

LES HYPERTHYROÏDIES

DIU de Chirurgie Endocrinienne et Métabolique

Université Lyon - 1
Centre Hospitalier Lyon-Sud
23 Juin 2008

Pr. J. Orgiazzi

Causes des Hyperthyroïdies

- . Maladie de Basedow**
- . Goitre multinodulaire toxique**
- . Adénome toxique**

- . Hyperthyroïdies à l'iode**

- . Thyroïdite subaiguë**
- . Thyroïdite du post-partum**
- . Thyroïdite « indolore » autoimmune**

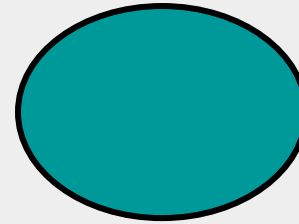
- . Thyrotoxicose factice**
- . Goitre ovarien**

- . Adénome thyroïdarien**
- . Tumeurs (trophoblastique, métastase de cancer thyroïdien, tératome ovarien)**
- . Hyperthyroïdie diffuse familiale non immunogénique**
- . Résistance hypophysaire à la T3**

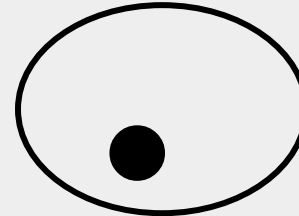
MECANISMES DES HYPERTHYROIDIES

Activation
« inflammatoire »
immunitaire

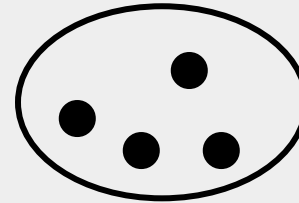
Maladie de Basedow



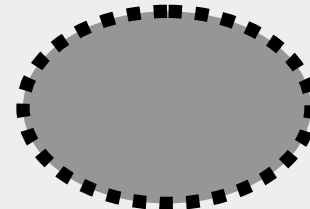
Adénome toxique



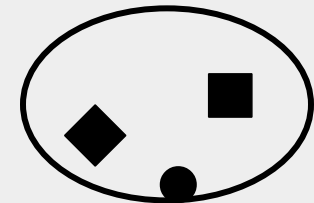
Goitre multinodulaire toxique



Hyperthyroïdie à la cordarone

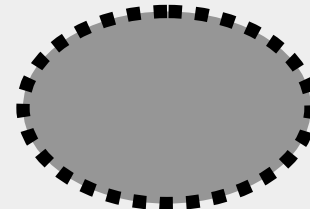


Type II



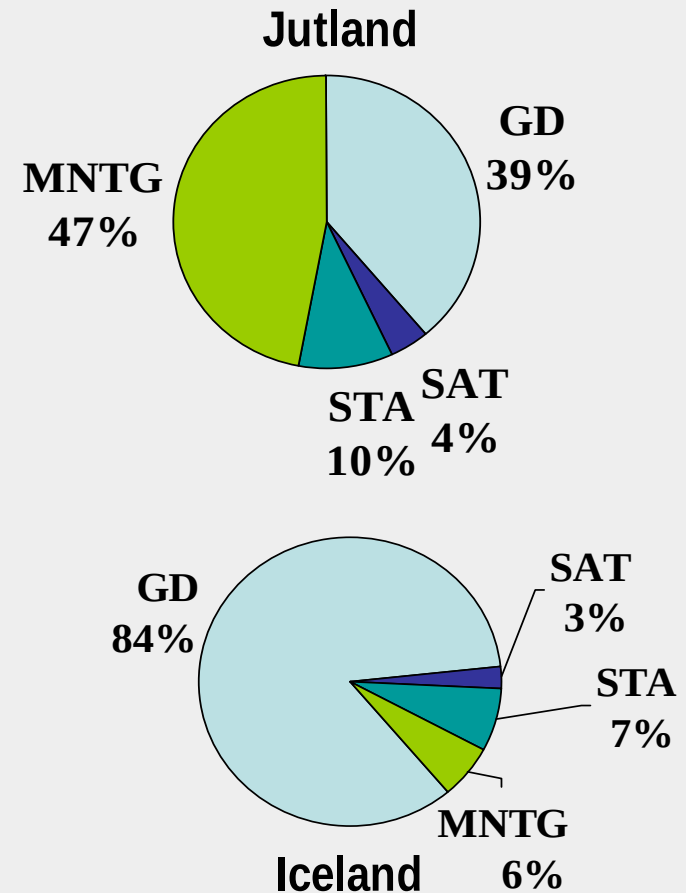
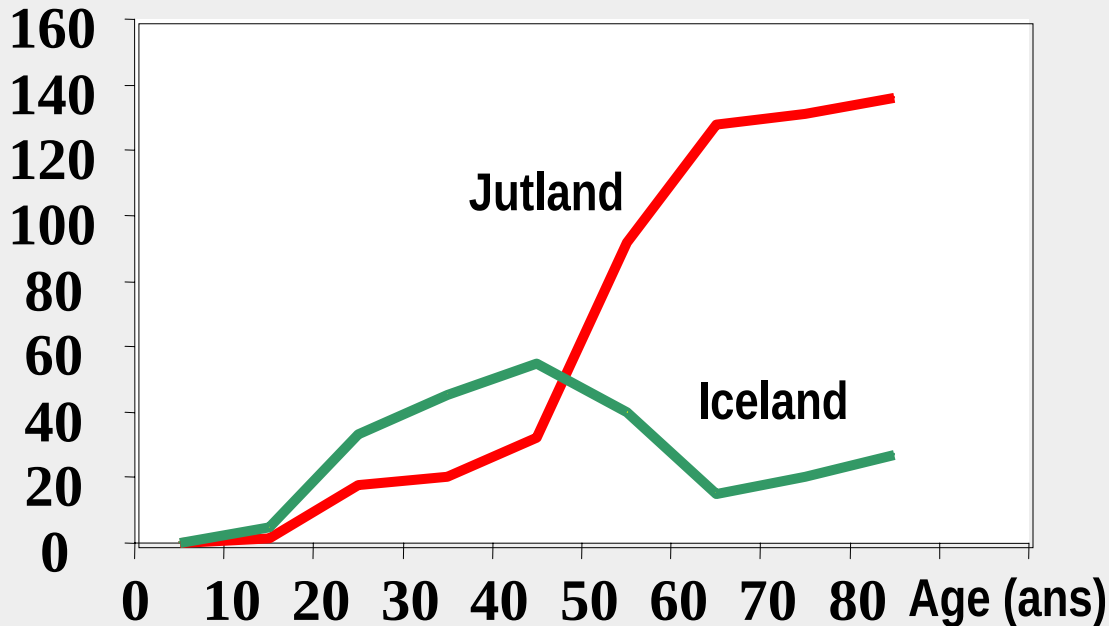
Type I

Hyperthyroïdie cytolytique

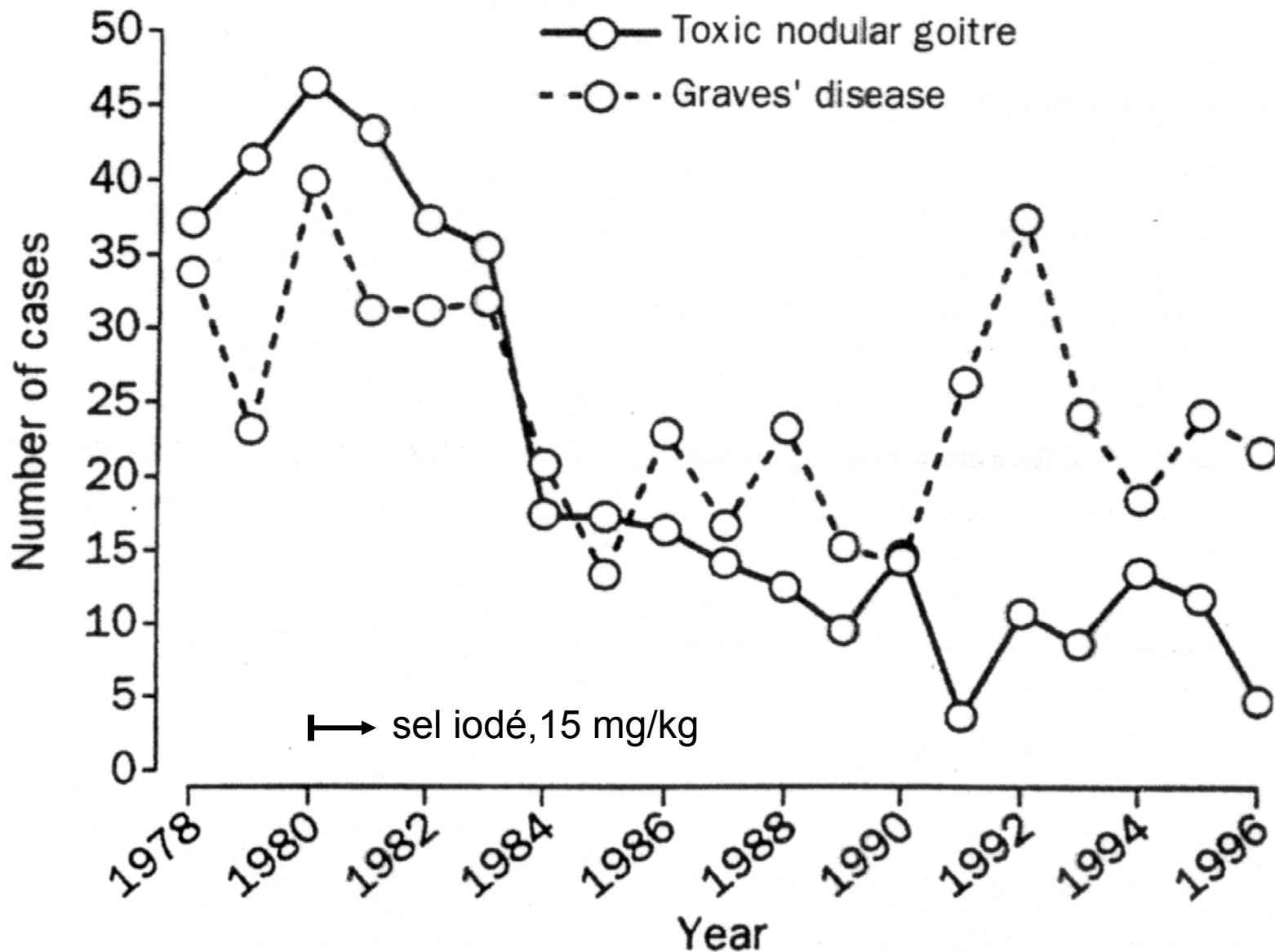


Incidence et causes des hyperthyroïdies en fonction de l'apport d'iode. L'étude JUICE 1 (1991)

