

La thyroïde

Dr Cédric LUYTON
JOURNEE ACOPHRA

23/11/2017

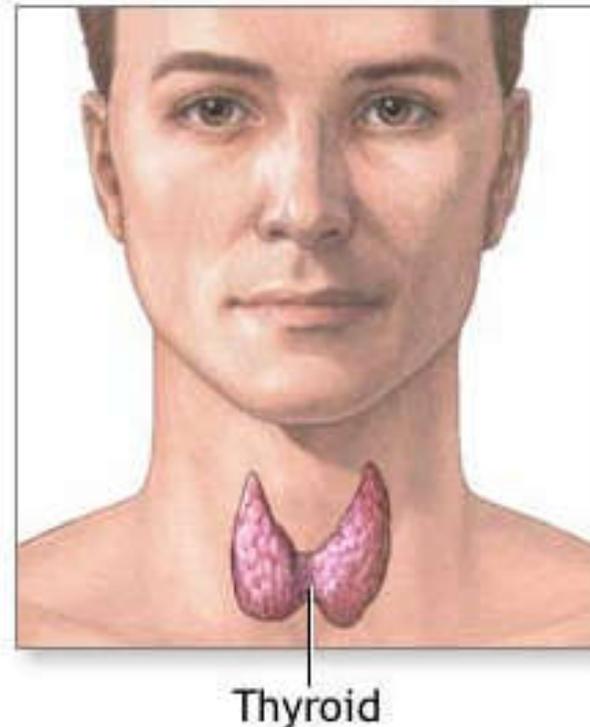
CENTRE HOSPITALIER

 Saint Joseph • Saint Luc

Lyon

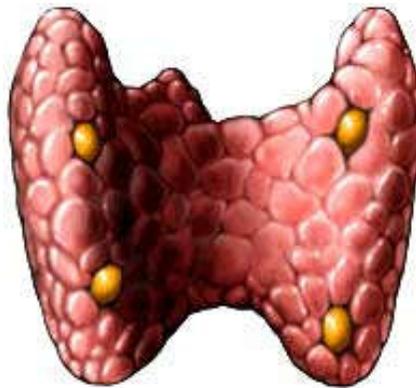
Généralités

- La thyroïde est une glande endocrine située à la partie basse du cou, en avant de la trachée.
- C'est la plus volumineuse des glandes endocrines de l'organisme
- Elle pèse 15 à 20g.



Généralités

- Elle est constituée de 2 lobes symétriques (4 cm de hauteur sur 2 cm de largeur environ) reliés par un isthme.

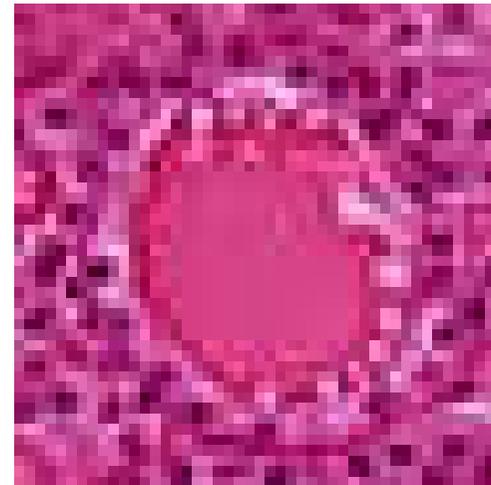


Face
postérieure

- Les 4 glandes parathyroïdes sont sur la face post de la thyroïde.
- Les nerfs récurrents assurant l'innervation du larynx circulent entre la trachée et les lobes latéraux

Histologie et sécrétions

- Elle est constituée de vésicules thyroïdiennes, qui concentrent l'iode circulant pour fabriquer les hormones thyroïdiennes
- Deux hormones sont produites :
 - T3 (Tri-iodothyronine)
 - T4 (Thyroxine)

