

# Suivi des Tests Thyroïdiens en Médecine Générale

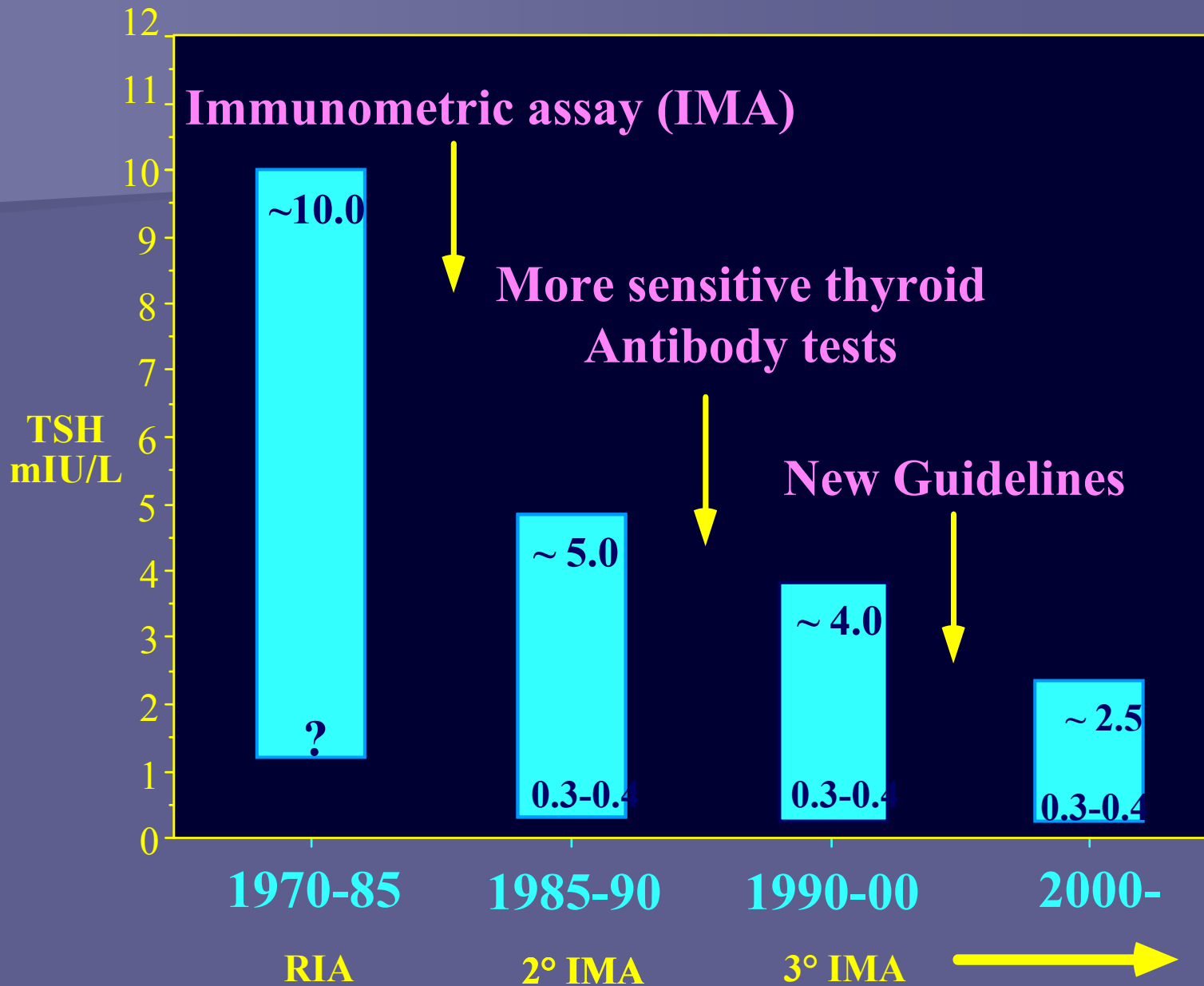
Chantal Daumerie

Endocrinologie

UCL, Clin.Univ. ST Luc