Incidence/100 000/yr



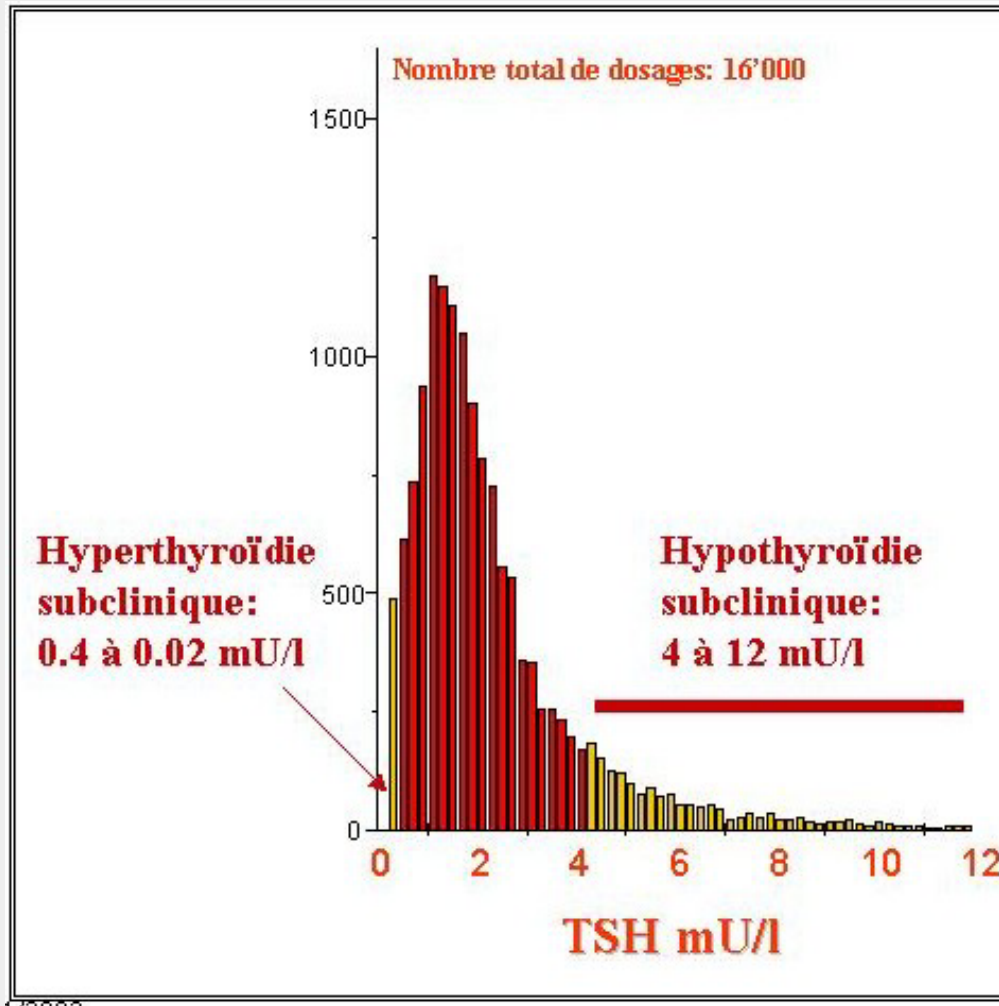
Evolution de l'incidence du GNT et de la maladie de Basedow (Bürgerspital, Solothurn)



Éléments discriminatifs

- **Basedow-Nodule toxique**
 - clinique
 - scintigraphie
 - anticorps anti-thyroïde (A-TPO ; A-TSH-R)
- **Thyrotoxicose cytolytique**
 - scintigraphie
- **Thyrotoxicose factice**
 - scintigraphie
 - thyroglobuline
- **Thyrotoxicose extrathyroïdienne**
 - scintigraphie corporelle totale
- **Hyperthyroïdie centrale-périphérique**
 - TSH

Qu'est ce qu'une TSH "normale" ?



RECOMMANDATIONS DE L'ETA

HYPERTHYROÏDIE SUBCLINIQUE

Définition

- Hyperthyroïdie subclinique ou fruste
 - Pas d'évidence clinique de franche hyperthyroïdie
 - FT3 et FT4 normales
 - **TSH basse isolément**

HYPERTHYROÏDIE SUBCLINIQUE

ELIMINER LES AUTRES CAUSES D'ABAISSSEMENT DE TSH

- Etats thyrotoxiques récents
- Grossesse
- Hypothyroïdies centrales
- Imprégnation aiguë par
 - les GC,
 - le SRIF,
 - la dopamine
- Maladies générales

HYPERTHYROÏDIE SUBCLINIQUE

HISTOIRE NATURELLE

- REGRESSION SPONTANEE (COOPER DS 2004)
 - Présente dans la moitié des cas
 - Surtout si TSH proche de la limite inférieure des normes
- FONCTION DE L'ETIOLOGIE (WOEBER Thyroid 2005)
 - Valeurs plus stables dans les nodules hyperfonctionnels
 - Plus de fluctuations si liaison aux anticorps thyroïdiens

HYPERTHYROÏDIE SUBCLINIQUE

ETIOLOGIES

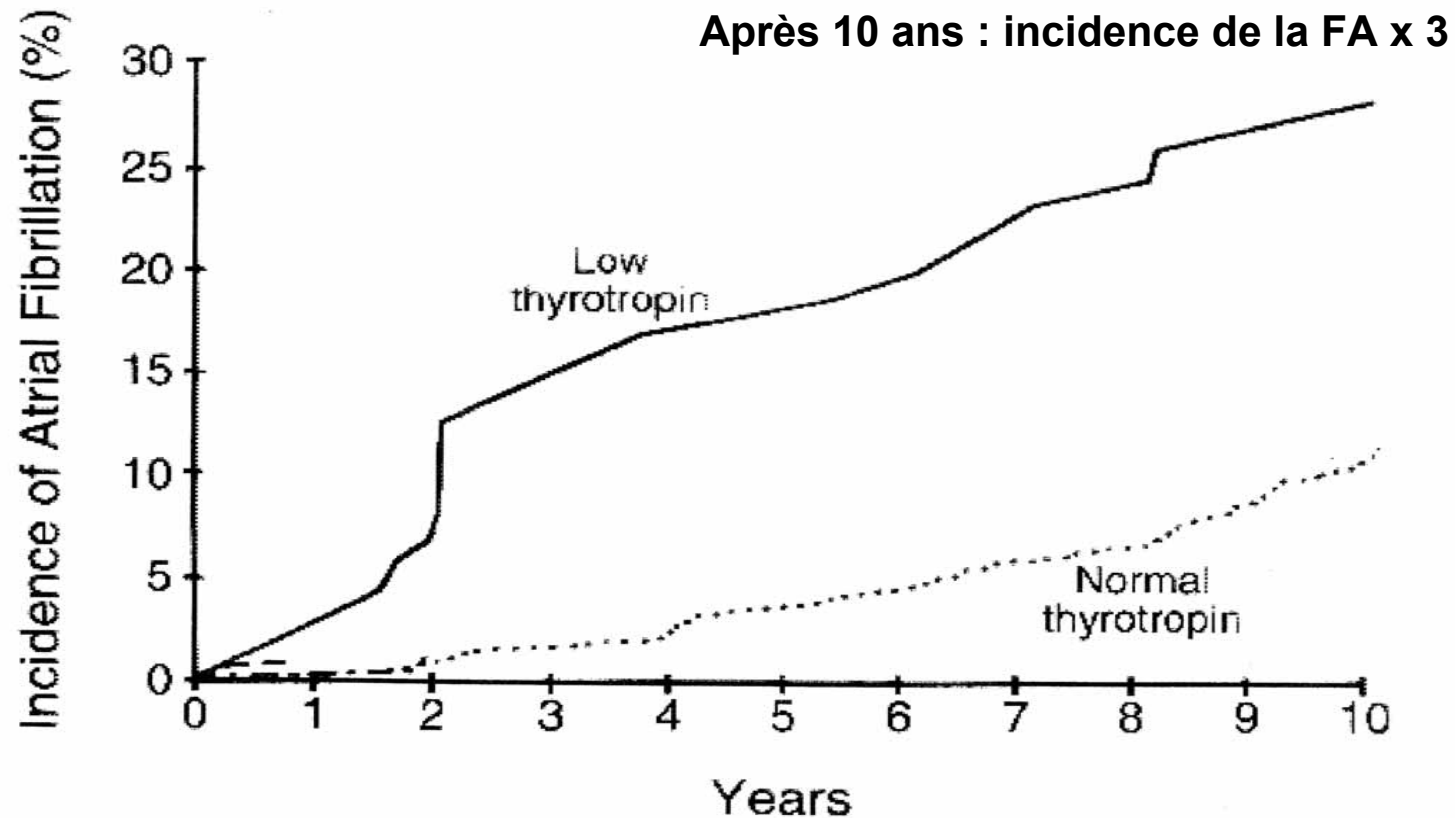
- **Nodules hyperfonctionnels**
 - isolés
 - au sein d'un goitre
 - en Europe : 22-28 % des goitres multinodulaires
(RIEU Clin Endocrinol
1993)
- **Maladies de Basedow**
- **Autres causes d'hyperthyroïdie**