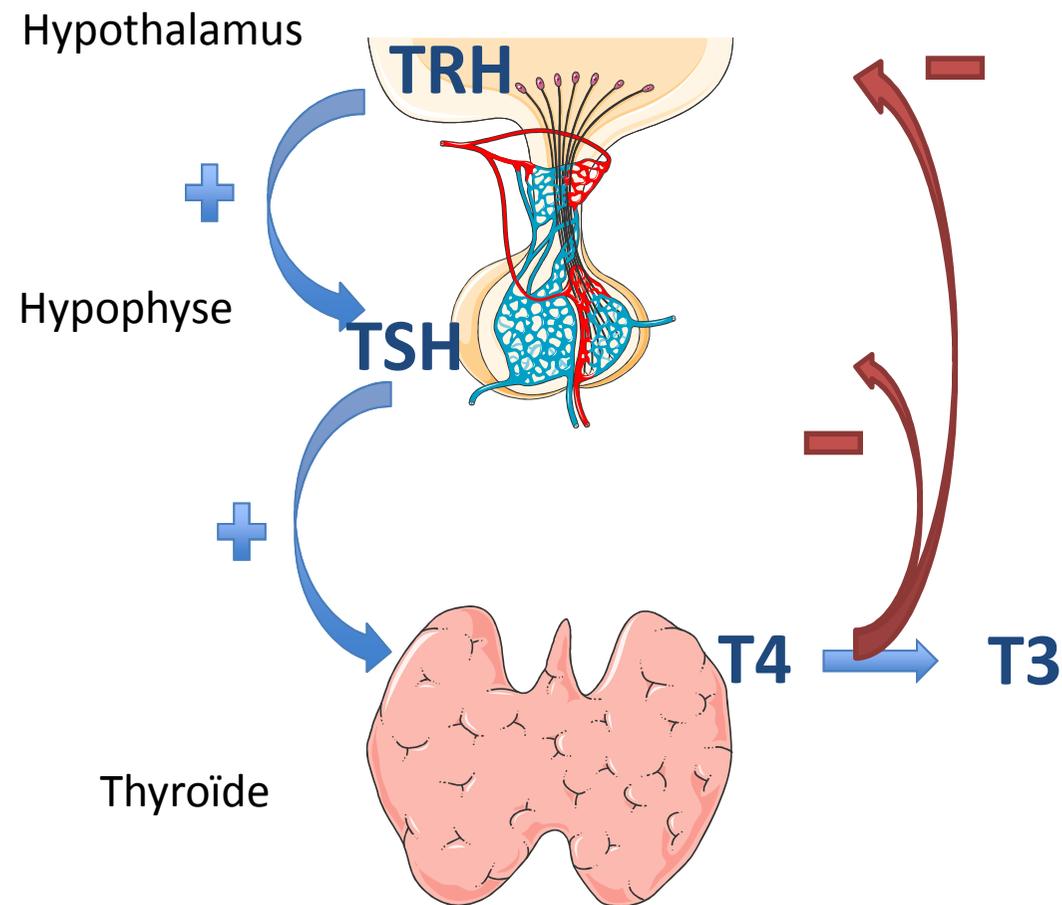


T4 et T3

- L'hormone active est la T3. (très grande affinité pour le récepteur aux H.thyroidiennes)
- La T3 (1/2 vie 2,5j) est produite par la thyroïde et par la conversion périphérique de la T4 (1/2 vie 6,5j)
- Dosage des formes libres : T4 libre et T3 libre



Axe hypothalamo-hypophysaire thyroïde



Rôle des hormones thyroïdiennes

- Indispensables à la croissance (SNC, os)
- Augmentent le métabolisme de base et la consommation d'O₂ par les tissus
- Interviennent dans la thermorégulation
- Accélèrent le rythme cardiaque

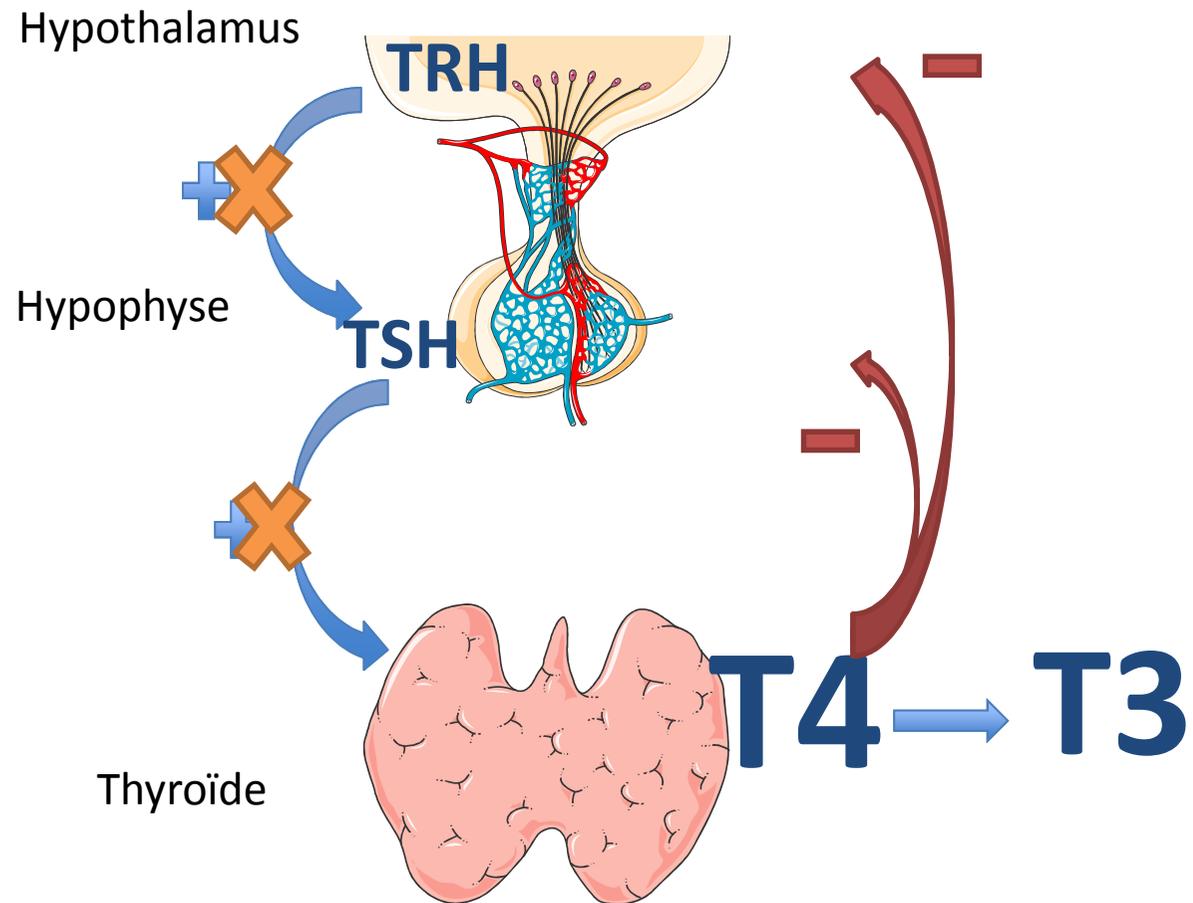
Pré-requis

- En 1^{ère} intention : TSH Uniquement
 - Sauf si pathologie hypophysaire, alors T4L
- Devant toute perturbation du bilan thyroïdien vérifier :
 - Est-il sous Levothyroxine (ou autre) ?
 - A t il reçu d'une injection de pdc iodé ?
 - Est il sous cordarone ?
 - A t il une immunothérapie anticancéreuse ?

Hyperthyroïdie

- Hypersécrétion des hormones thyroïdiennes (T3 et T4).
- Ce Syndrome associe :
 - Nervosité, irritabilité
 - Amaigrissement malgré une polyphagie
 - Hyper-sudation, mains moites
 - Polydipsie, diarrhée
 - Fatigabilité, faiblesse musculaire
 - Palpitations, tachycardie,
 - Tremblements
 - Goitre \pm

Freination de l'axe : TSH basse, T4 et T3 hautes



Que faire devant une TSH basse ?

