

# La thyroïde

Dr Cédric LUYTON  
JOURNEE ACOPHRA

23/11/2017

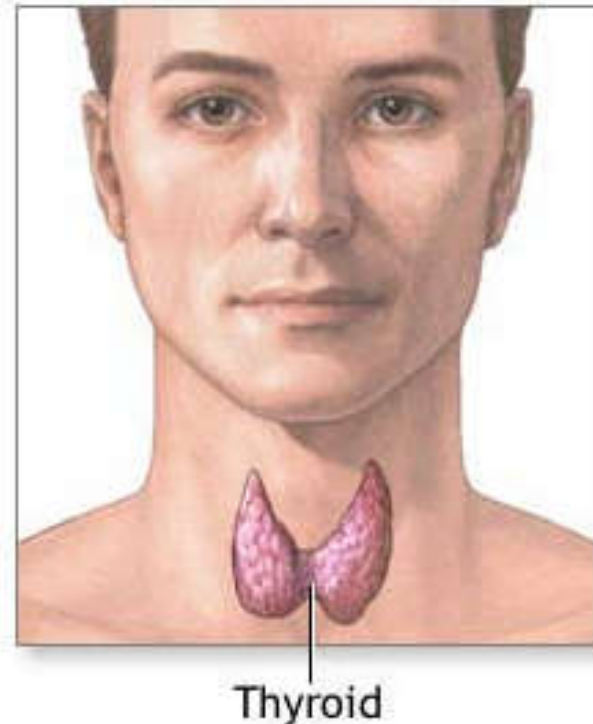
CENTRE HOSPITALIER

 Saint Joseph • Saint Luc

Lyon

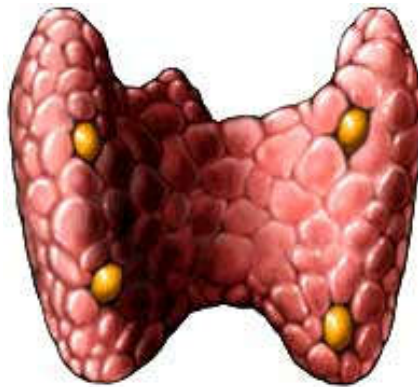
# Généralités

- 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.

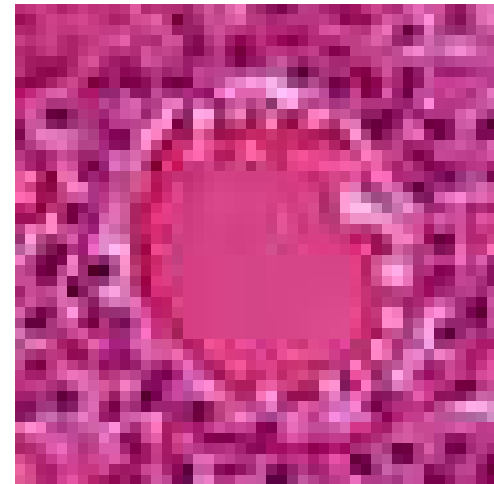


Face  
postérieure

- 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)