HYPERTHYROÏDIE SUBCLINIQUE

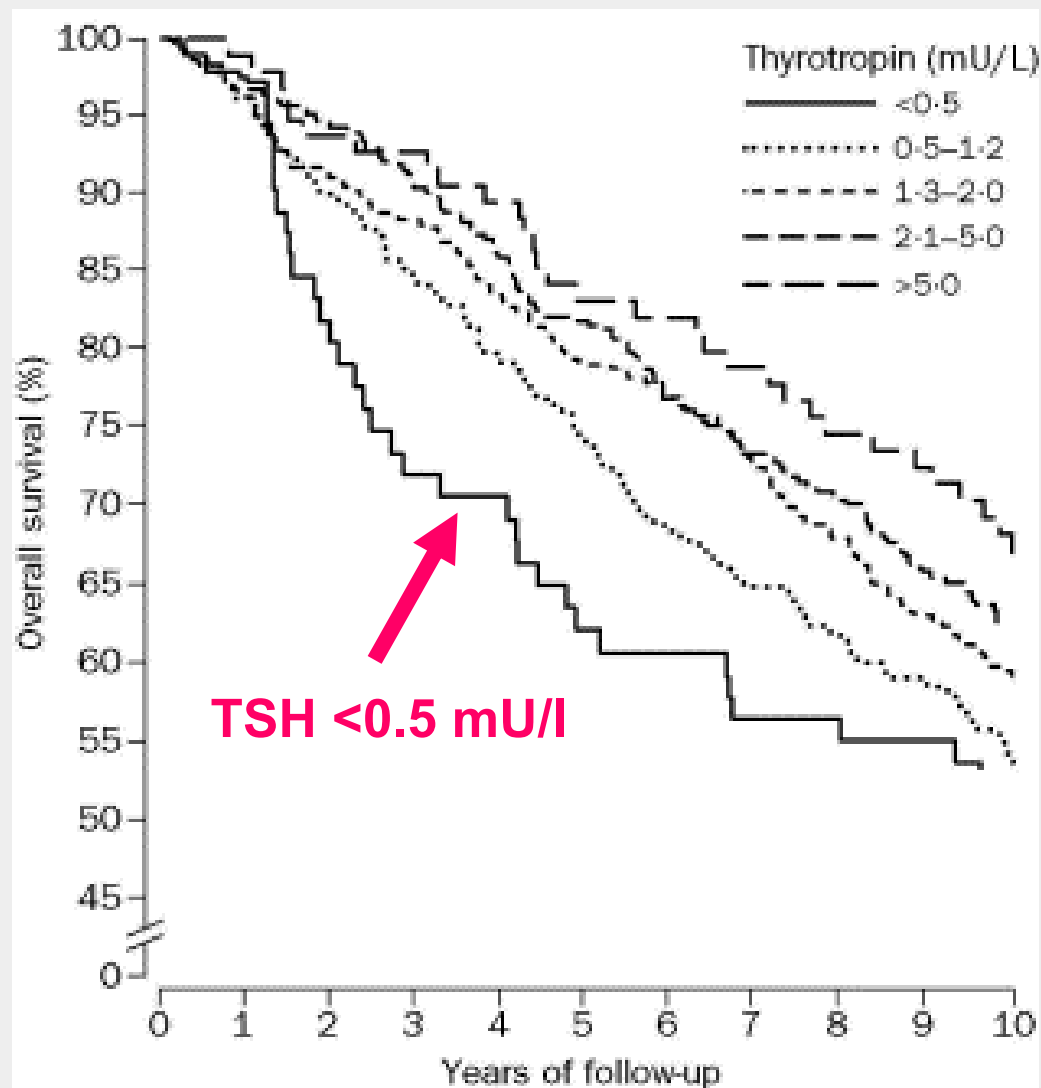
QUELS SONT LES RISQUES ?

- Cœur
- Os
- Longévité

**Subclinical hyperthyroidism
(TSH < 0.1 mU/L; FT4 normal)**

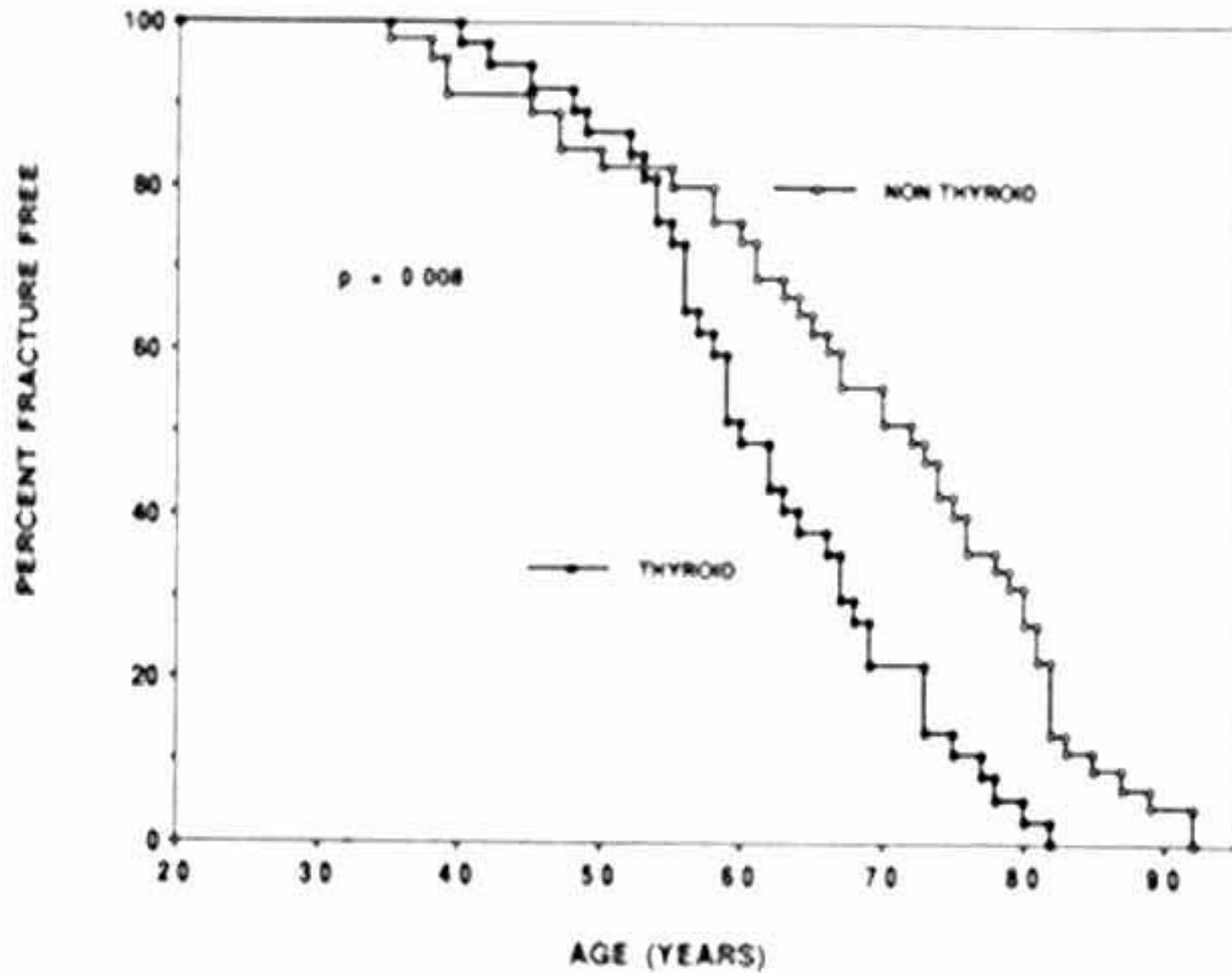


Sawin et al. NEJM 1994;33,1249



1192 sujets
âge moyen : 69 ans
nombre de décès:
- attendus : 496
- observés: 509

Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA 2001 Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. Lancet 200, 358:861-5.