- Compléter T4L, T3L, AcTPO, Ac anti-récepteur de la TSH, échographie thyroïdienne
 - Ac anti-récepteur de la TSH + : pas de scintigraphie
 - Ac anti-récepteur de la TSH - : Scintigraphie (7 jrs d'arrêt ATS, 1 mois arrêt pdc, 3 mois arrêt cordarone)
- Degré sévérité selon T3L, T4L
 - T3L, T4L augmentées, débiter le traitement selon étio
 - T3L, T4L normales, contrôle TSH, T3L, T4L à 1 mois et avis endoc
 - T3L, T4L basses, déficit thyroïdienne (bilan hypophyse)

Etiologies

- Ac anti-récepteur de la TSH+
 - Maladie de Basedow
 - ATS 12 à 18 mois (B&R ou dose minimale)
- Scinti blanche + AcTPO+
 - Thyroïdite, avant passage en hypo
 - Surveillance si possible, sinon corticothérapie voire PTU
- Cervicalgies
 - Thyroïdite subaiguë de DeQuervain
 - AINS ou Corticothérapie
- Nodule(s) + Fixation nodulaire à la scinti
 - Adénome toxique, goitre multi-hétéro-nodulaire toxique
 - ATS jusqu'à euthyroïdie puis traitement radical

Les traitements

- **Symptomatiques** (non systématique, selon symptômes)
 - Béta-bloquant non cardioselectif
 - Propranolol 40 : $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$
 - Benzodiazépine, si insomnie/agitation
- **Anti-thyroïdiens de synthèse**
 - NEOMERCAZOLE[®] Carbimazole
 - THYROZOL[®] Thiamazole
 - BASDENE[®] Benzylthiouracyle
 - PROPYLEX[®] Propylthiouracyle PTU

ATS

- 1^{ère} intention : Carbimazole ou Thiamazole
 - Si $T4L > 3N$, debuter avec carbimazole 40 mg ou Thiamazole 30 mg
 - Si $T4L < 3N$, debuter avec carbimazole 20 mg ou Thiamazole 15 mg
- 2^{ème} intention : PTU
 - Car risque d'hépatite médicamenteuse sévère
 - Seul traitement 1^{er} trimestre de la grossesse
 - Efficacité++ inhibe conversion T4L en T3L
- Risque agranulocytose
 - NFP tous les 10 jours pendant 2 mois puis si fièvre ou infection
- Surveillance bilan thyroïdien à 3-4 semaines puis /3mois si B&R ou /mois si dose minimale

Alternatives en cas d'échec d'un traitement par ATS

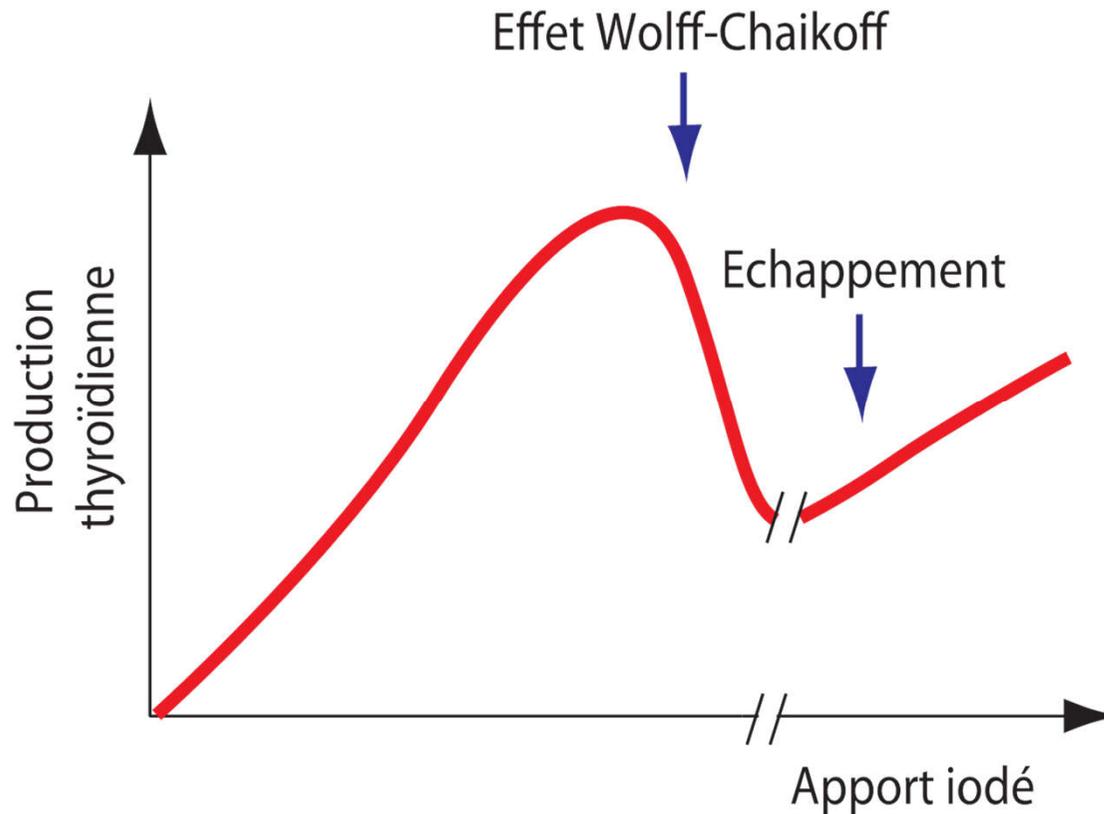
- Parmi les ATS, choisir PTU car inhibe conversion T4 → T3
- Corticothérapie 0,5 à 1 mg/kg surtout si thyroidite + inhibe conversion T4 → T3
- Lithium : inhibe la protéolyse de la thyroglobuline, bloque le couplage de l'iodotyrosine et réduit la formation de gouttelettes de colloïde. Réduction de 40% de la sécrétion hormonale thyroïdienne et une accumulation intrathyroïdienne de l'iode. Possède également une action immunomodulatrice
- Perchlorate : bloque captation de iodure
 - De potassium = arrêt de fabrication
 - De sodium = Irenat[®] sous ATU
- Echanges plasmatiques

Le patient est sous Amiodarone

- Si TSH augmentée
 - On peut poursuivre la Cordarone[®] Amiodarone
 - Prise en charge identique aux autres hypothyroïdie
- Si TSH basse
 - Arrêt Cordarone[®] Amiodarone impératif
 - Compléter rapidement avec T4L, T3L, Anticorps anti-TPO, anticorps anti-récepteur de la TSH, écho de la thyroïde (et scinti mais 3 mois après l'arrêt)
 - Avis endoc rapide

pdc iodé

- Faire bilan initial comme les autres patients
- Contrôle bilan thyroïdien à 1 mois