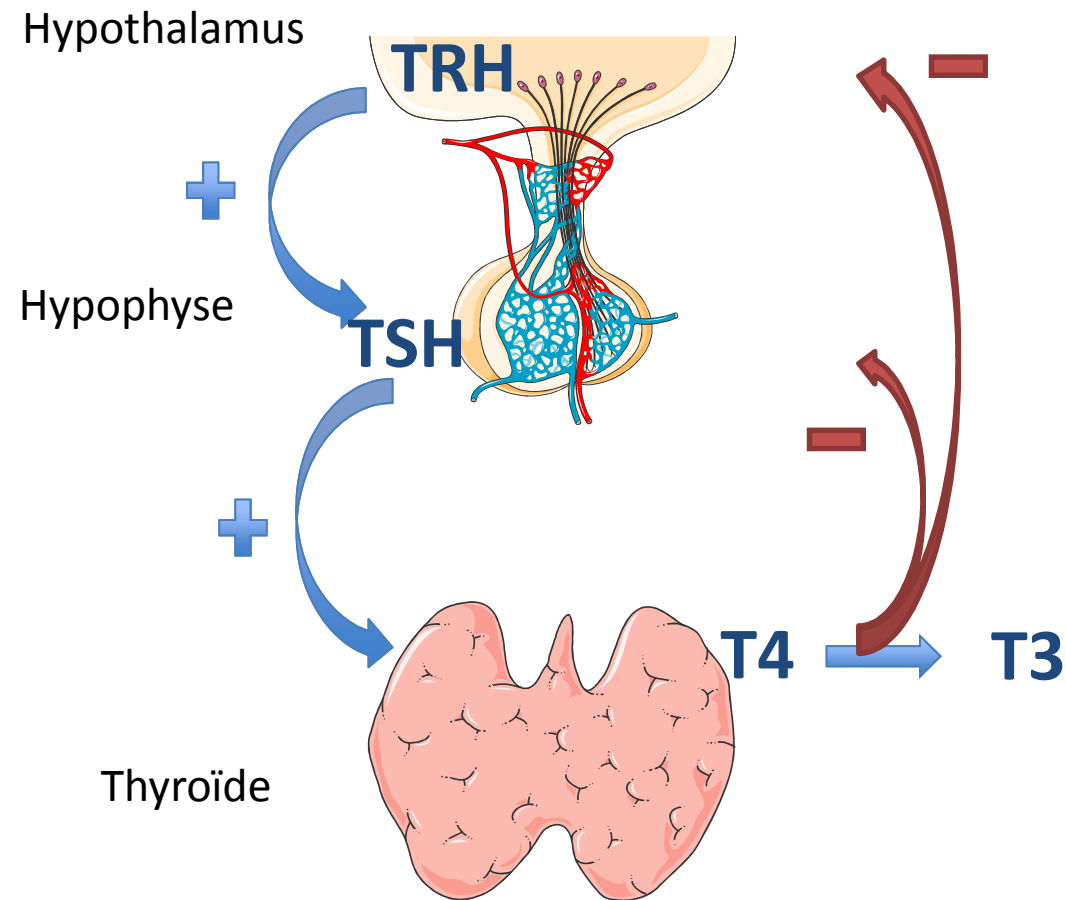


# T4 et T3

- 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'O<sub>2</sub> par les tissus
- Interviennent dans la thermorégulation
- Accélèrent le rythme cardiaque