SOLOMON et al. Thyroid . 1996

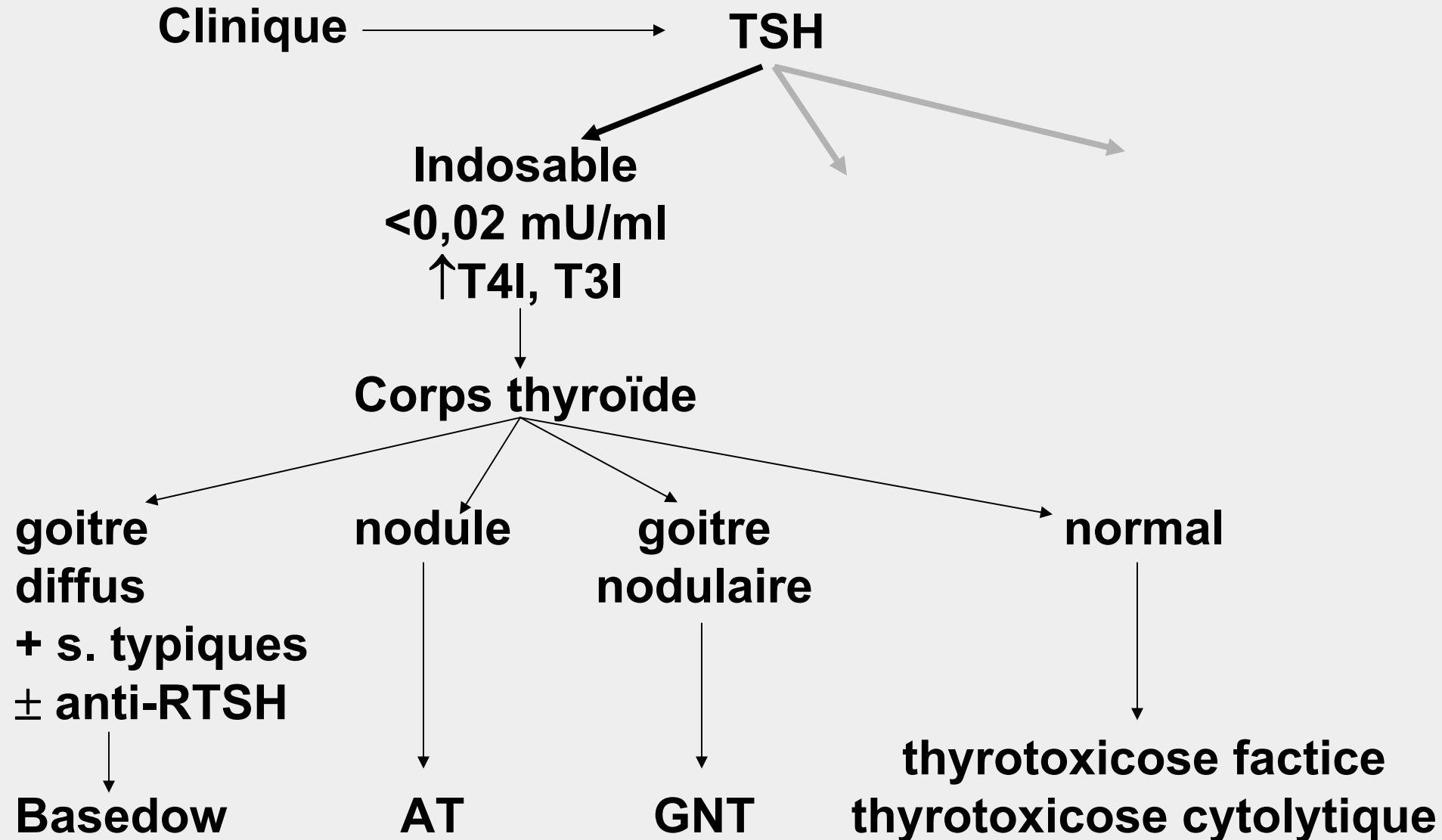
HYPERTHYROÏDIE SUBCLINIQUE

EXISTE-T'IL UN BENEFICE A TRAITER ?

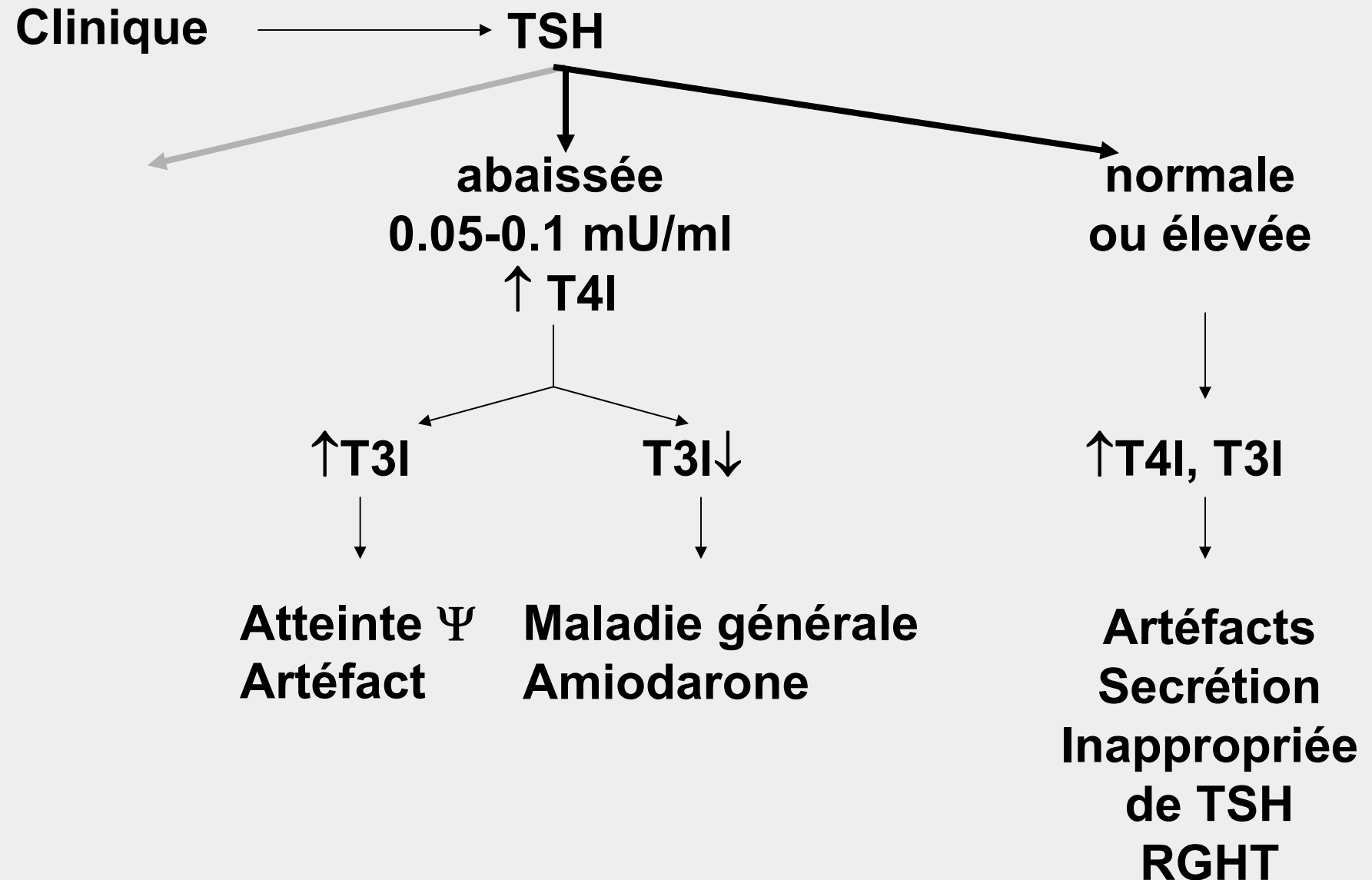
- **ENQUETE DU GRT**
 - **Coordination Pr B Goichot**
 - **PHRC 2005**
- **RECOMMANDATIONS PROFESIONNELLES AMERICAINES (Cooper DS 2004)**

**Sujets à risque cardiaque et osseux
TSH < 0,1 mU/L**

Hyperthyroïdies : diagnostic (1)



Hyperthyroïdies : diagnostic (2)



Éléments de choix du traitement de la maladie de Basedow

médical

> 25 ans

féminin

< 30 g

moyenne

?

modéré

à discuter

âge

sexe

volume du
goitre

sévérité

orbitopathie

TRAb

souhait patient

radical

< 25 ans

masculin

>40 g

T3, T3/T4↑↑

?

élevé

à discuter

Code de bonne conduite du traitement anti-thyroïdien

1. Définir la stratégie du traitement

- ♦ option médicale

- durée : 18 mois

- annoncer le résultat : guérison / rechute 60 %

- 2 techniques

- 'titration' de la dose d'anti-thyroïdien

- méthode 'blocage-substitution'