Préparation avant injection pdc iodé

- Chez qui ?
 - Hyperthyroïdie infraclinique
 - Adénome toxique, prétoxique
 - Antécédent d'hyperthyroïdie
- Comment ?
 - Thyrozol® *Thiamazol* 5 mg : 5 jours avant et 5 jours après l'injection

Orbitopathie basedowienne

- Fdr : Tabac, passage en hypothyroïdie
- Si Baisse acuité visuelle/vision des couleurs →
URGENCE, centre spécialisé
 - Compression du nerf optique
- En l'absence de baisse acuité visuelle, Score d'activité clinique coté sur 7
 - < 3 → Granion Selenium : une ampoule par jour pendant 4 mois
 - > Ou = 4 → Solumedrol 500 mg/semaine pendant 6 semaines, puis 250 mg/semaine pendant 6 semaines

Hyperthyroïdie centrale

- Cause exceptionnel,
 - Soit génétique, résistance aux hormones thyroïdiennes
 - Soit hypophysaire : <1% des adénomes hypophysaires
- Pour le diagnostic :
 - Test de freinage à la T3
 - Test de stimulation TRH, non réponse
- Traitement de l'adenome
 - 1^{ère} intention chirurgie
 - 2^{ème} intention analogue de la sandostatine

Hypothyroïdie

- Etat de carence en hormones thyroïdiennes. Fréquente, surtout chez la femme. Le plus souvent liée à une affection auto-immune.
- La symptomatologie clinique est la traduction du ralentissement général du métabolisme :
- La symptomatologie est dépendante de la profondeur et de l'ancienneté de l'hypothyroïdie : elle est lente et progressive.

Clinique de l'hypothyroïdie

- Peau sèche , froide, pale et jaunâtre
- Myxoedème : infiltration des paupières, du visage qui paraît arrondi, des creux sus claviculaires
- Infiltration des pieds et des mains (sd du canal carpien), raucité de la voix, macroglossie, hypoacousie
- Atteinte des phanères : dépilation (sourcils, pilosité sexuelle), cheveux secs et cassants, ongles striés et fragiles
- Enraidissement musculaire, crampes, fatigue
- Ralentissement psychique, apathie
- Lenteur et limitation des activités
- Frilosité, bradycardie, constipation
- Prise de poids, hyposudation

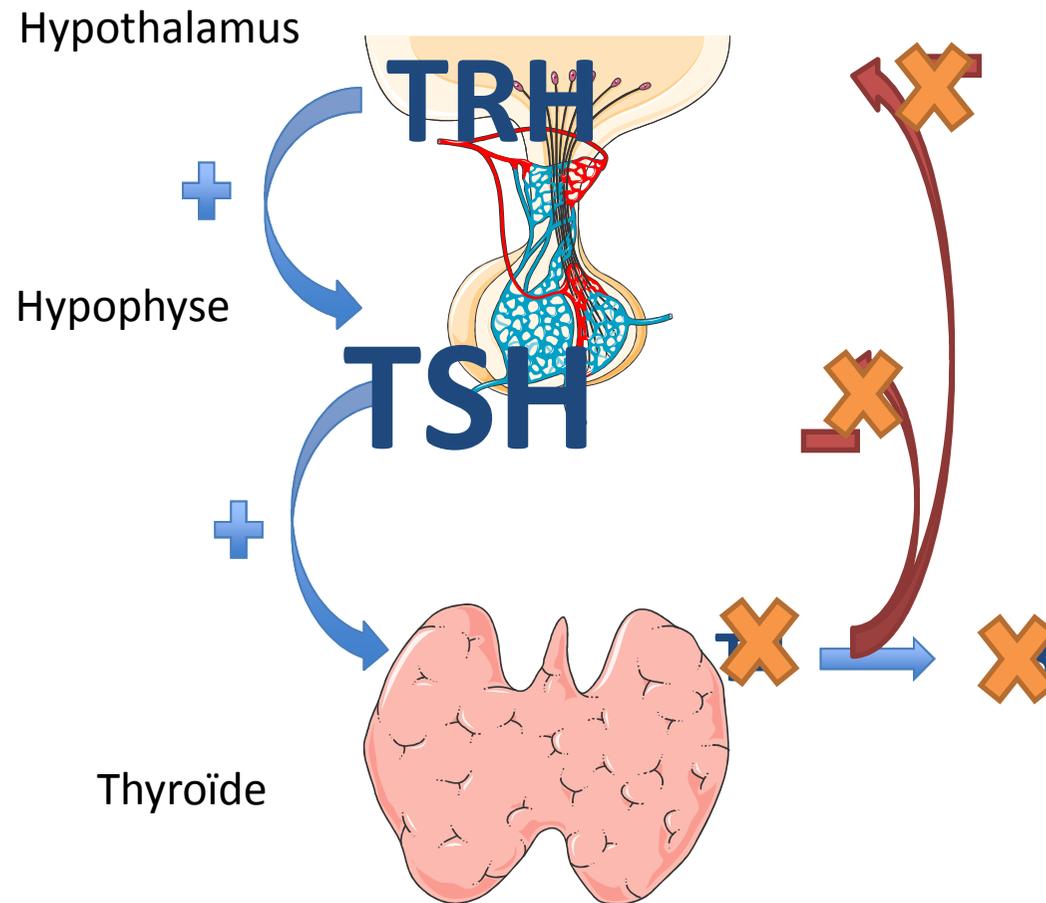
Hypothyroïdie

- L'insuffisance coronarienne est un élément majeur du pronostic et justifie un bilan cardiovasculaire complet avant le début du traitement

Biologie :

- Anémie
- Hypercholestérolémie
- Élévation des CPK
- Tendance à l'hyponatrémie

Stimulation de l'axe : TSH haute, T4 et T3 basses



Que faire devant une TSH augmentée ?

