossesse et utilisation de médicaments, NTI
- Penser aux artefacts-interférences laboratoires
- Diagnostics rares: résistance aux hormones thyroïdiennes, TSHome (thyrotropinome)

# Discordant TFTs

## Step 1: Re-evaluate clinical history

Age

**Consider:**

- neonatal period
- elderly

Pregnancy changes

**Consider:**

- ↓TSH (1<sup>st</sup> trimester; 2° to ↑hCG)
- ↑TT4 & ↑TT3 (from 1<sup>st</sup> trimester; 2° to ↑TBG)
- changes in FT4 & FT3
- pregnancy RR

Thyroxine therapy

**Consider:**

- confounding dietary factors or medications
- malabsorption syndromes
- altered TH metabolism
- non-compliance
- other factors (see Table 2)

Confounding medications

**Consider:**

- amiodarone
- furosemide
- heparin
- corticosteroids
- dopamine
- others (see Table 3)

Non-thyroidal illness (NTI)

## Step 2: Re-assess thyroid status

? hypothyroid

? euthyroid

? hyperthyroid

## Step 3: Decide which TFT is most likely to be discordant

## Step 4: Exclude TH &/or TSH assay interference (consider specialist laboratory input)

## Step 5: Investigate for rare genetic/acquired disorders of HPT function (consider referral to specialist centre)

# Altération de la concentration de la TBG

- Implication: modification de la concentration des hormones totales mais pas de la concentration des hormones libres bien qu'on observe des altérations transitoires avec la T4 et T3 libres
- DD:

Grossesse: augmentation des taux de TBG (liens avec oestrogènes) → T4 et T3 totales sont environ 150% de la valeur habituelle chez personne non-enceinte

Médicaments qui augmentent la concentration de TBG: oestrogènes, raloxifène, tamoxifène, mitotane, fluorouracil, methadone et héroïne

Conséquences chez des patients sous levothyroxine: augmenter les doses!

# Déplacement de la T4 et T3 des hormones de transport

- Médicaments qui peuvent entrer en compétition avec les sites de liaison des hormones thyroïdiennes sur la TBG, l'albumine et la pré-albumine

Furosémide (hautes doses), aspirine, AINS, phénytoïne, héparine

- Action: augmentation des hormones libres
- Idéalement mesurer les hormones totales ou dans le cas de l'héparine: faire prise de sang 10h après la dernière injection pour éviter interférence et faire dosage sans délai

# Mesure de T4 et T3 libre

- Challenging car les concentrations sont faibles (contrairement à la partie liée aux protéines de transport)
- la présence de facteurs dans le sérum qui affectent l'équilibre entre partie libre et partie liée vont perturber la mesure de l'hormone (ex héparin, anti-iodotyronine antibodies, HAAS ou anticorps hétérophiles)
- Importance de varier les méthodes de mesure

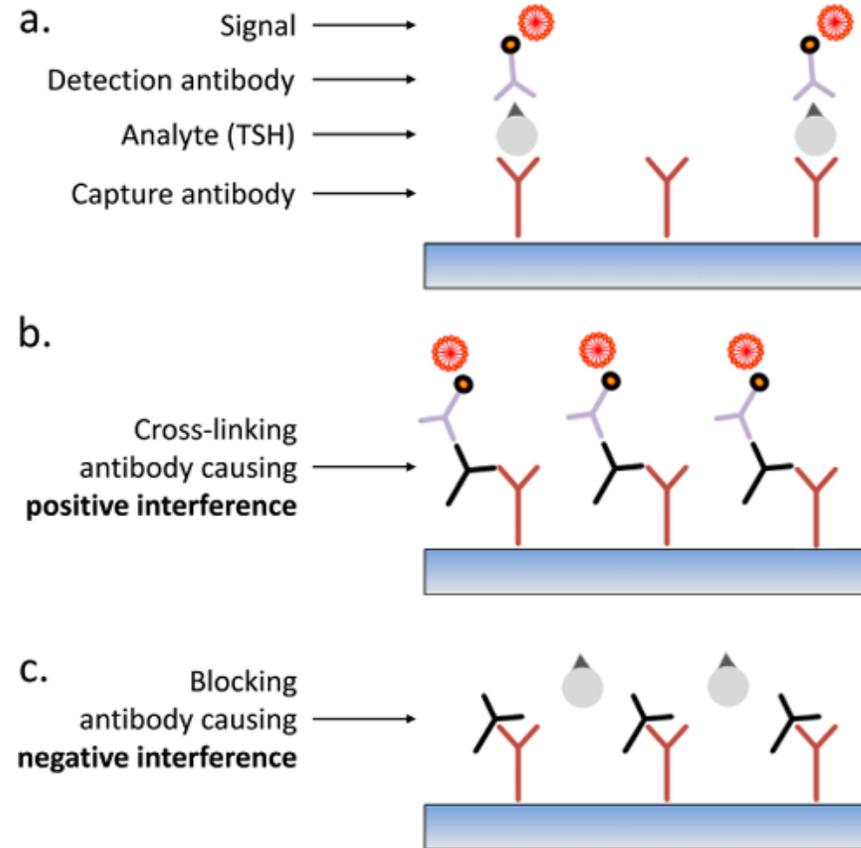
# Médicaments qui affectent la TSH/ Hormones thyroïdiennes

- Médicaments qui affectent la sécrétion d'hormones thyroïdiennes: amiodarone, lithium, TKI's , modulateurs immuns (anticorps monoclonaux)

- Médicaments qui affectent la sécrétion de la TSH:

Agoniste dopaminergiques, glucocorticoïdes, analogues de la somatostatine, réxinoïdes, metformine

# Interférence de mesure de la TSH



# Cas rares

- Résistance aux hormones thyroïdiennes
- Mutation perte de fonction dans le gène THRB, estimé à 1 naissance vivante sur 40-50'000
- Clinique: asymptomatique jusqu'à symptômes d'hyperthyroïdie (arythmie) et goitre
- Impossibilité de supprimer la TSH malgré une dose supra-physiologique de T4I
- Labo: TSH normale ou augmentée et T4-T3I augmentée

## Cas rare 2

- Adénome sécrétant de la TSH, rare!
- En général macroadénome et 60% localement invasif
- Testing: évaluation de la réponse de la TSH à l'injection de TRH (moins d'1.5x d'augmentation de la TSH est fortement suggestif d'un TSH-ome)
- IRM hypophysaire à faire

# Take home messages

- Lors de la réalisation des tests thyroïdiens: bien évaluer le contexte clinique, la prise de médicaments, Non thyroïdal illness
- Durant la grossesse: modification de la TBG et cela affecte l'interprétation des tests thyroïdiens. Plutôt doser les hormones totales et adapter les taux cibles
- Eviter de faire les tests thyroïdiens durant une hospitalisation-si possible (dg NTI)
- Bien réfléchir avant de faire un laboratoire, quel qu'il soit!

QUESTIONS?

MERCI

ET BON APPETIT

# Références

- Endocrine society:management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum
- Overview of thyroid disease and pregnancy, up to date
- Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests
- Endocrinology subspecialty consult, Washington Manual