# Pré-requis

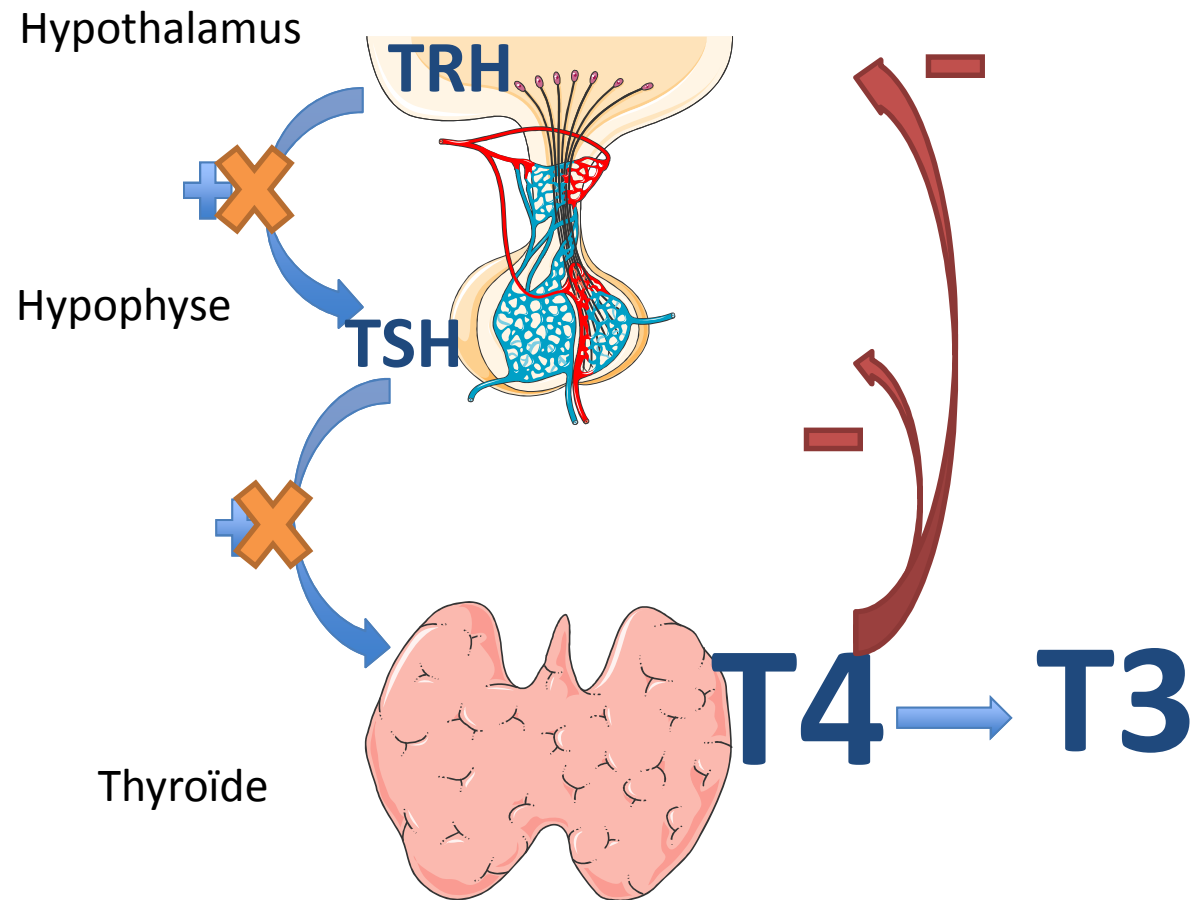
- En 1<sup>ère</sup> intention : TSH Uniquement
  - Sauf si pathologie hypophysaire, alors T4L
- Devant toute perturbation du bilan thyroïdien vérifier :
  - Est-il sous Levothyroxine (ou autre) ?
  - A t il reçu d'une injection de pdc iodé ?
  - Est il sous cordarone ?
  - A t il une immunothérapie 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<sup>®</sup> Carbimazole
  - THYROZOL<sup>®</sup> Thiamazole
  - BASDENE<sup>®</sup> Benzylthiouracyle
  - PROPYLEX<sup>®</sup> Propylthiouracyle PTU

# ATS

- 1<sup>ère</sup> 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<sup>ème</sup> intention : PTU
  - Car risque d'hépatite médicamenteuse sévère
  - Seul traitement 1<sup>er</sup> 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<sup>®</sup> sous ATU
- Echanges plasmatiques