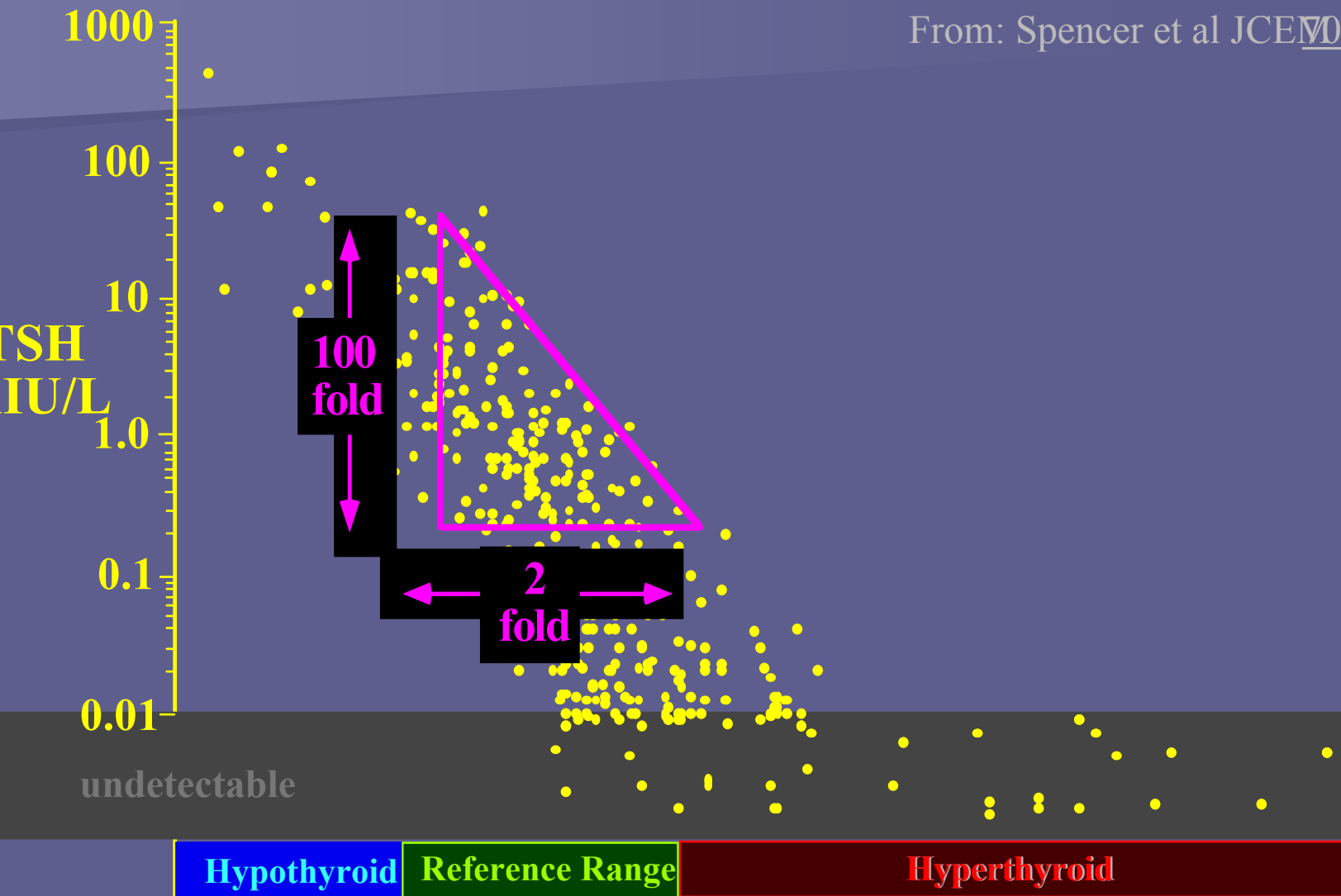


# TSH Reference Limits Over Three Decades



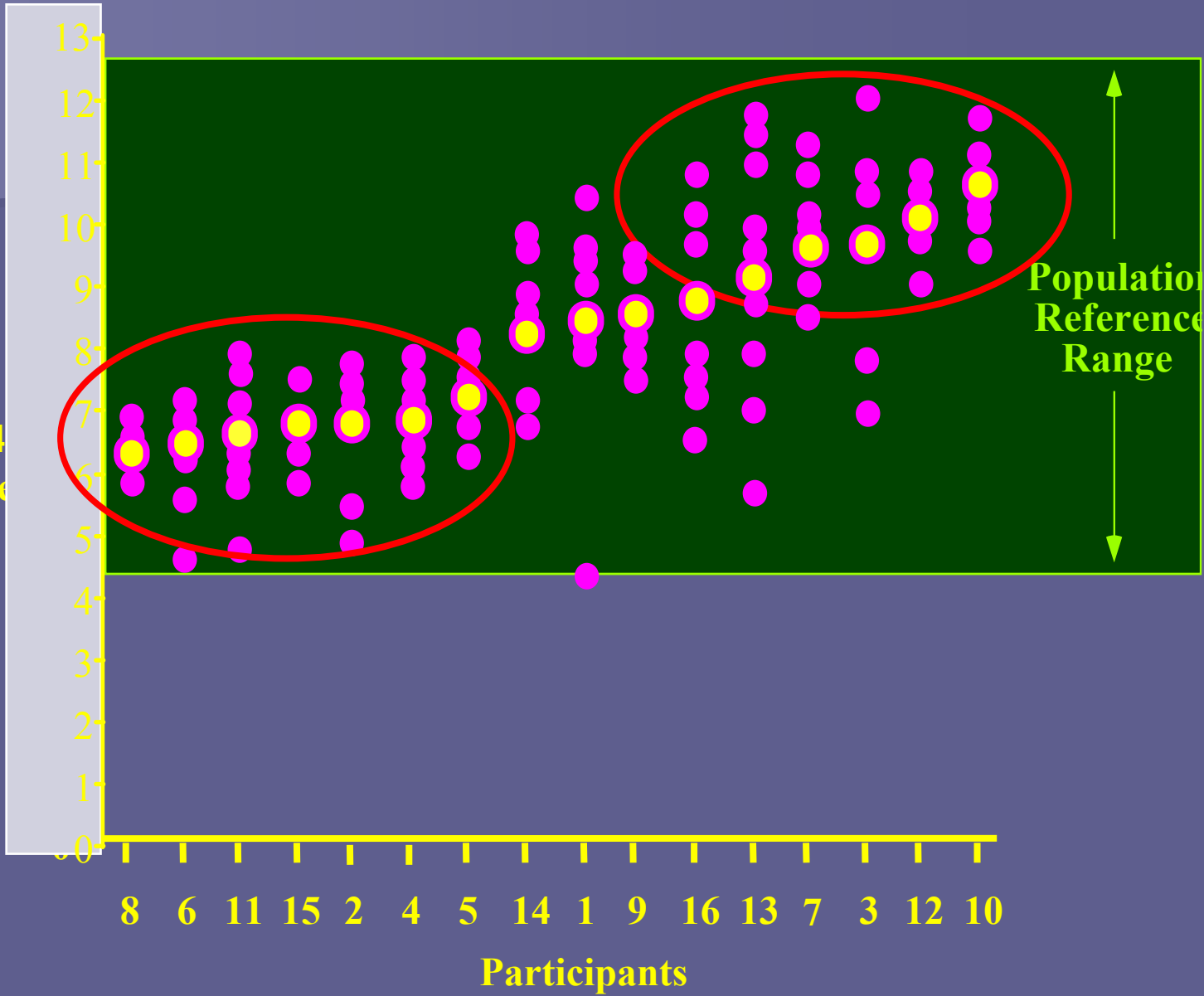
# TSH is the Most Sensitive Test for Thyroid Status