- ♦ option radicale : iode radioactif / chirurgie

- restauration de l'euthyroïdie

- durée limitée : quelques semaines

2. Annoncer les effets indésirables

- ♦ allergie cutanée

- ♦ réactions autres

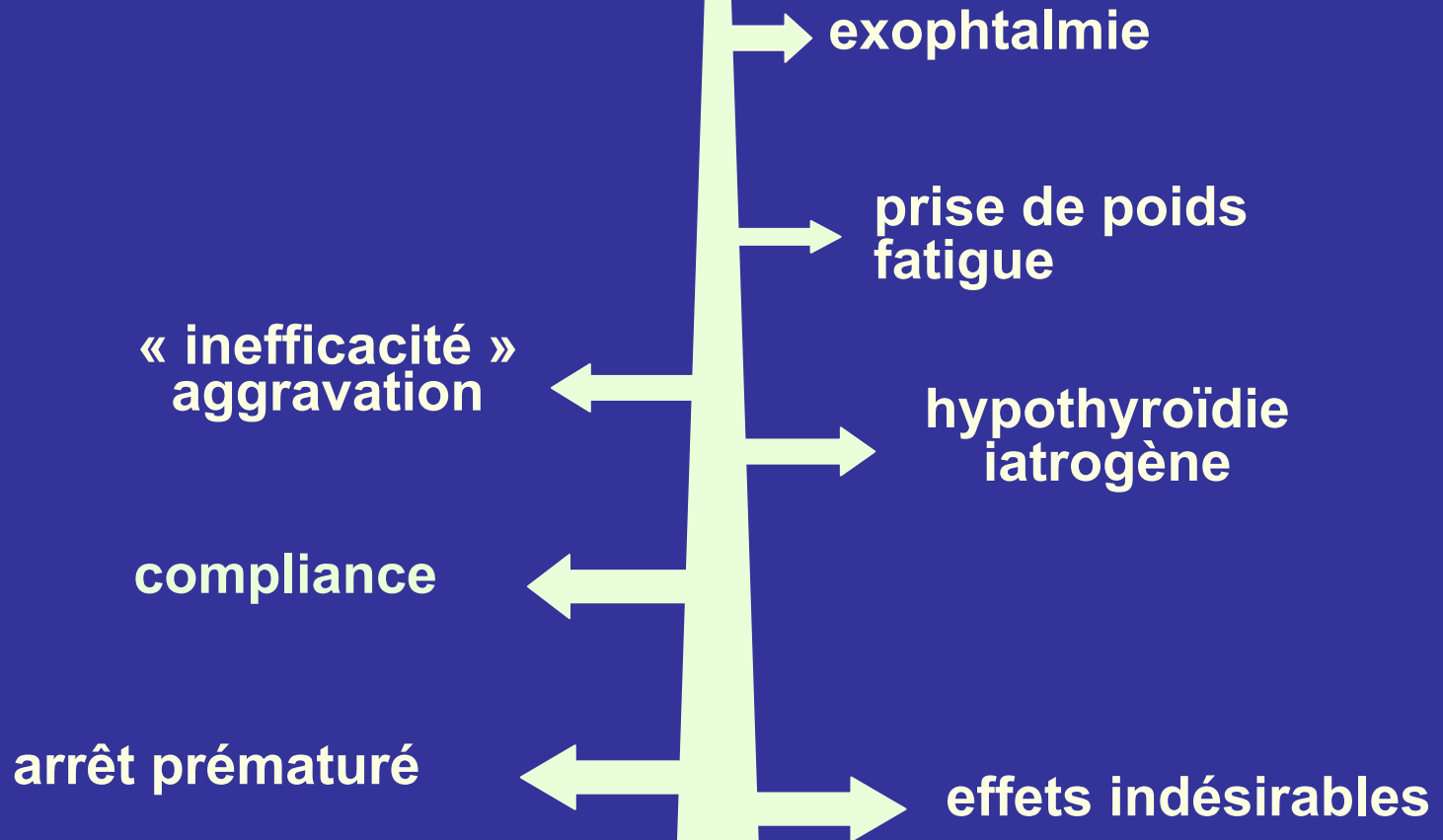
- ♦ agranulocytose

3. Assurer un suivi

- ♦ tous les 2 à 4 mois

- ♦ global : somatique, psychologique et thyroïdien

GUERISON ?



Les aleas du traitement par antithyroïdien

Traitement par l'iode radioactif

- ♦ **objectif : éradiquer l'hyperthyroïdie, même au prix d'une hypothyroïdie**
- ♦ **préparation par traitement anti-thyroïdien ?**
- ♦ **définition de la dose : compromis entre le volume du goitre et le taux de captage**
- ♦ **suivi**
 - **bilan à 3 semaines**
 - **risque d'hypothyroïdie précoce**
 - **risque d'hypo / hyperthyroïdie secondaire**
 - **risque d'hypothyroïdie tardive**
- ♦ **dangers (?)**
 - **exacerbation de réactions auto-immunes**
 - **poussée d'orbitopathie**
 - **cancer thyroïdien, extra-thyroïdien, leucémie, malformations...**

Traitement chirurgical de l'hyperthyroïdie basedowienne

Objectifs

- éradication de l'hyperthyroïdie
- prévention des récives
- dans les cas de non-guérison par traitement médical

Principes

- restauration préalable de l'euthyroïdie par traitement anti-thyroïdien
- prise en charge mixte médico-chirurgicale
- discussion du traitement pré-opératoire par Lugol
- qualité de l'équipe anesthésie-chirurgie et infirmière
- traitement par thyroxine avant la sortie du service
- suivi ultérieur chirurgical et médical
- prévention de l'orbitopathie

Maladie de Basedow : modalité du traitement préparatoire (1)

Préparation « médiate »

- antithyroïdien**
 - . carbimazole (attaque : 20-40 mg/j)**
 - . PTU/benzylthiouracile (attaque : 150-300 mg/j)**
 - . 6-12 semaines**
 - . dose constante (+ l-T4) ou dégressive**
 - . surveillance → allergie**
 - hématologie**
 - hypothyroïdie iatrogène**
- cardio-vasculaire symptomatique (β -bloqueur ; autres)**
- sédatif**

Maladie de Basedow : modalités du traitement préparatoire (2)

Préparation « immédiate »

→ vérification de l'euthyroïdie

- maintien de l'antithyroïdien $\pm$ l-T4**
- équilibre cardio-vasculaire**

→ sédation de la thyroïde...la question du Lugol

- Lugol « fort » à 5 % (I²: 1g, IK: 2 g, qsp 20 ml)**
- 5 gouttes x 3/jour/10-15 j**
- surveillance « vasculaire » de la thyroïde**

→ chronologie rigide : respect du « compte à rebours »

Maladie de Basedow : variantes de préparation médicamenteuse (3)

- **Autres modalités**
 - β -bloqueur seul
 - β -bloqueur + Lugol « fort »

| non recommandées
- **Échecs de la préparation conventionnelle**
 - échappement après Lugol
 - formes sévères « résistantes » aux antithyroïdiens
 - . adolescents/jeunes femmes ;
 - . mauvaise adhérence au traitement
 - . traitement antithyroïdien prolongé

→ hyperthyroïdie à T3 et goitre ++

Maladie de Basedow et Thyroïdectomie

3 commentaires

1 - soins intensifs en post-opératoire

2 - l-T4 dès la 48ème heure

3 - contrôle biologique à 3 semaines

- pour prévention d'hypothyroïdie**

- risque d'orbitopathie**

Adénomes toxiques

Goitres multinodulaires toxiques

- la préparation est préférable**
- meilleur confort**
- sémilogie cardiovasculaire**

Cas 1

Patiente 35 ans, maladie de Basedow initialement banale, mais “traînant” depuis plusieurs semestres sous ATS, la patiente refusant tout traitement radical

Allergie cutanée au Néomercazole, remplacement par le PTU

Retour de vacances - 1 mois - en Tunisie

- hyperthyroïdie intense (compliance ?)
- goitre vasculaire 100 g
- amélioration passagère par β -bloqueur, mais asthme

Discussion thérapeutique

- nécessité d'un traitement radical, thyroïdectomie
- préparation
 - . lugol
 - . perchlorate
 - . autre ?

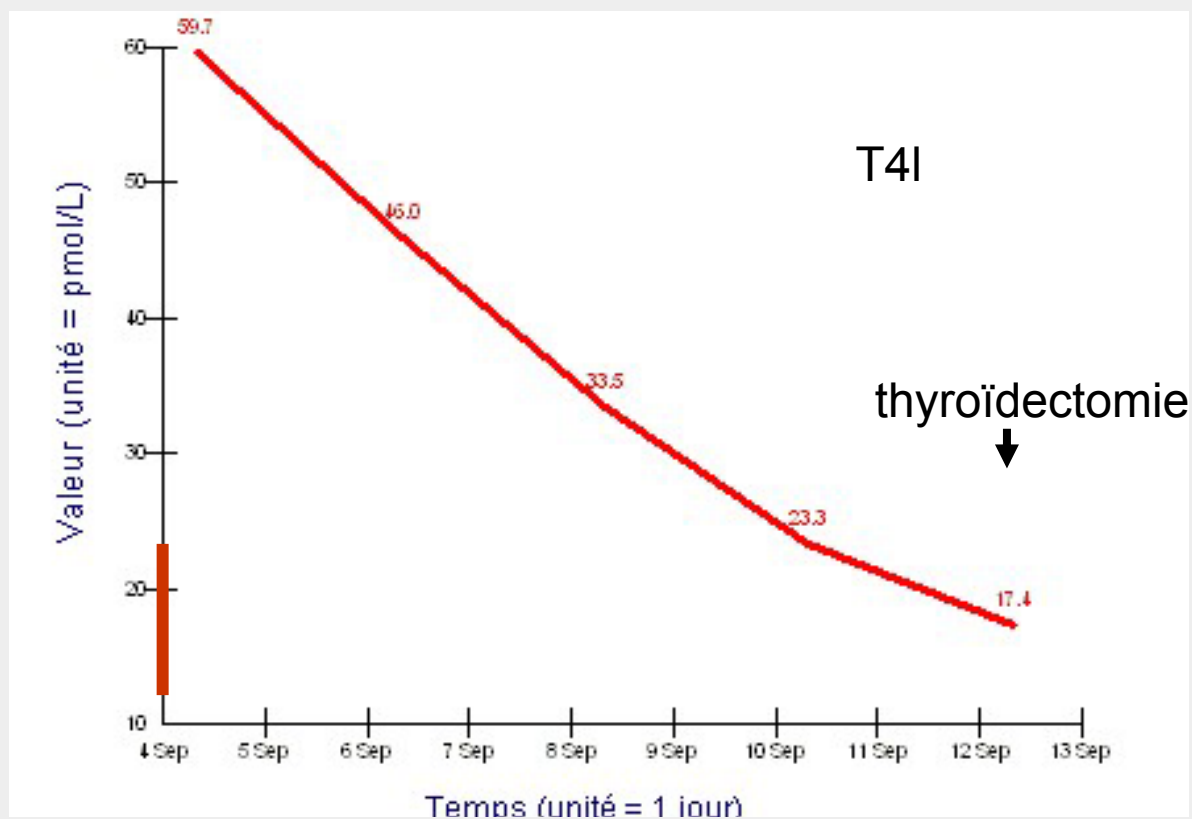
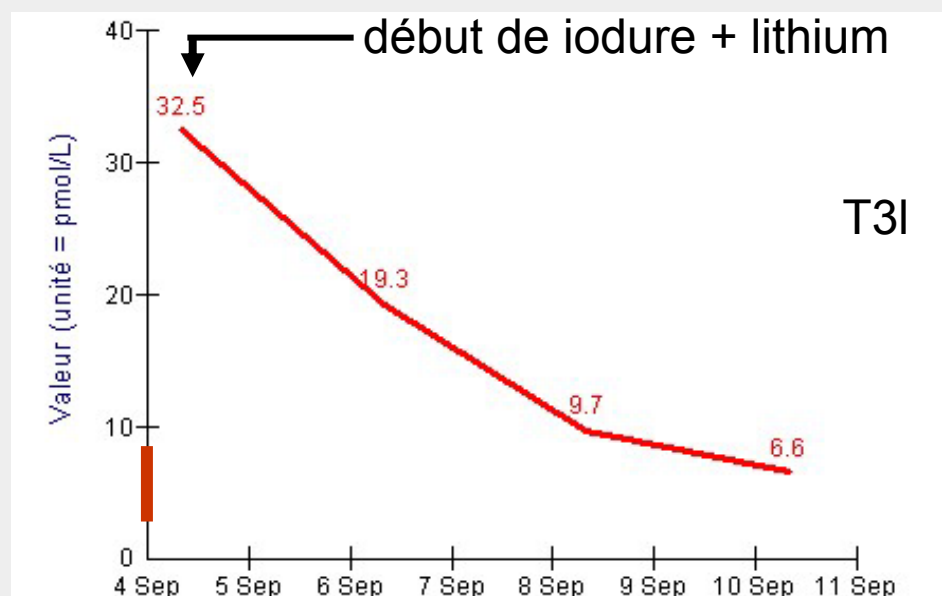
Cas 1