- TSH entre 4 et 10 mUI/l
 - Pas d'urgence contrôle dans 3 mois, échographie si confirmée
 - Traiter si confirmati... T4L basse ou TSH > 10 ET
 - Discuter le traitement si TSH > 10 ET et AcTPO positif ou femme enceinte ou hypothyroïdie clinique d'hypothyroïdie
 - Contrôle 3 mois et annuelle
- TSH > 10 mUI/l
 - Compléter T4L, échographie thyroïdienne, AcTPO
 - Confirmation diag étio et profondeur de l'hypothyroïdie
 - Débuter le traitement

Anticorps anti-Tg si AcTPO neg
Scintigraphie Inutile
Thyroglobuline Inutile

Etiologies

- Thyroïdite de Hashimoto (goitre)
- Thyroïdite (post-partum)
- Intoxication à l'iode, lithium,
- Carence iodée
- Iode radioactive
- Radiothérapie cervicale
- L'agénésie ou la dysgénésie thyroïdienne chez l'enfant

Débuter le traitement

- *Levothyroxine* 1 mcg/kg
 - Sujet âgé > 70 ans, coronarien ou hypothyroïdie profonde débuter à 25 mcg avec des paliers de 3 semaines jusqu'à 1 mcg/kg
 - Coronarien grave ou stable instauration en hospitalisation à 12,5 mcg avec des palliers de 12,5 mcg toutes le 3 semaines en hospit
- Contrôle TSH à 6-8 semaines pour adaptation

La polémique Levothyrox[®]

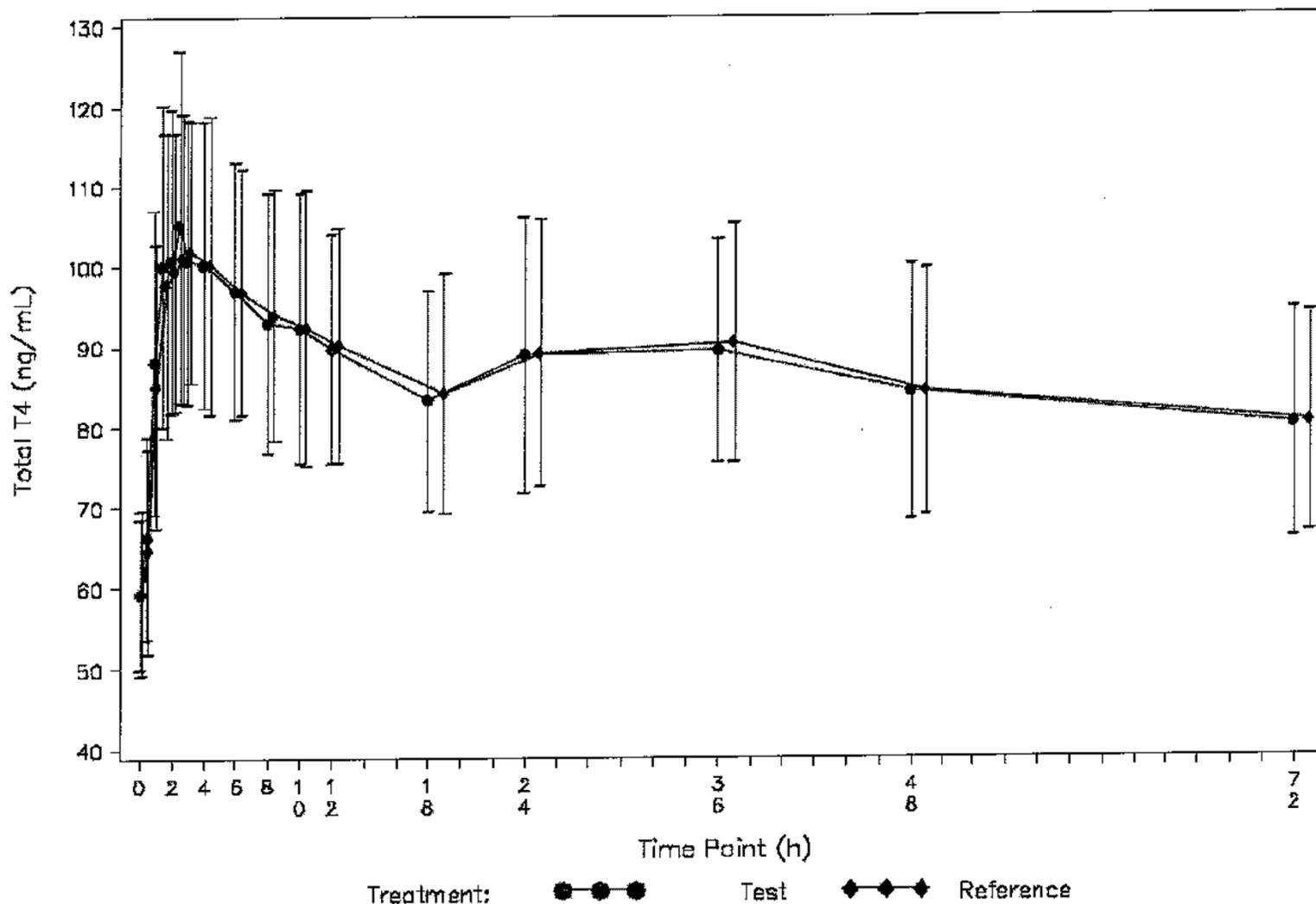
- Changement de formulation à la demande de ANSM en 2012, pour réduire les fluctuations de la teneur en *lévothyroxine* dans les comprimés, au fil du temps et d'un lot de fabrication à un autre
- Objectif réduire les variations de teneur en *lévothyroxine* entre comprimés soient limitées à plus ou moins 5 % de la valeur théorique, jusqu'à la date de péremption, au lieu de plus ou moins 10 %

Un échec prévisible...

- Remplacer une spécialité à base de *lévothyroxine* par une autre expose à des déséquilibres : Nouvelle-Zélande en 2008, au Danemark en 2009
- 2 études de bioéquivalence (200 volontaires sains et 40 volontaires sains)
- Moyennes et Répartition autour des moyennes des concentrations plasmatiques d'hormone T4 très proche
- Mais grande variabilité selon les personnes.
Concentration plasmatique maximale de T4 a été comprise entre environ 75 et 156 ng/ml selon les personnes avec l'ancienne formulation, versus entre 74 et 251 ng/ ml avec la nouvelle
Chez quelques volontaires, les courbes en fonction du temps sont apparues différentes selon la formulation.