From: Spencer et al JCEM:453, 1990



# Individual FT4 Setpoints -Monthly Blood Draws x 1-Year

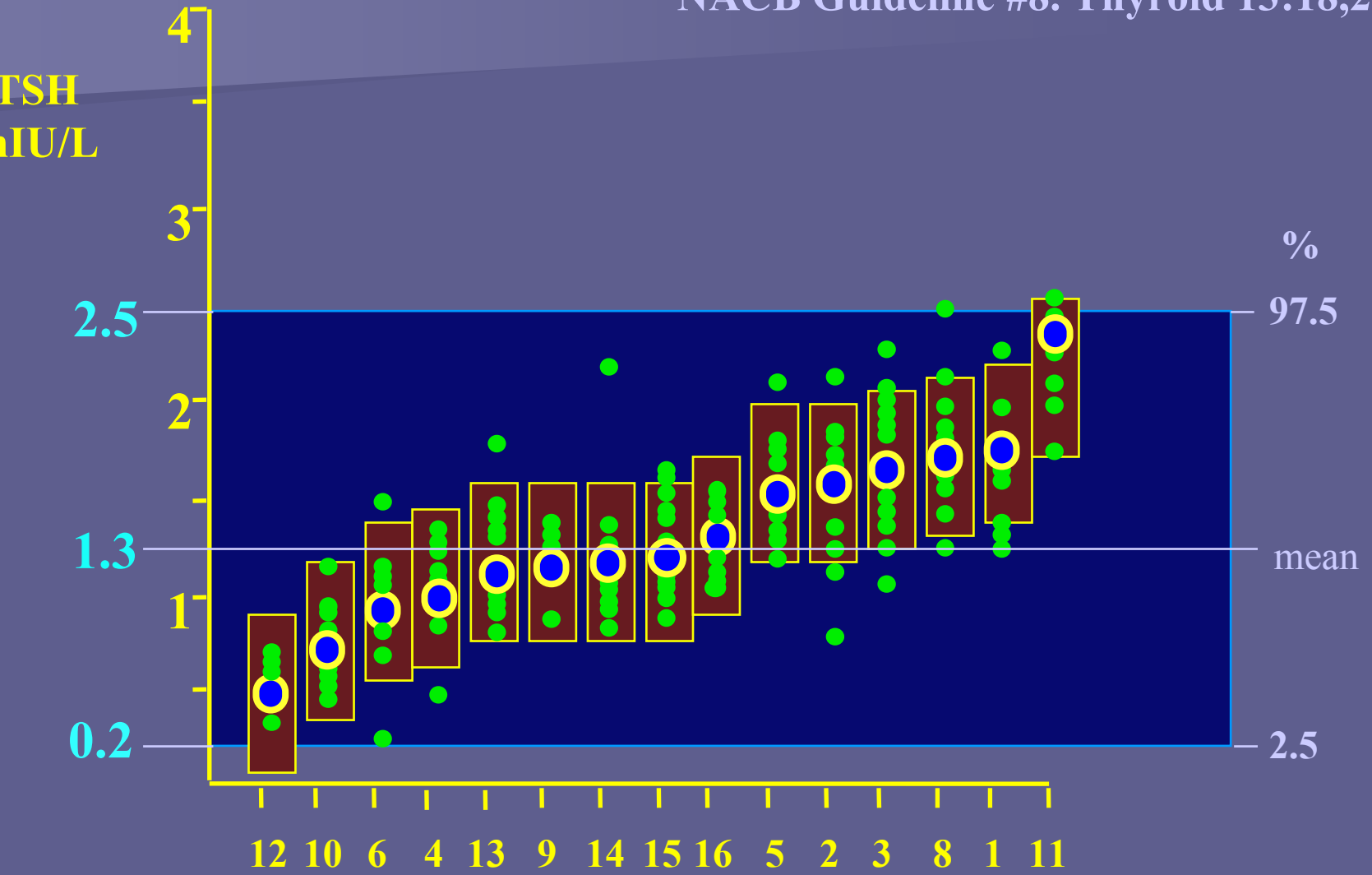
Free T4  
Estimate



# TSH Variability in Euthyroid Volunteers (monthly tests x 1 y

*In an individual a TSH change that exceeds 0.75 mIU/L is clinically significant.*