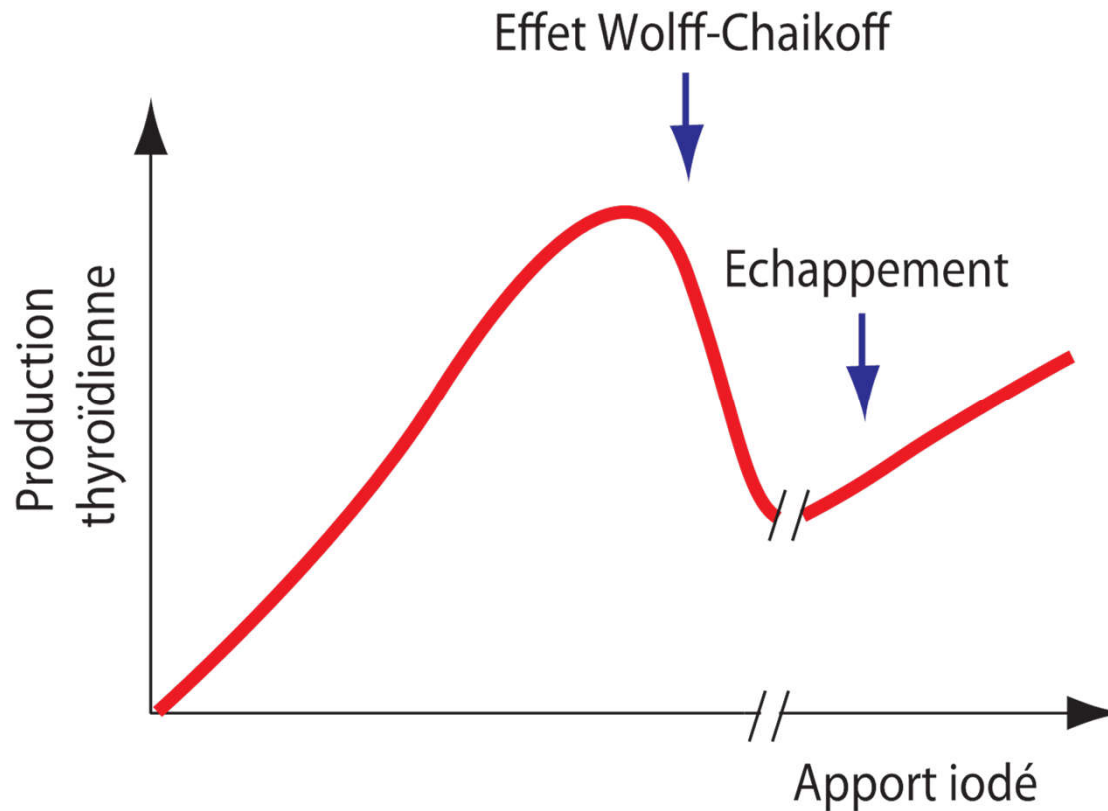
# Le patient est sous Amiodarone

- 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<sup>ère</sup> intention chirurgie
  - 2<sup>ème</sup> 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