Figure 11.1

Arithmetic Mean (\pm Standard Deviation) Plasma Total T4 versus Nominal Time on Linear Scale following 600 μ g Levothyroxine (PK Population)



Subjects

Test: 600 μ g (3*200 μ g tablets) levothyroxine new formulation.
Reference: 600 μ g (3*200 μ g tablets) levothyroxine old formulation.

were excluded from the PK Population.

Source: Section 15.4, Figure 15.4.2.1

Enquête de pharmacovigilance : pas de nouveau signal avec la nouvelle formulation

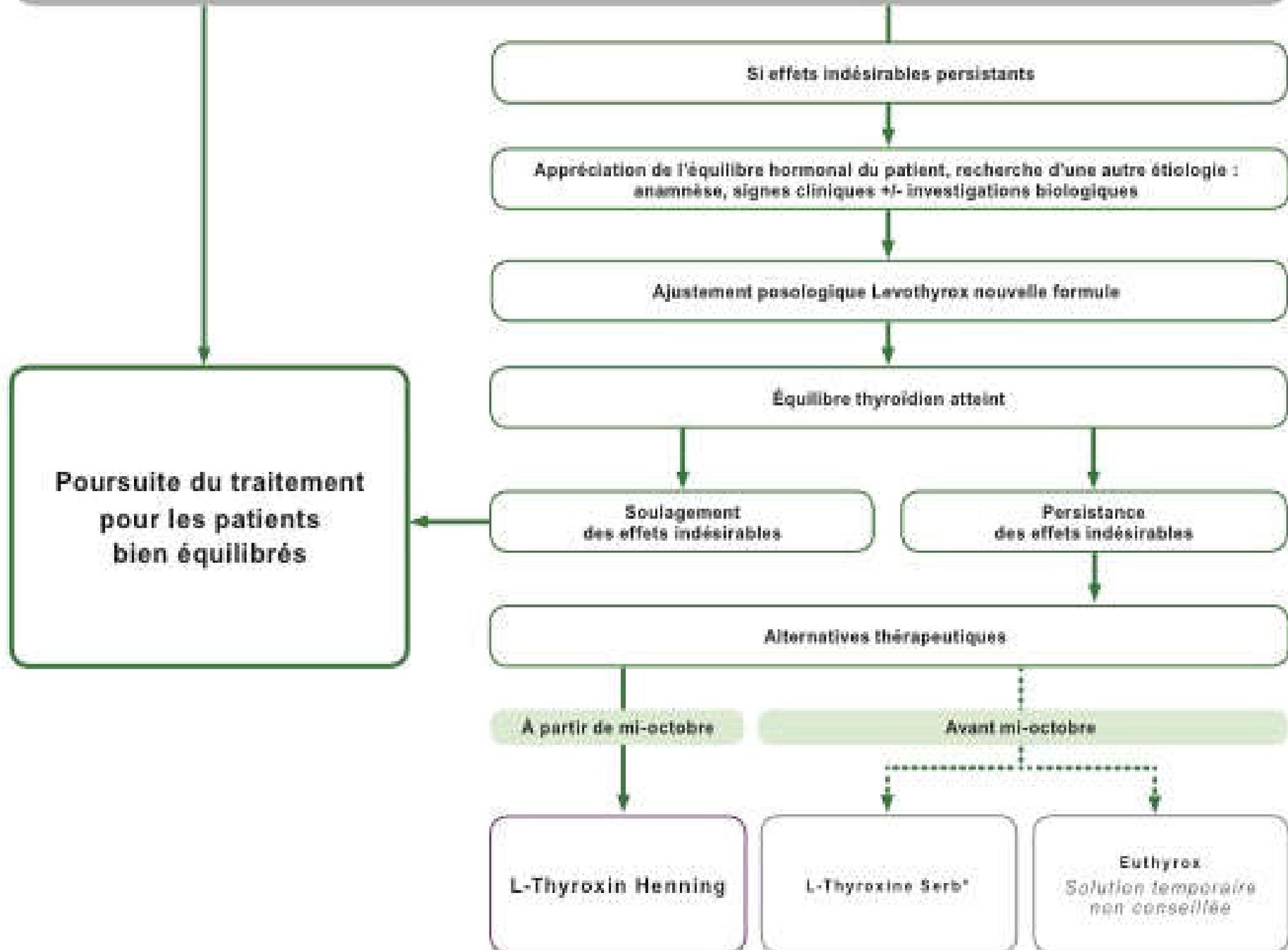
- Sur la période de mars à mi-septembre 2017, 14 633 cas ont été notifiés : 0,6 % des patients exposés.
- Effets indésirables notifiés n'apparaissent pas différents de ceux enregistrés avec l'ancienne formule de Lévothyrox[®] (fatigues, maux de tête, insomnies, sensations vertigineuses, douleurs articulaires et musculaires, chutes de cheveu
- En rapport avec un déséquilibre thyroïdien, sans nouveau signal particulier avec la nouvelle formulation

Elargissement de l'offre

- Attention à chaque changement de formulation, doser TSH 6 à 8 semaines après
- Marge thérapeutique étroite
- Référencement de toutes les formules ?