NACB Guideline #8. Thyroid 13:18,2003

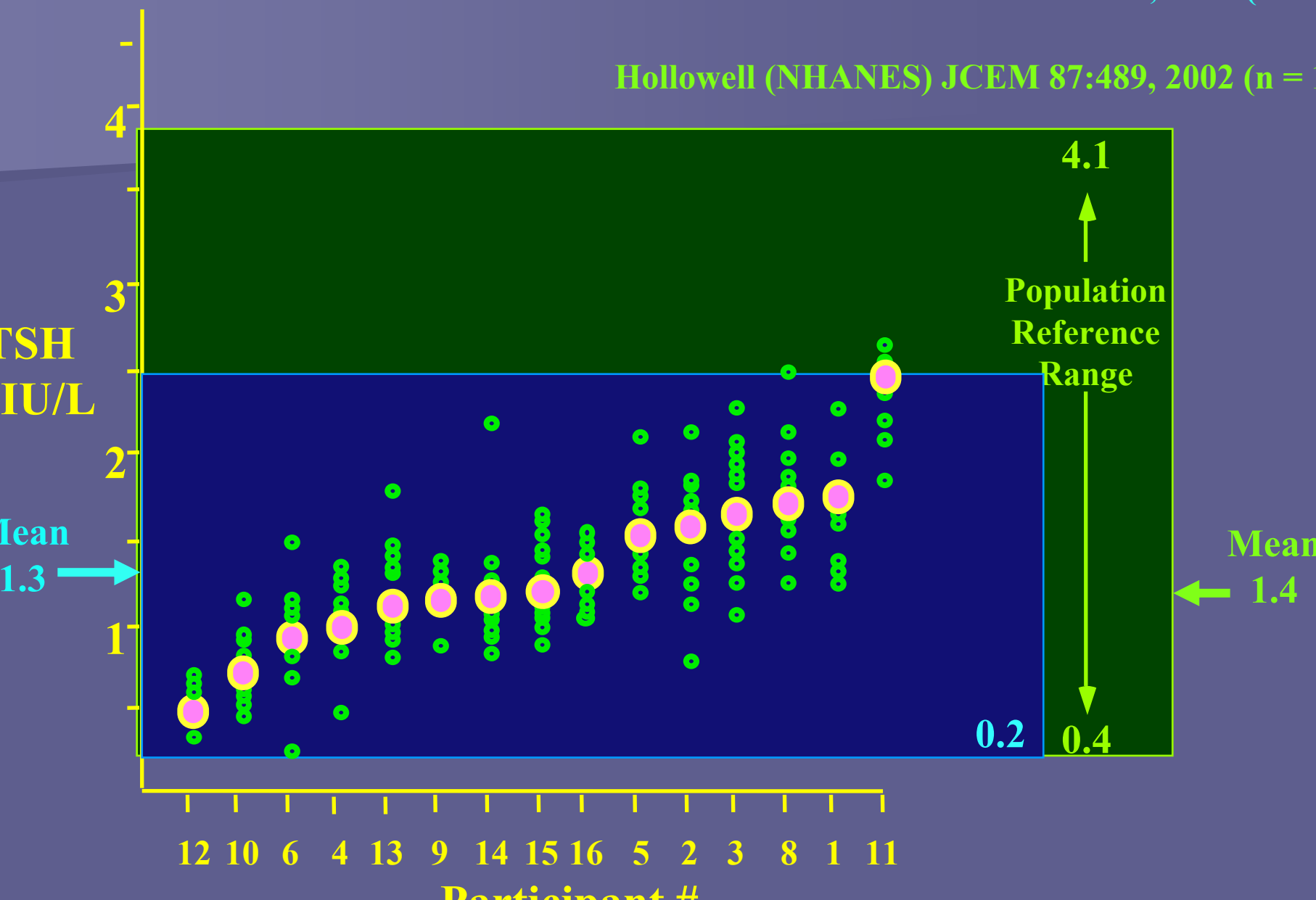


Participant #

# TSH Population Reference Range

Andersen JCEM 87:1068, 2002 (n = 1000)

Hollowell (NHANES) JCEM 87:489, 2002 (n = 1000)



## Establishing TSH Reference Intervals

*TSH reference intervals should be established from the 95% confidence limits of the log-transformed values of at least 120 rigorously screened normal euthyroid volunteers with the following characteristics:*

- **No personal or family history of thyroid dysfunction**
- **No visible or palpable goiter**
- **No medications (except estrogen)**
- **No thyroid autoantibodies -TPOAb or TgAb (measured by sensitive immunoassay)**

## *Lower TSH Population Reference Limit*

**Clinical studies suggest  
that the TSH lower limit  
approximates  
0.4 mIU/L**

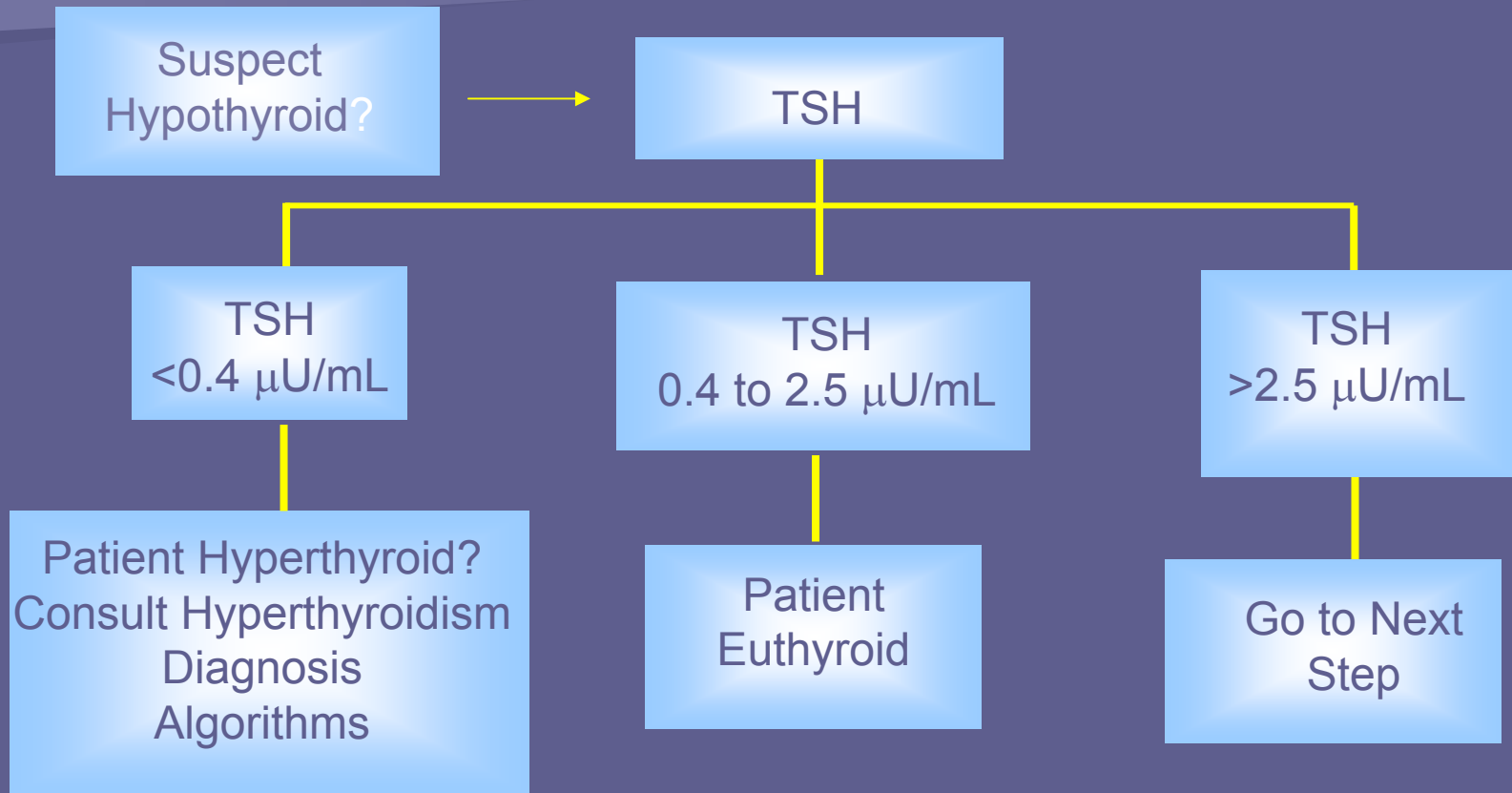
**TSH Upper  
Reference Limit  
is more controversial**

## Recommended New TSH Upper Reference Limit

**The majority (>95%) of healthy euthyroid subjects have a serum TSH below 2.5 mIU/L.**

**Ambulatory patients with serum TSH above 2.5 mIU/L (when confirmed by a repeat TSH measurement made after several weeks) may be in the early stages of thyroid failure, especially if TPOAb is detected.**