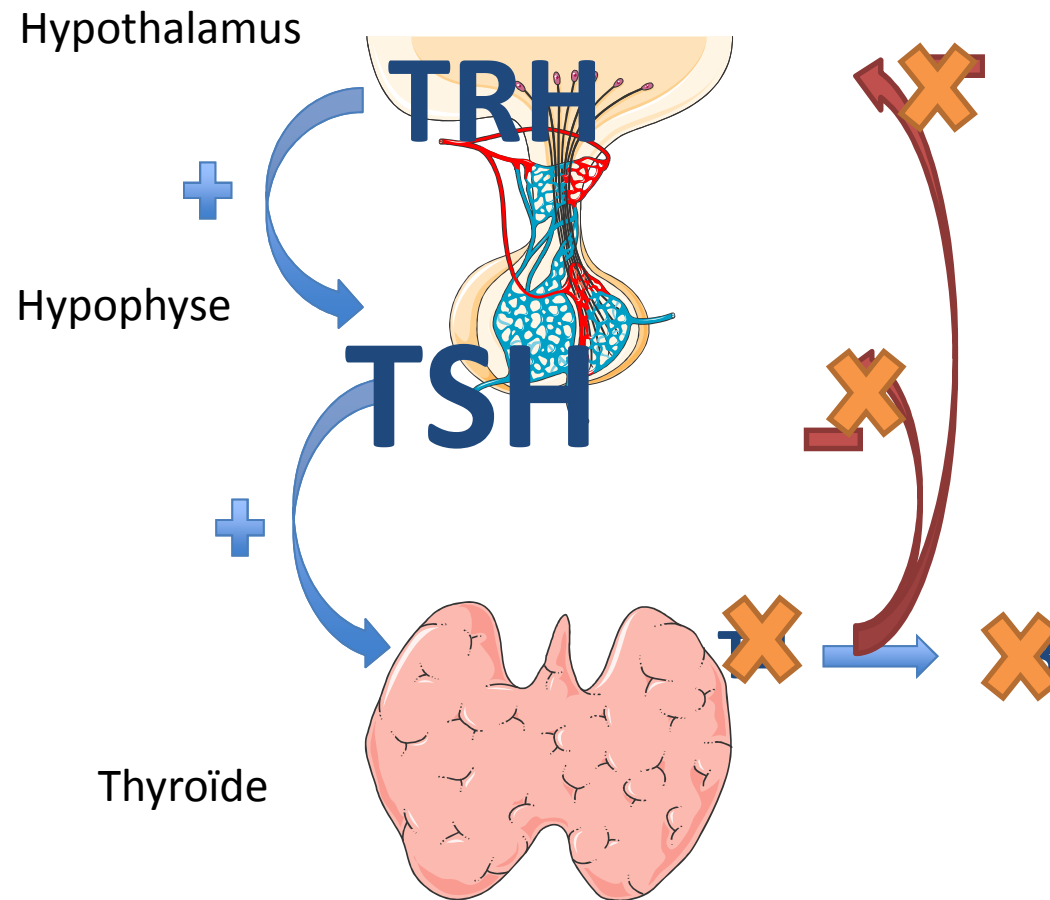
# Hypothyroïdie

- 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
- Tendances 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 bilan (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<sup>®</sup>

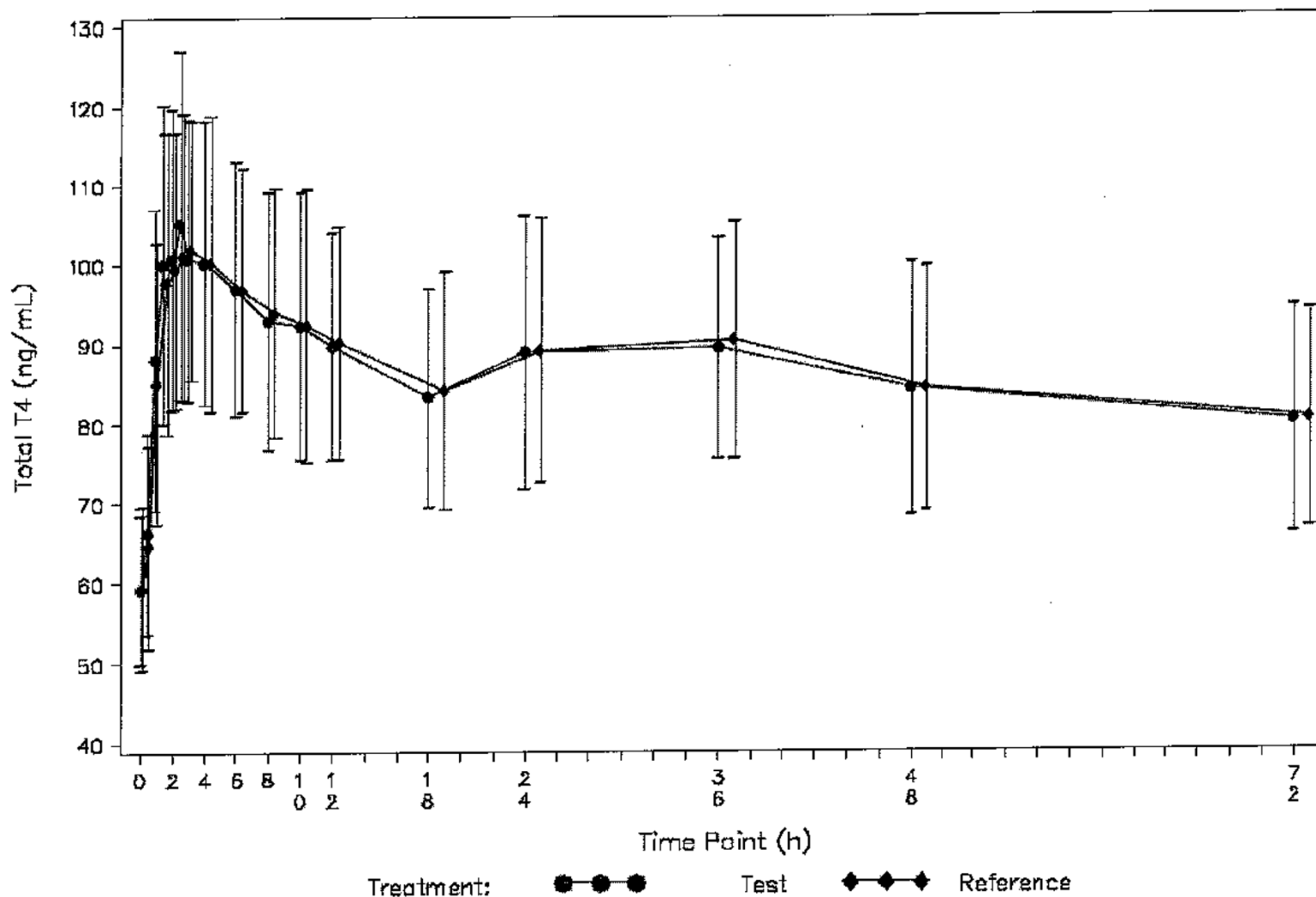
- Changement de formulation à la demande de ANSM en 2012, pour réduire les fluctuations de la teneur en *lévothyroxine* dans les comprimés, au fil du temps et d'un lot de fabrication à un autre
- Objectif réduire les variations de teneur en *lévothyroxine* entre comprimés soient limitées à plus ou moins 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  $\mu$ g Levothyroxine (PK Population)