Maladie de Basedow
devenue sévère par
insuffisante efficacité
des ATS

Hospitalisation
et
triple traitement

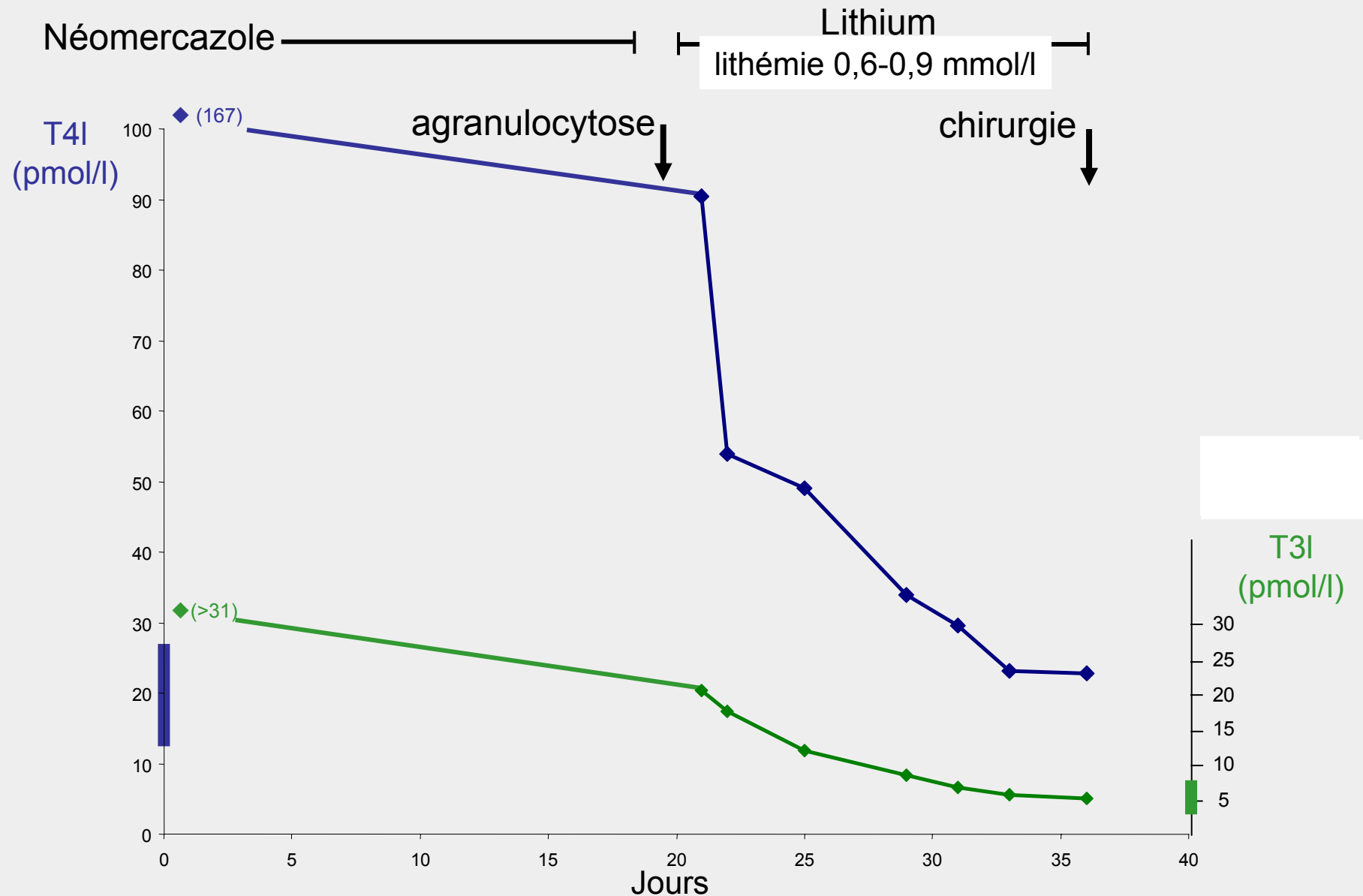
- antithyroïdien
- iodure
- lithium

(observation Ph. Moulin)



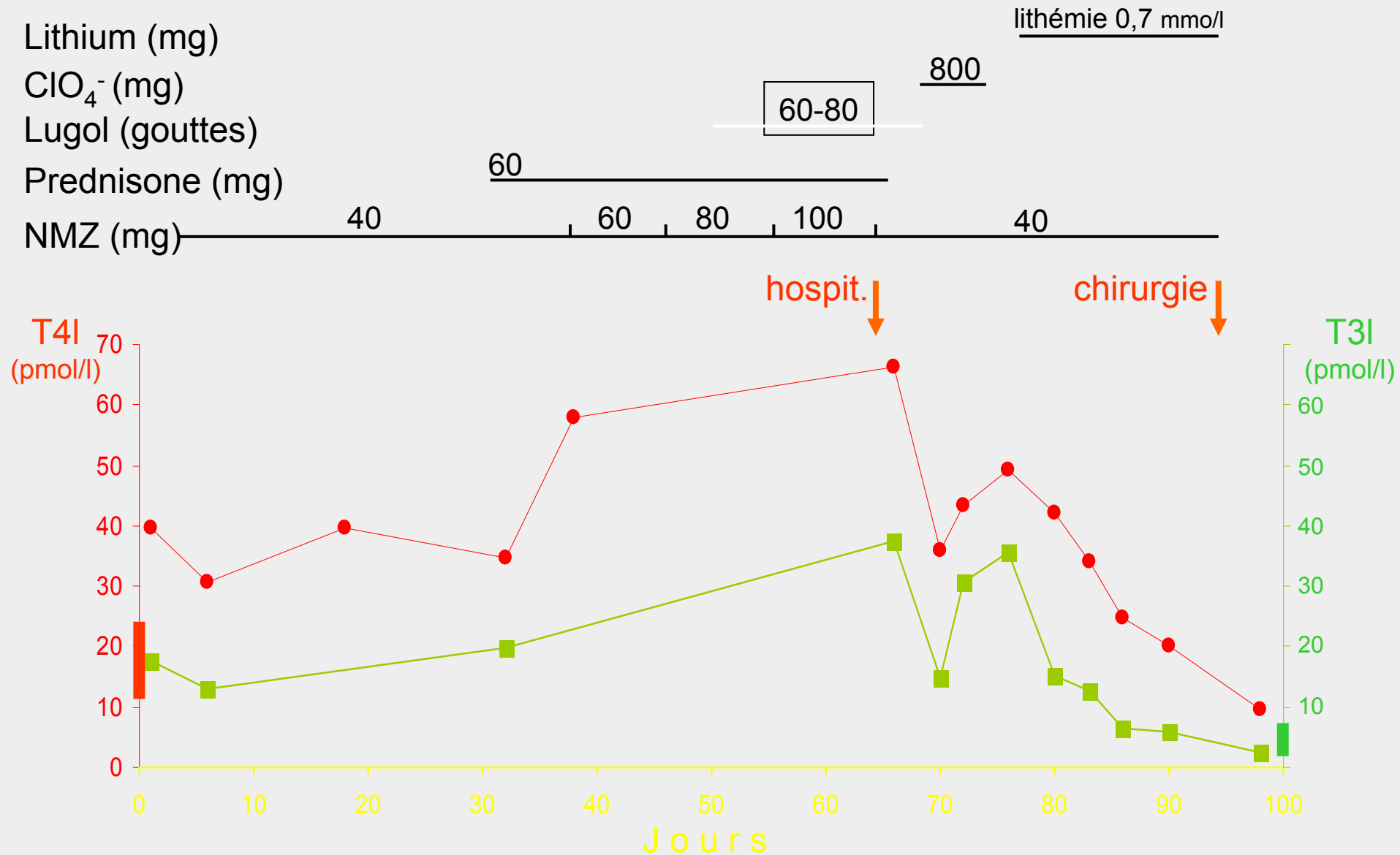
Cas 2

Mme Jan..., 33 ans, maladie de Basedow sévère, 2ème rechute



Mme Men...38 ans

Sémiologie d'hyperthyroïdie depuis mars 2007, NMZ débuté en octobre



Les règles de la prise en charge des formes graves / aiguës d'hyperthyroïdie basedowienne

Repos (sédatifs,...)