# Diagnosis Algorithm for Hypothyroidism



Singer PA, et al. *JAMA*. 1995;273:808-812

Demers LM, Spencer CA, eds. The National Academy of Clinical Biochemistry Web site. Available at

[http://www.nacb.org/lmpg/thyroid\\_lmpg.stm](http://www.nacb.org/lmpg/thyroid_lmpg.stm). Accessed July 1, 2002

# Free Hormone Concept

- Only unbound (free) hormone has metabolic activity and physiologic effects
  - Free hormone is a tiny percentage of total hormone in plasma (about 0.03%  $T_4$ ; 0.3%  $T_3$ )
- Total hormone concentration
  - Normally is kept proportional to the concentration of carrier proteins
  - Is kept appropriate to maintain a constant free hormone level

# Changes in TBG Concentration Determine Binding and Influence $T_4$ and $T_3$ Levels

## ■ Increased TBG

- Total serum  $T_4$  and  $T_3$  levels increase
- Free  $T_4$  ( $FT_4$ ), and free  $T_3$  ( $FT_3$ ) concentrations remain unchanged

## ■ Decreased TBG

- Total serum  $T_4$  and  $T_3$  levels decrease
- $FT_4$  and  $FT_3$  levels remain unchanged

# Drugs and Conditions That Increase Serum $T_4$ and $T_3$ Levels by Increasing TBG

## ■ Drugs that increase TBG

- Oral contraceptives and other sources of estrogen
- Methadone
- Clofibrate
- 5-Fluorouracil
- Heroin
- Tamoxifen

## ■ Conditions that increase TBG

- Pregnancy
- Infectious/chronic active hepatitis
- HIV infection
- Biliary cirrhosis
- Acute intermittent porphyria
- Genetic factors

# L'hypothyroïdie subclinique

---

## *Définition*

- ❏ Désordre biochimique
- ❏ TSH élevée
- ❏ Hormones libres normales

# L'hypothyroïdie subclinique

---

## *Définition*

- ❏ Désordre biochimique
- ❏ TSH élevée
- ❏ Hormones libres normales



## CLINICAL PERSPECTIVE

# Subclinical Hypothyroidism Is Mild Thyroid Failure and Should be Treated

MICHAEL T. McDERMOTT AND E. CHESTER RIDGWAY

*Division of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, University of Colorado Health Sciences Center,  
Denver, Colorado 80262*

## CLINICAL PERSPECTIVE

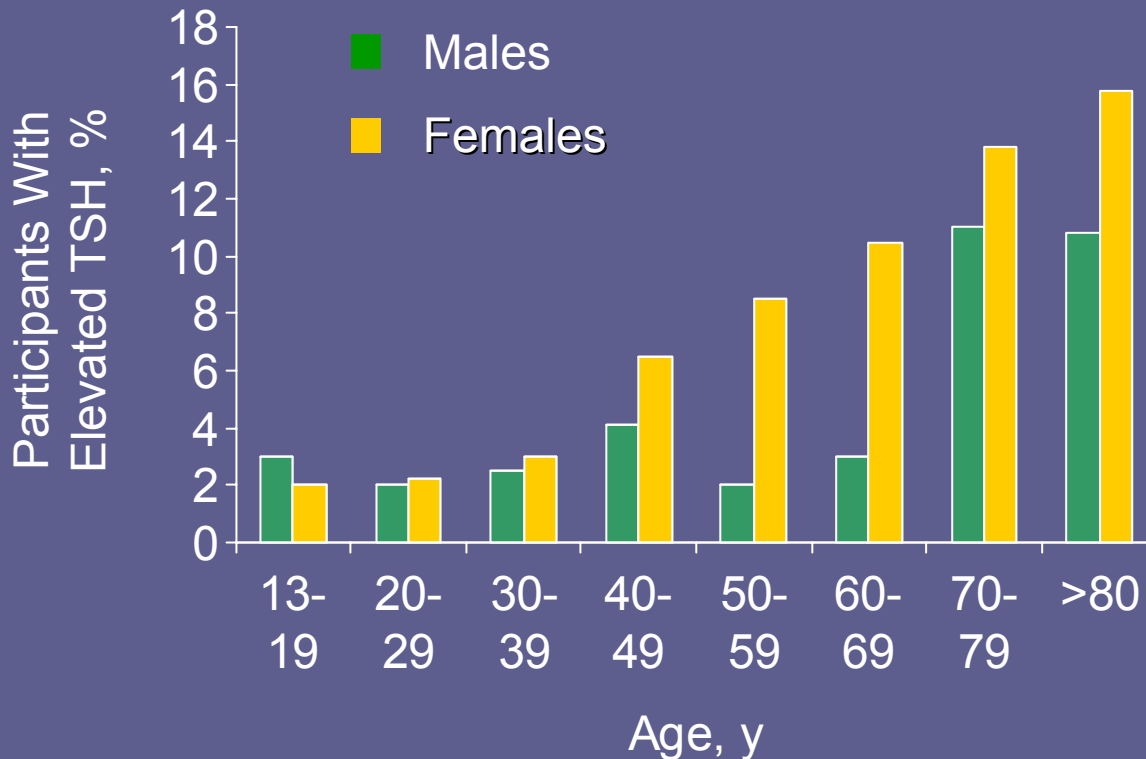
# The Treatment of Subclinical Hypothyroidism Is Seldom Necessary

JAMES W. CHU AND LAWRENCE M. CRAPO

*Division of Endocrinology, Stanford University School of Medicine and Santa Clara Valley Medical Center, San Jose,  
California 95128*

# Prevalence of Elevated Serum TSH by Decade of Age and Gender

NHANES III Study (N=17 353)



- At <40 years of age, prevalence is relatively low and similar between males and females
- At  $\geq 40$  years of age, a higher percentage of female patients have elevated TSH levels

# L'hypothyroïdie subclinique

---

## Prévalence

- ☞ femme : 7,5 à 8,5%
- ☞ homme : 2,8 à 4,8%
- ☞ > 60 ans : 15% femmes, 8% hommes
- ☞ diabète 1, maladies autoimmunes, 2%  
femmes enceintes avec anticorps+