Subjects

Test: 600  $\mu$ g (3\*200  $\mu$ g tablets) levothyroxine new formulation.  
Reference: 600  $\mu$ g (3\*200  $\mu$ 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<sup>o</sup> (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

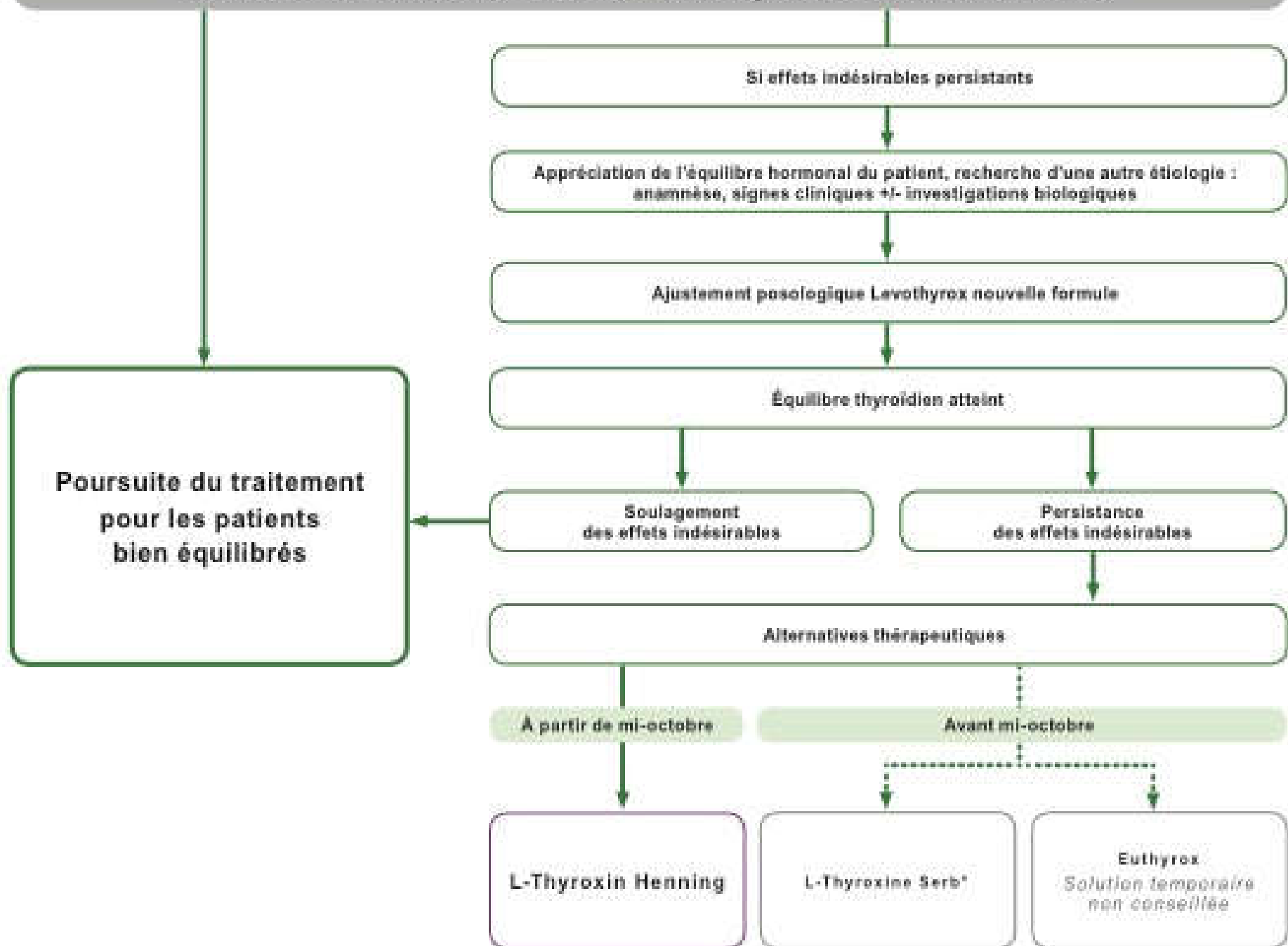
# Elargissement de l'offre

- 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 PRESENTATIONS DISPONIBLES	DATE DE MISE À DISPOSITION
<p><b>Levothyrox comprimé sécable</b></p> <p>Nouvelle formule permettant une meilleure stabilité de la substance active</p> <p><b>Princeps</b></p>	France	Merck	<p>Mannitol, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, acide citrique anhydre</p> <p>Principe actif et excipients d'origine européenne</p>	Tous patients	<p>25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg</p> <p>Boîte de 30 comprimés</p>	Mars 2017
<p><b>L-Thyroxin Henning comprimé sécable</b></p> <p><b>Princeps</b></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>Principe actif d'origine européenne et excipients d'origine européenne et américaine</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><b>L-Thyroxine Serb 150 µg/ml solution buvable en gouttes</b></p> <p><b>Princeps</b></p>	France	Serb	<p>Alcool éthylique, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, propylène glycol</p> <p>Principe actif et excipients d'origine européenne</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><b>Euthyrox comprimé sécable</b></p> <p><b>Princeps</b></p>	Allemagne	Merck	<p>Croscarmellose sodique, gélatine, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs</p> <p>Principe actif et excipients d'origine européenne</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