NOM DE LA SPECIALITÉ	PROVENANCE	LABORATOIRE	COMPOSITION	CIBLE	DOSES ET PRÉSENTATIONS DISPONIBLES	DATE DE MISE À DISPOSITION
<p>Levothyrox comprimé sécable</p> <p>Nouvelle formule permettant une meilleure stabilité de la substance active</p> <p>Princeps</p>	France	Merck	<p>Mannitol, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, acide citrique anhydre</p> <p><i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i></p>	Tous patients	<p>25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg</p> <p>Boîte de 30 comprimés</p>	Mars 2017
<p>L-Thyroxin Henning comprimé sécable</p> <p>Princeps</p>	Allemagne	Sanofi	<p>Amidon de maïs pré-gélatinisé, amidon de maïs, cellulose microcristalline, carbonate de sodium anhydre, thiosulfate disodique, silice colloïdale, huile de ricin hydrogénée</p> <p><i>Principe actif d'origine européenne et excipients d'origine européenne et américaine</i></p>	Tous patients	<p>25, 50, 100, 150 µg</p> <p>Boîte de 100 comprimés</p>	Mise à disposition à partir de mi-octobre
<p>L-Thyroone Serb 150 µg/ml solution buvable en gouttes</p> <p>Princeps</p>	France	Serb	<p>Alcool éthylique, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, propylène glycol</p> <p><i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i></p>	<p>À réserver en priorité aux enfants de moins de 8 ans, aux personnes présentant des troubles de la déglutition et aux patients ayant un historique de prescription antérieur au 31 août 2017</p> <p>Doit être conservée au réfrigérateur</p>	<p>150 µg/ml (soit 5 µg/goutte)</p> <p>Flacon de 15 mL (450 gouttes)</p>	Sur le marché depuis 2006
<p>Euthyrox comprimé sécable</p> <p>Princeps</p>	Allemagne	Merck	<p>Croscarmellose sodique, gélatine, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs</p> <p><i>Principe actif et excipients d'origine européenne</i></p>	Uniquement pour les patients présentant des effets indésirables au Levothyrox nouvelle formule en dépit d'un équilibre hormonal satisfaisant et ne pouvant attendre l'arrivée de nouvelles spécialités mi-octobre 2017	<p>25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg</p> <p>Boîte de 100 comprimés</p>	Mise à disposition temporaire et en quantité limitée à partir du 2 octobre 2017

Patients actuellement sous Levothyrox nouvelle formule



Adaptation du traitement

- Quel est son objectif de TSH ?
 - Norme du laboratoire
 - Sauf femme enceinte, TSH < 2,5 mUI/l
 - Sauf cancer de la thyroïde, dépend du TNM
- Modification de 25 mcg
 - Sauf personne très âgée, coronarienne 12,5 mcg
- Contrôle TSH 6 à 8 semaines après modification thérapeutique

Les autres thérapeutiques

- LEVOTHYROXINE SODIQUE 200 µg/ml sol inj
 - Coma myxodémateux, dose de charge 300 à 500 mcg puis 50 à 100 mcg/j
 - Equivaut à ½ dose orale
- Liothyronine 25mcg CYNOMEL®
 - Substitution rapide des hypothyroïdies
 - Hypothyroïdie avec pronostic vital engagé
 - traitement substitutif de courte durée avant administration d'iode 131 chez des patients habituellement traités par la lévothyroxine.
 - Traitement d'appoint dans le traitement des résistances périphériques aux hormones thyroïdiennes.
 - Traitement d'appoint pour le freinage de la sécrétion de TSH dans certains cancers TSH dépendants, certains goitres simples et certains nodules
- Levothyroxine 100 + Liothyronine 20 = EUTHYRAL®
 - Si échec freination sous levothyroxine seule/persistance des symptômes

Hypothyroïdie centrale

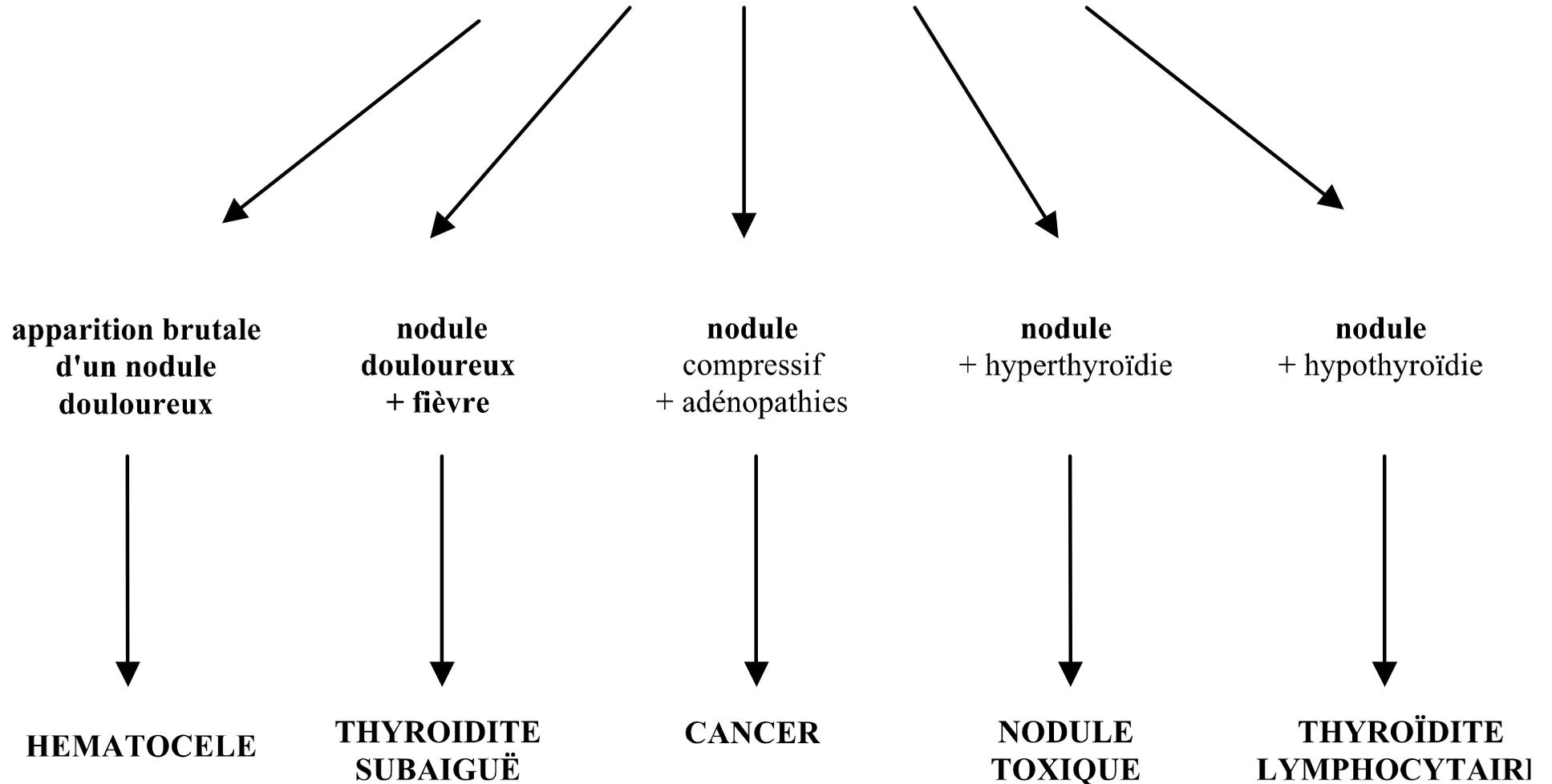
- Rare
- Etiologie
 1. Lésions tumorales ou nécrotiques de l'hypophyse
 2. Conséquence d'un traumatisme crânien ou d'une intervention neurochirurgicale
 3. Insuffisance anté-hypophysaire ou hypothalamique
- Traitement : identique à l'hypothyroïdie périphérique, mais adaptation de la T4L, objectif T4L normale haute