*Hollowell, Braverman, JCEM, 2002*

# L'hypothyroïdie subclinique

---

## *Principales causes des hypothyroïdies primaires*

### *Hypothyroïdies fréquentes*

- ▣ **thyroïdites auto-immunes :** myxoedème atrophique  
maladie de Hashimoto
- ▣ **hypothyroïdies iatrogènes :** traitement par ATS  
thyroïdectomie  
iode 131  
induite par l'iode  
après hyperthyroïdie induite par  
l'iode
- ▣ **transitoires non iatrogènes :** au décours d'une thyroïdite  
subaiguë  
thyroïdite du post-partum



# L'hypothyroïdie subclinique

---

## *2 groupes de patients :*

📄 **Ac antiperoxydase positifs :**            **risque d'hypothyroïdie de 5 à 10% par an**

📄 **Ac antiperoxydase négatifs :**            **risque de 2% par an**

**Origine? Thyroïde atrophique**

**Immunité cellulaire**

**Mutation de récepteur TSH**

# L'hypothyroïdie subclinique

---

## *Histoire naturelle*

- Si Ac + et femme : risque de 4,5% par an
- Si femme > 60 ans : 1/3 en 4 ans  
(8%/an)
- Si TSH > 20  $\mu\text{U/ml}$  : 80%

*Rosenthal, JAMA 1987*

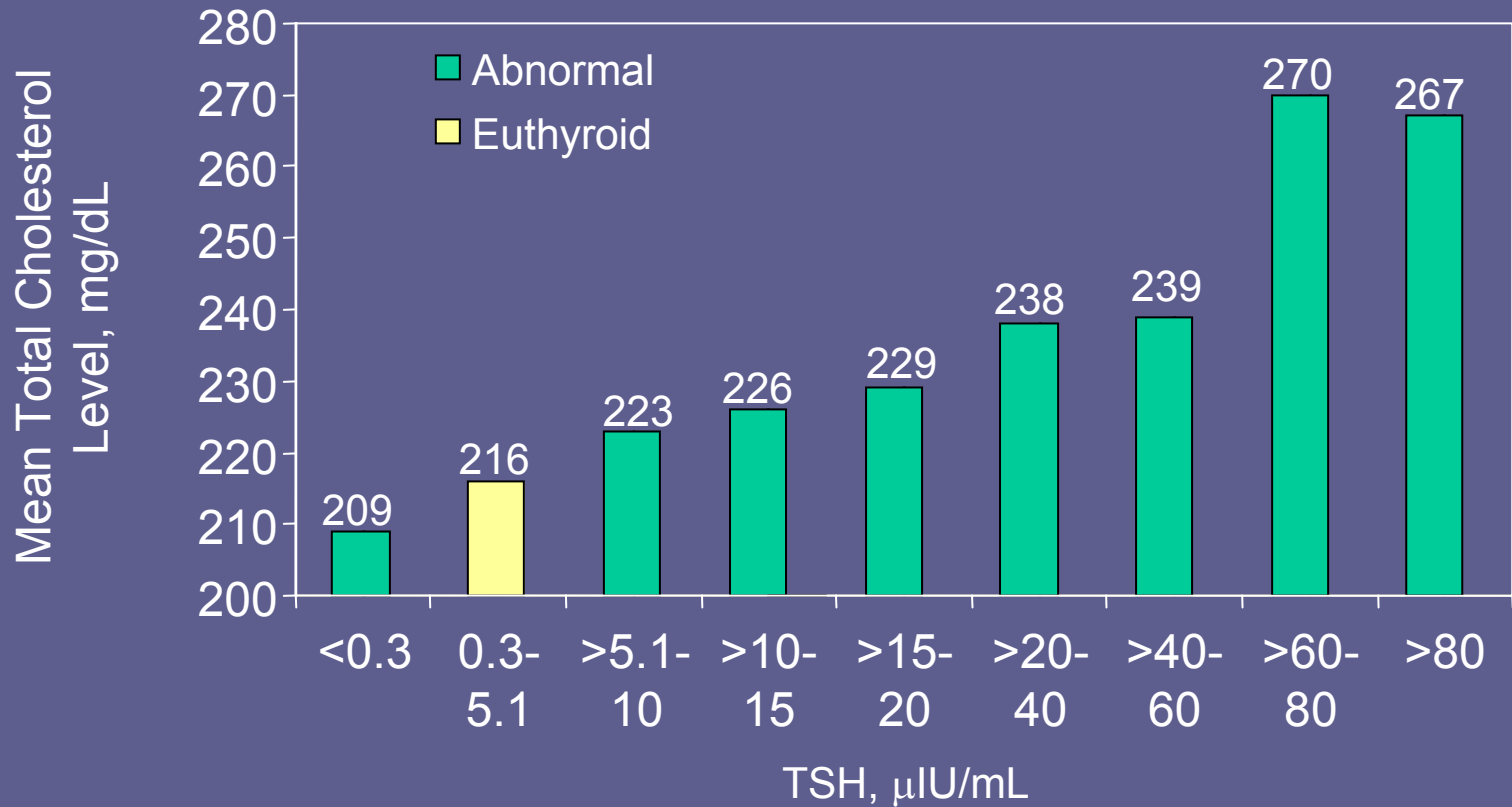
# L'hypothyroïdie subclinique

---

## *Traitement*

- ❏ **Eviter la progression vers l'hypothyroïdie vraie**
- ❏ **Profil lipidique**
- ❏ **Traiter les symptômes**

# Variation de la cholestérolémie en fonction des taux de TSH



# L'hypothyroïdie subclinique

---

## Traitement - Effet sur les lipides

### *Controversés*

- 📄 Cholesterol total et LDL augmentés
- 📄 Traitement par T4 diminue le profil athérogène, si cholestérol >250 mg/dl
- 📄 T4 inactive sauf si TSH > 10  $\mu$ U/ml
- 📄 Mortalité et morbidité : contradictoires
  - Whicham(1977) pas d'influence
  - Danese(1996) 2x athérosclérose

# Hypothyroidism and Depression Have Many Common Features

## Depression

- Sleep decrease
- Suicidal ideation
  - Weight loss
- Appetite increase/  
decrease

## Hypothyroidism

- Constipation
  - Appetite decrease
  - Decreased concentration
    - Decreased libido
    - Delusions
  - Depressed mood
  - Diminished interest
    - Sleep increase
    - Weight increase
    - Fatigue
- Bradycardia
  - Cardiac and lipid abnormalities
  - Cold intolerance
  - Delayed reflexes
    - Goiter
  - Hair and skin changes