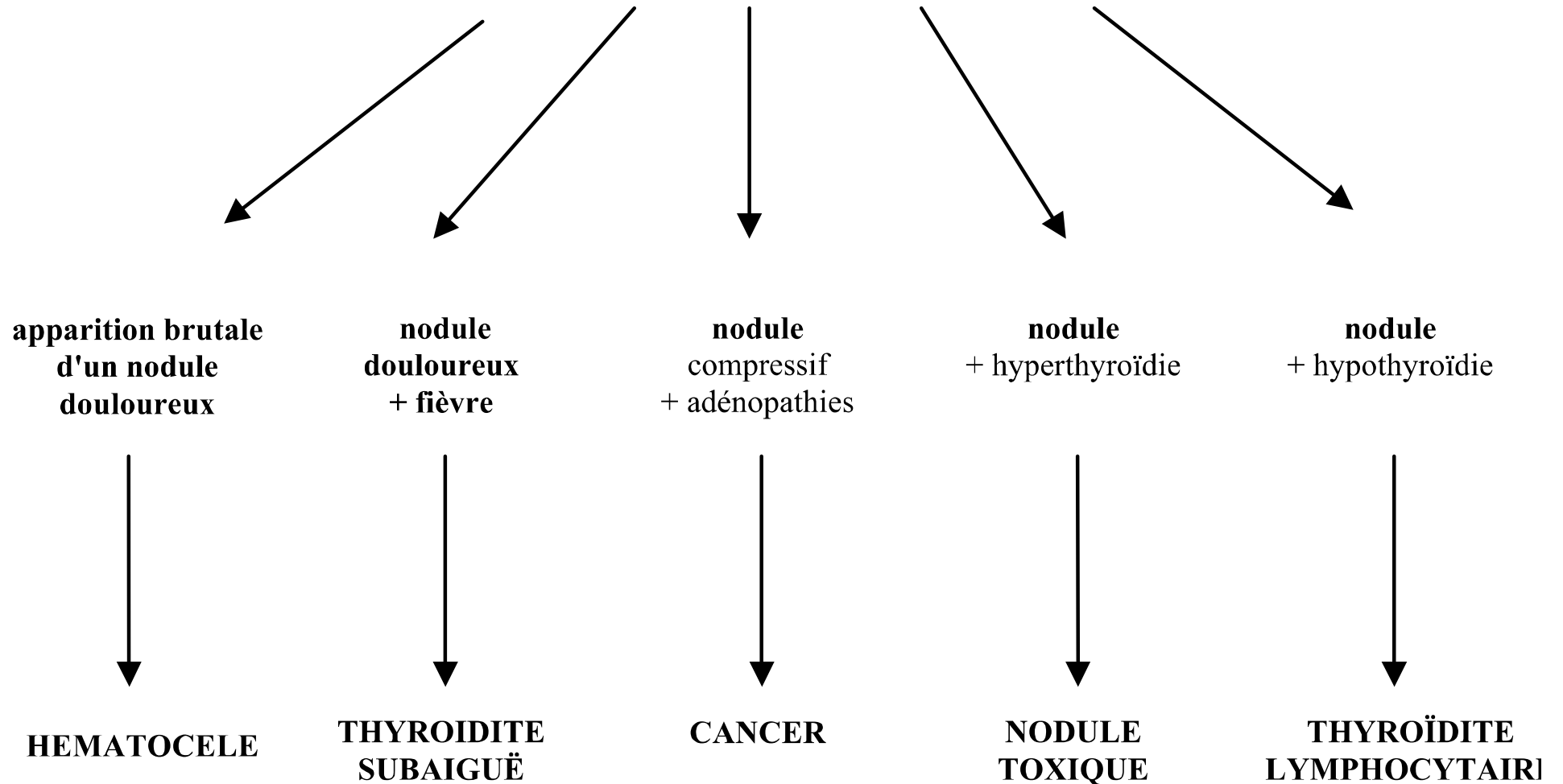
- Rare
- Etiologie
  1. Lésions tumorales ou nécrotiques de l'hypophyse
  2. Conséquence d'un traumatisme crânien ou d'une intervention neurochirurgicale
  3. Insuffisance anté-hypophysaire ou hypothalamique
- Traitement : identique à l'hypothyroïdie périphérique, mais adaptation de la T4L, objectif 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**<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 0,9 mg
  - J2 injection IM de Thyrogen<sup>®</sup> 0,9 mg
  - J5 dosage thyroglobuline