Test TRH

- Indication devenue rare
- Exploration d'une insuffisance thyroïdienne mais souvent les tests statiques suffisent
- Protocole :
 - Prélèvements TSH aux temps : -15 min et 0
 - Injection intraveineuse de la dose appropriée de TRH = Protiréline, **TRH-Ferring**[®] 200µg
 - Prélèvements TSH aux temps T+15, T+30, T+60, T+90 et éventuellement T+120 min

Nodules thyroïdiens

Nodules avec signes d'accompagnement



Que faire devant un nodule

- TSH
- Echographie Thyroïdienne

Rien de plus !

- Si TSH basse, (cf hyperthyroïdie), pas de scinti
=>Traiter l'hyperthyroïdie franche
 - Nodule chaud : chirurgie
 - Nodule froid : cytoponction selon critères échographiques
- Si TSH haute, (cf hypothyroïdie), pas de scinti
=>Traiter l'hypothyroïdie franche et Cytoponction selon critères échographiques
- Si TSH normale
 - Cytoponction selon critères échographiques

Thyroglobuline Inutile

En pratique, cytoponction si :

- Contexte à risque : radiothérapie externe dans l'enfance, histoire familiale de CMT ou NEM2
- Nodule + adénopathie suspecte
- Nodule découvert dans le cadre de l'évaluation d'une métastase prévalente
- Nodule cliniquement suspect: dureté, signes compressifs, augmentation rapide de volume
- Nodule suspect à l'écho

Résultat : Classification Bethesda 2010

- 1. Non satisfaisant pour le diagnostic : absence de cellule, ou insuffisance de matériel cytologique analysable
- 2. Bénin : moins de 3 % de cancers
- 3. Lésion vésiculaire de signification indéterminée : 5 à 15 % de cancers
- 4. Tumeur vésiculaire/tumeur oncocytaire : 15 à 30 % de cancers
- 5. Lésion suspecte de malignité : 60 à 75 % de cancers
- 6. Malin : 97 à 99 % de cancers

Qui opérer ?

- Selon Cytoponction
 - Bethesda 1 : Renouveler la cytoponction
 - si à nouveau Bethesda 1 ou 3 proposer chirurgie
 - Bethesda 2 : Surveillance
 - Bethesda 3 : Renouveler la cytoponction
 - si à nouveau Bethesda 1 ou 3 proposer chirurgie
 - Bethesda 4 : Thyroïdectomie totale ou Lobectomie
 - Bethesda 5 : Thyroïdectomie totale
 - Bethesda 6 : Thyroïdectomie totale
- Augmentation franche de la calcitonine sérique
- Volumineux nodule responsable de compression (troubles de la déglutition, dysphonie)
- Problème esthétique, anxiété ou cancérophobie
- Nodule hyperfonctionnel ou toxique OU traitement radio-isotopique
- Nodules plongeants ou endothoraciques, si leurs caractéristiques le justifient
- Adhésion insuffisante à la surveillance proposée

Surveillance des nodules

- Examen clinique avec recherche de signes de dysthyroïdie, augmentation de volume du nodule, apparition de signes de compression, ou présence d'adénopathies cervicales antérieures
- TSH
- Echographie comparée aux précédentes
- Renouvellement cytoponction selon critères

Rythme de surveillance

- clinique, TSH, échographie
 - 6, 12 ou 18 mois après le bilan initial, en fonction des caractéristiques initiales
 - Puis progressivement espacée après 2, 5 et 10 ans (sous réserve de signes évolutifs cliniques, biologiques, ou échographiques)

Traitement freinateur du nodule thyroïdien

- N'est pas justifié chez la majorité des patients, et en particulier chez les femmes ménopausées
- Hormonothérapie par lévothyroxine modérément freinatrice (TSH = 0,2–0,6 mU/L) peut être discutée :
 - Nodule thyroïdien récent, colloïde, stable ou évolutif, sans évidence d'autonomie, et vivant dans une zone de carence iodée
 - Patients jeunes ayant une dystrophie thyroïdienne nodulaire, en particulier les femmes avant une grossesse et dans les familles où se constituent des goitres plurinodulaires ayant conduit à des interventions chirurgicales
 - Après évaluation de la balance risque–bénéfice à l'échelle individuelle. La tolérance du traitement, son efficacité sur le nodule et la dystrophie périnodulaire seront à reconsidérer lors de la surveillance

Suivi post chirurgical

- BENIN
 - Traitement LEVOTHYROXINE à visée substitutive TSH = norme du laboratoire
 - Pas de contrôle échographique
- MALIN
 - Traitement radio-isotopique selon stade TNM
 - **Traitement freinateur** à poursuivre selon résultat du bilan initial à 1 an
 - **Surveillance thyroglobuline, anticorps thyroglobuline** annuel et échographie selon risque de récurrence

TSH-recombinante :

Thyrotropine alfa

- En préparation à une dose d'iode radioactive
- Evaluation résidu thyroïdien et de cancer bien différencié : dosage de la thyroglobuline (Tg) sérique associé ou non à la scintigraphie à l'iode 131 chez des patients thyroïdectomisés, maintenus sous traitement freinateur
- Protocole :
 - J1 injection IM de Thyrogen[®] 0,9 mg
 - J2 injection IM de Thyrogen[®] 0,9 mg
 - J5 dosage thyroglobuline