# L'hypothyroïdie subclinique

---

## *Traitement - Effet sur les symptômes*

- 📄 **Controversé**
- 📄 **Trois études prospectives randomisées**
  - **Deux montrent amélioration 28%**
  - **Réponse meilleure si TSH > 10  $\mu$ U/mL**

# L'hypothyroïdie subclinique

---

## *Traitement - Effet sur les symptômes*

- 📄 **La T4 améliore la fonction cardiaque**
- 📄 **La T4 diminue la pression intraoculaire**
- 📄 **Effet sur les nerfs périphériques**
- 📄 **Fertilité**
- 📄 **Pas d'effet sur le poids**

# L'hypothyroïdie subclinique

---

## *Arguments contre un traitement*

- ❏ Absence d'amélioration des symptômes
- ❏ Durée indéterminée
- ❏ Risque de surdosage (21%)

*Utiger, 1998*

## *Subclinical Thyroid Disease Consensus Panel*

**“There is no single level of serum TSH at which clinical action is always either indicated or contraindicated. The higher the TSH the more compelling is the rationale for treatment”.**

**“It is important to consider the individual clinical context (e.g. pregnancy, lipid profile, TPO antibodies)”.**

**Surks et al JAMA 291:228, 2004**

# Threshold for L-T4 Rx. Should be Patient-

Specific

## Risk Factors for CVD

- Increased lipids
- CV disease
- Diabetes
- Insulin resistance (BMI)
- Hypertension

**Decision to Treat with L-T4**

(Target TSH 0.5-2.0 mIU/L)

## Other Factors

- Age
- General health
- Family history
- Compliance
- Patient preference

TPOAb Concentration

# Traitement de L'hypothyroïdie

LThyroxine (LT4) est le traitement de choix

- Adultes:  $1,7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$  ( $125\mu\text{g}/\text{j}$ -70kg)

Dose variant entre 50 et 200  $\mu\text{g}/\text{j}$ , variation en fonction du BMI

- Enfants: jusque  $4.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$

- Agées:  $<1.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$

- Administration "full dose" chez jeune, progressive chez sujets âgés

- Evaluations Cliniques et Biochimiques après 3 à 6 semaines, puis toutes les 6 semaines jusqu'à normalisation stable du taux de TSH

# Conseils pratiques

- LThyroxine à prendre à jeun, 1/2 h avant le petit déjeuner
- Dissocier d'au moins 4H de la prise de Gélules de Ca, Fer, vit, soja, fibres, pansement gastrique
- Surveillance: **TSH** (le moment de la prise de sang pas capital)

**T4 libre** (avant la prise de LT4 ou l'apm)

# Thyrotoxicose

Syndrome qui résulte d'un excès d' hormones thyroïdiennes circulantes.

## Causes:

Maladie de Basedow ou de Graves

Goitre multinodulaire toxique

Adénome toxique

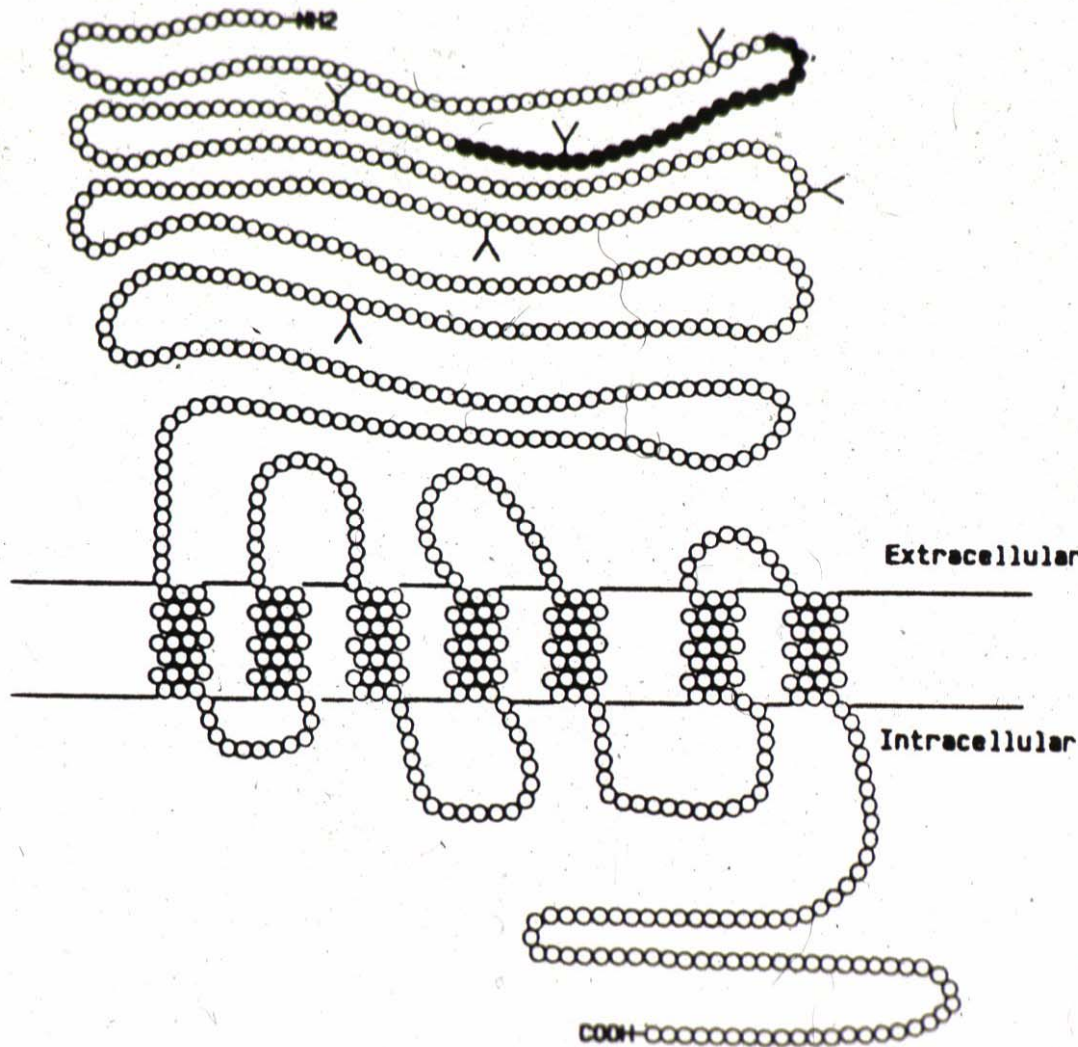
Factice

Iod-basedow

Autres

# Laboratoire

- TSH basse
- Élévation des T4 et T3 totales et libres
- Autoanticorps thyroïdiens:
  - TPO Ab (peroxidase)
  - (TgAb (thyroglobuline))
  - TRAB (anti- récepteur TSH)



398 residues

- 6 N glycosylation sites
- repetition of a 25-residue leucine-rich motif
- binding specificity

346 residues

- 7 transmembrane domains
- homology with other G-protein-coupled receptors
- activation of Gs ?