Tabac !

Préparation à la thyroïdectomie

- rétro-planning médico-chirurgical
- surveillance (hospitalière)
- corticoïdes inutiles
- iode **sous antithyroïdien (sauf contre-indication)**
- lithium

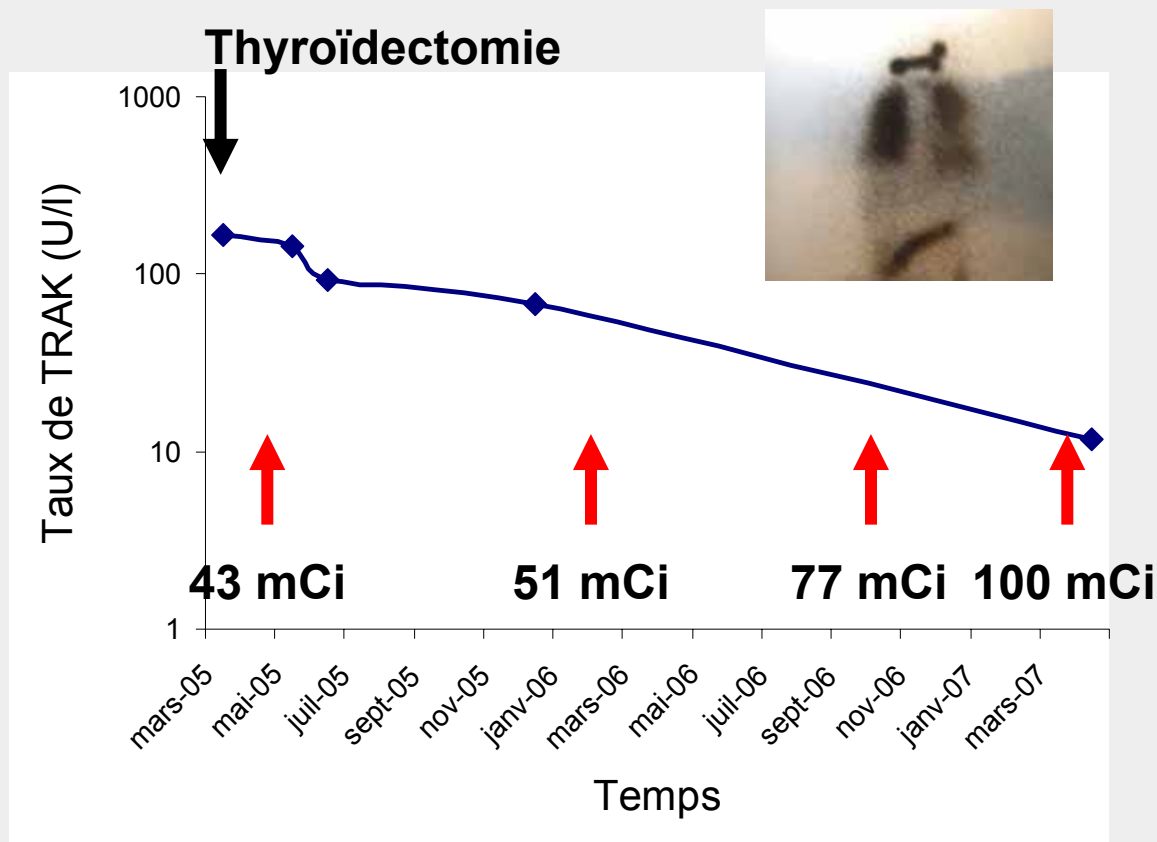
Association maladie de Basedow – Cancer de la thyroïde

Cas 1

- ▶ Hyperthyroïdie apparue à l'âge de 11 ans
→ traitement par ATS + L-T4 pendant 2 ans
- ▶ En avril 2005 : gros goitre vasculaire
→ thyroïdectomie totale
carcinome papillaire de 1,3 cm, non encapsulé,
trabéculaire, solide, multifocal et bilatéral
- ▶ Juillet 2005
→ échographie cervicale : métastase ganglionnaire
jugulo-carotidienne droite

Cas 1

Décroissance du titre des TRAb (1/2 vie $\approx$ 22 mois)



Caroline R...,née le 20.01.71

Cas 2

AF: tante et cousine germaine maternelles → maladie de Basedow

AP: OPK, ultérieurement fécondations in vitro

Juin 1996: hyperthyroïdie basedowienne

- pas de particularité clinique
- TSH<0,02; T4I: 46,6 pmol/l; T3I: 15,8 pmol/l; TBII: 45 (<10)
→ Tt médical de 6 mois

Juin 1997: rechute de l'hyperthyroïdie

- reprise du Tt médical
- thyroïdectomie totale D + subtotale G / Tt substitutif

Août 1999: ADP inflammatoires jugulo-carotidiennes gauches

- cytoponction → méta ganglionnaire de cancer papillaire
- ré-intervention: carcinome papillaire pT~~x~~N1
- totalisation radique, "guérison"

Questions

- la thyroïde basedowienne est-elle à risque accru de cancer différencié ?
- les anticorps anti-récepteur de la TSH stimulants aggravent-ils le pronostic du cancer ?
- chez les basedowiens, l'hypothyroïdie de sevrage ou le Thyrogen favorisent-ils l'orbitopathie basedowienne ?