# Anticorps anti –récepteur TSH

Agent causal de la maladie de Basedow

## Indications:

Diagnostic de la maladie de Basedow

Index pronostic après traitement aux ATS

Stimulants: 90% Basedow

Bloquants: 10% Thyroïdite d'Hashimoto

# Scintigraphie Thyroïdienne

Utile d'avoir scintigraphie avec test de captation

1) Mesure de l'avidité de la glande:

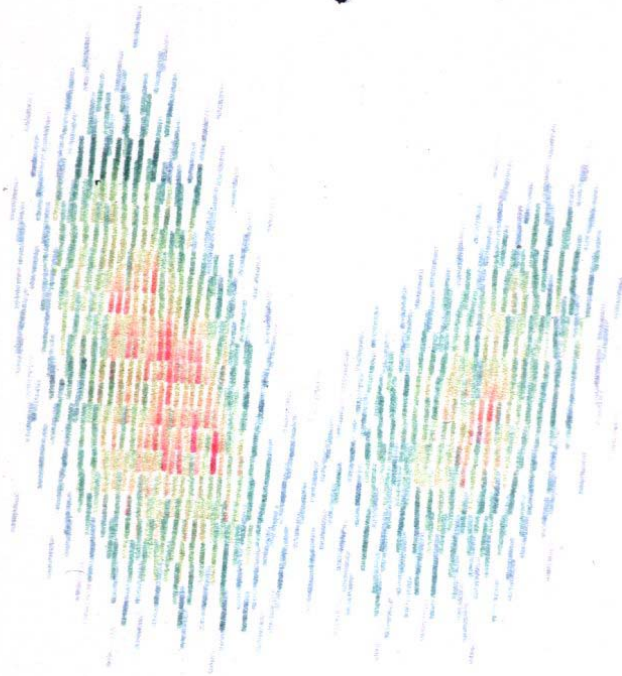
Eliminer contamination iodée

Utile si traitement au radioiode

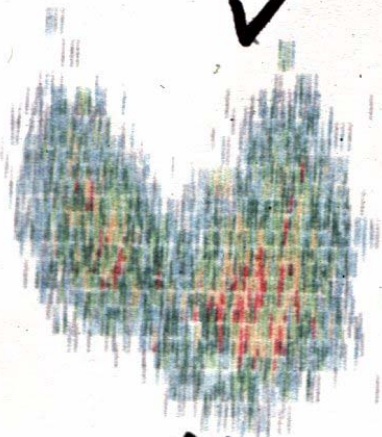
2) Anatomie de la glande

# MALADIE DE BASEDOW

✓

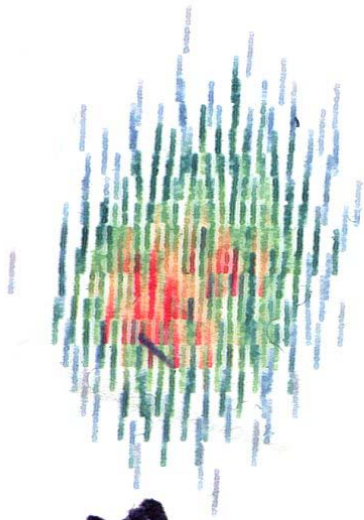


∩



PATIENT:		IMAGE:	
Van der Meer, H.			
ISOT:	OR:	D.S.:	
131 I	Thur	10066	
UP/L:	VIT:	CPT:	
106	70	18104	
CE THE D.S.:		31877	
ME EQ:			

# ADENOME AUTONOME



# Pharmacocinétique

Strumazol	Thiamazol	co 10mg
Propylthiouracile		co 50 mg
Néo-mercazol	Carbimazol	co 5 mg

rapidement absorbés par TD  
accumulés dans thyroïde

# Avantages et Inconvénients des ATS

## Avantages:

- préservation de la glande
- taux de réponse
- coût

## Désavantages:

- récidives ( 50 à 70%)
- compliance
- effets secondaires

# Dose ATS

## Dose d'attaque

- Effet immunosuppresseur accru
- Meilleure réponse au traitement
- Récidives diminuées

## Difficulté de prévoir réponse thérapeutique

- Amélioration en 15 jours
- Etat métabolique normal en 6 semaines

## Ajouter Hormones Thyroïdiennes

- Si euthyroïdie
- Si goitre

# Durée du Traitement

12 à 18 mois: temps de rémission plus important

Facteurs influençant la rémission:

- petit goitre

- diminution du goitre pendant le traitement

- TSH normale

- Disparition des AC anti récepteur TSH

# Conseils pratiques

- Pour le suivi:

ATS seul jusqu'à normalisation de la T4 libre ou index

Ne pas attendre normalisation de la TSH (Sidération Hypophysaire)

Dosage (T4 libre et TSH) toutes les 4-6 semaines jusqu'à euthyroïdie, puis tous les 3 mois

# Take Home Message

- 1) Chaque individu a son propre taux de T4 libre et de TSH (écart de 0,75  $\mu\text{U/ml}$ )
- 2) 95% individus ont TSH entre 0,3 et 2,5  $\mu\text{U/ml}$
- 3) En cas d'hypo subclin., faire au moins 2 dosages de TSH à 3 mois d'intervalle avant de traiter et anamnèse apport iodé
- 4) Si traitement: adapter pour chaque individu et viser taux entre 0,5 et 2  $\mu\text{U/ml}$
- 5) Pour l'hyper: diagnostic exact
- 6) Adaptation sur les taux d'hormones libres