Several grades of inflammatory activity and of severity



moderate
25-35 %

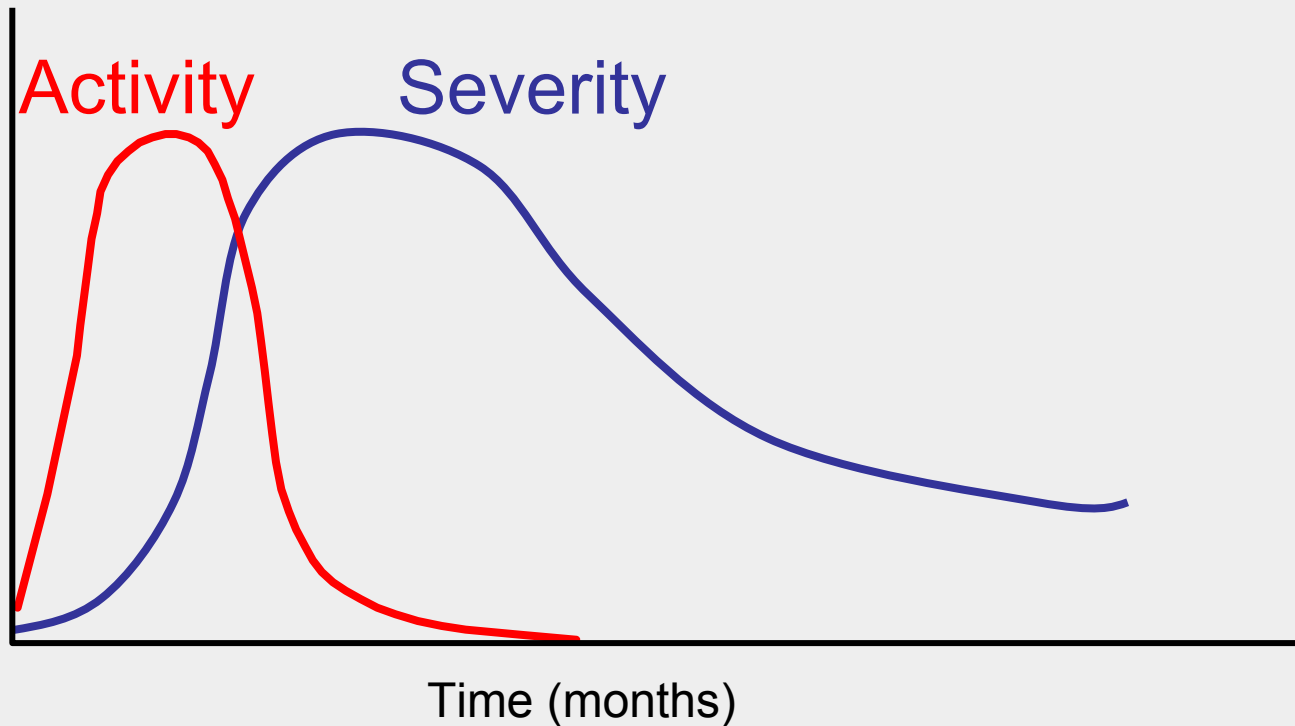
severe
5%



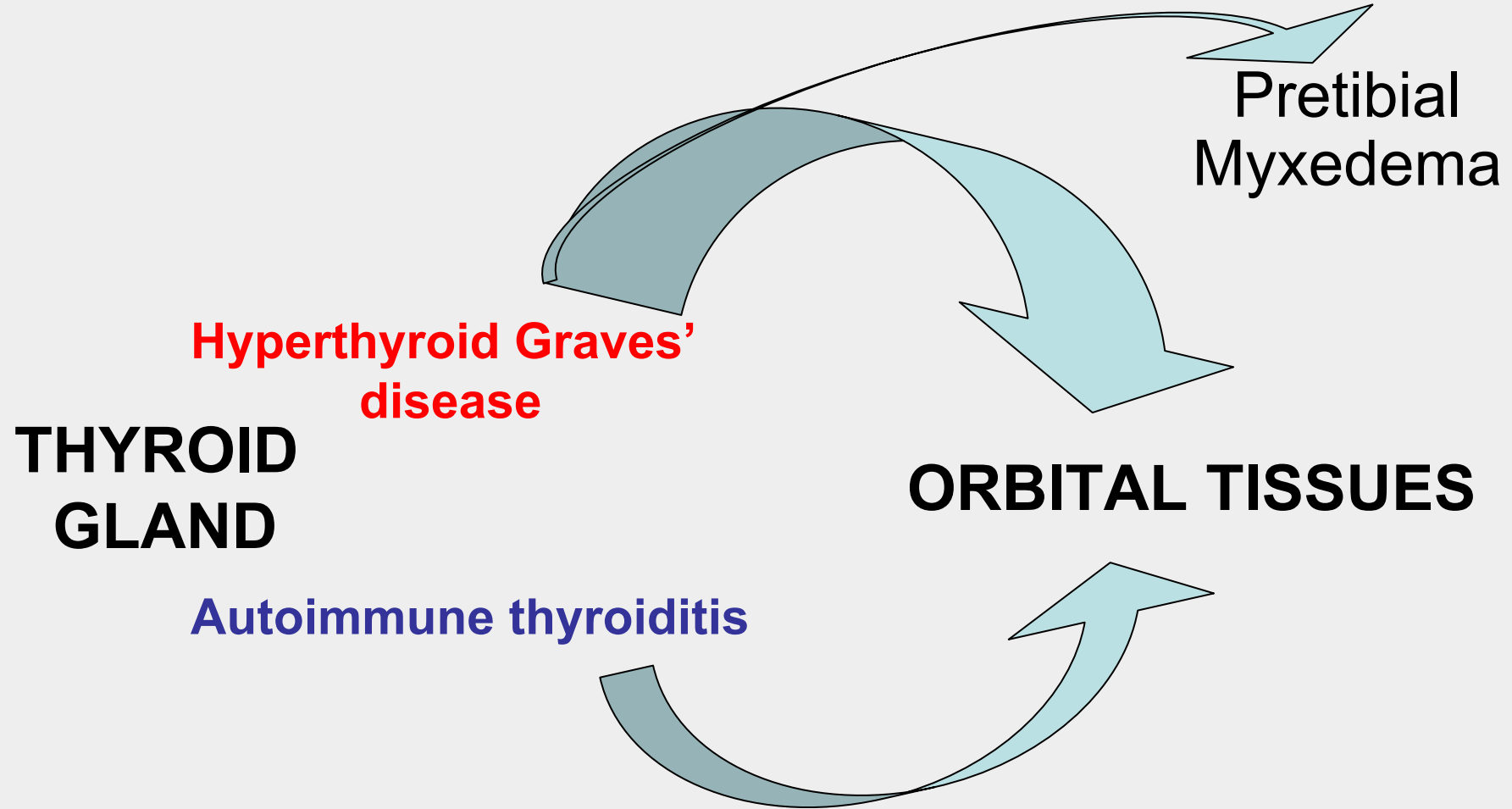
subclinical or mild
60-70 %



Rundle's curve of spontaneous evolution of Graves' orbitopathy (GO)



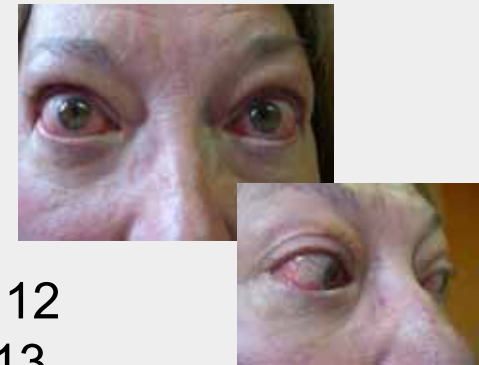
→ Depending on the respective chronology of onset of GO and of hyperthyroidism, evaluation of the effects on GO of treatment modality of hyperthyroidism might be confounded



A usual history of Graves' disease in a 63 yo lady (1)



A usual history of Graves' disease...(2)



- early Oct 2005: signs/symptoms of hyperthyroidism
- small goitre, no eye signs; diagnosis confirmed on Oct 12
- treatment (carbimazole alone, titration) started on Oct 13

	FT4 11.5-22.7	FT3 2.0-4.2	TSH 0.4-4.4
12.10.05	61.4	15.3	0.009
5.12.05	14.8	2.9	-
20.01.06	5.0	1.5	16
follow-up	16.0-20.7	2.7-6.6	0.043-2.34

- Nov 25: pain in the right eyebrow area
- 27: bilateral pain, grittiness in both eyes, watering, lid oedema
- Jan 2006: oral steroid treatment (30 mg/d) for 1 month – no improvement
- May 2006: GO of moderate activity (CAS = 4) and severity
 - . upper lid retraction, lagophthalmos, lid aperture (13mm)
 - . mild protrusion (OR19, OS17)
 - . diplopia in upper gaze only

A usual history of Graves' disease... (3)

What to do ?

Is occurrence of GO going to alter the management strategy of Graves' hyperthyroidism; if yes, how ?



► Main points of the case :

- Graves' hyperthyroidism of average severity
- a non-smoking patient
- small goitre, initial TRAb titer: 7.4 U/l
- onset of GO early in the course of treatment
- ATD treatment efficient
- ATD do not affect GO, provided iatrogenic hypothyroidism is prevented

→ no reason to change the management strategy :

- continuation of ATD treatment for 12-18 months
- treatment of GO :
discussion of anti-inflammatory/local treatments

A usual history of Graves' disease...(4)



- ▶ Variants of the case which could have altered management strategy :
 - more severe Graves' hyperthyroidism
 - occurrence of a much larger goitre
 - onset of GO later in the ATD course suggesting prolonged intra-thyroidal inflammatory activity
- Radical treatment
 - more severe GO → no reason to change strategy

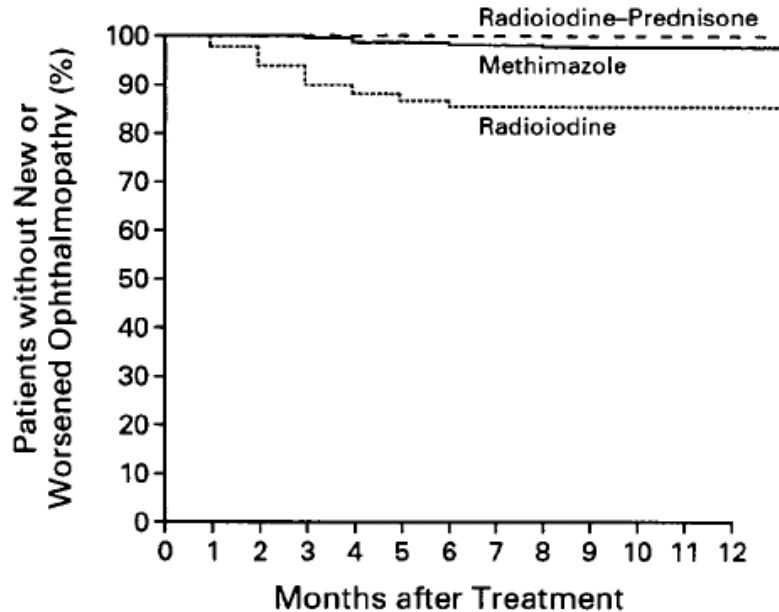
The effect on GO of Graves' hyperthyroidism treatment modalities (prospective controlled studies ; results in %)

	<u>treatment</u>	<u>worse</u>	<u>better</u>	<u>unchanged</u>	<u>n</u>
Bartalena et al, 1989	RAI*	56	-	44	26
	RAI+steroids**	-	52	48	26
Tallstedt et al, 1992	ATD	10	-		38
	Surgery	16	-		37
	RAI	33	-		39
Bartalena et al, 1998	ATD	3	2	95	148
	RAI	15	0	85	150
	RAI+steroids**	0	67	43	145

*in patients without initial GO, no eye sign appeared after RAI

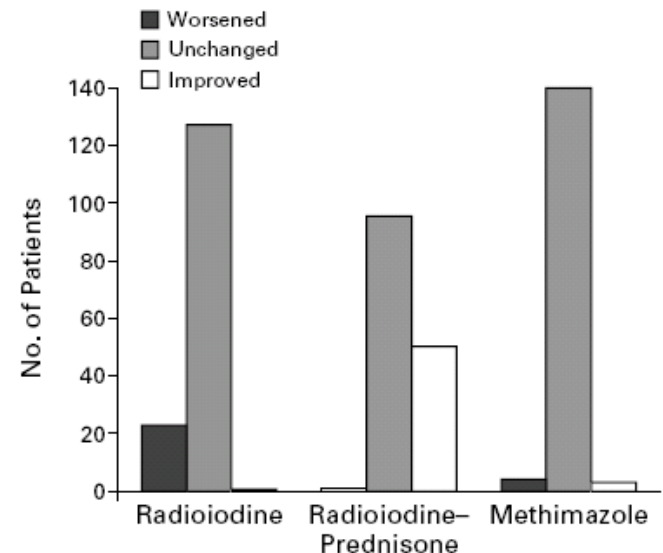
**prednisone, 0.4-0.5 mg/kg for 1 month, tapered over the 2 subsequent months

Bartalena et al, 1998



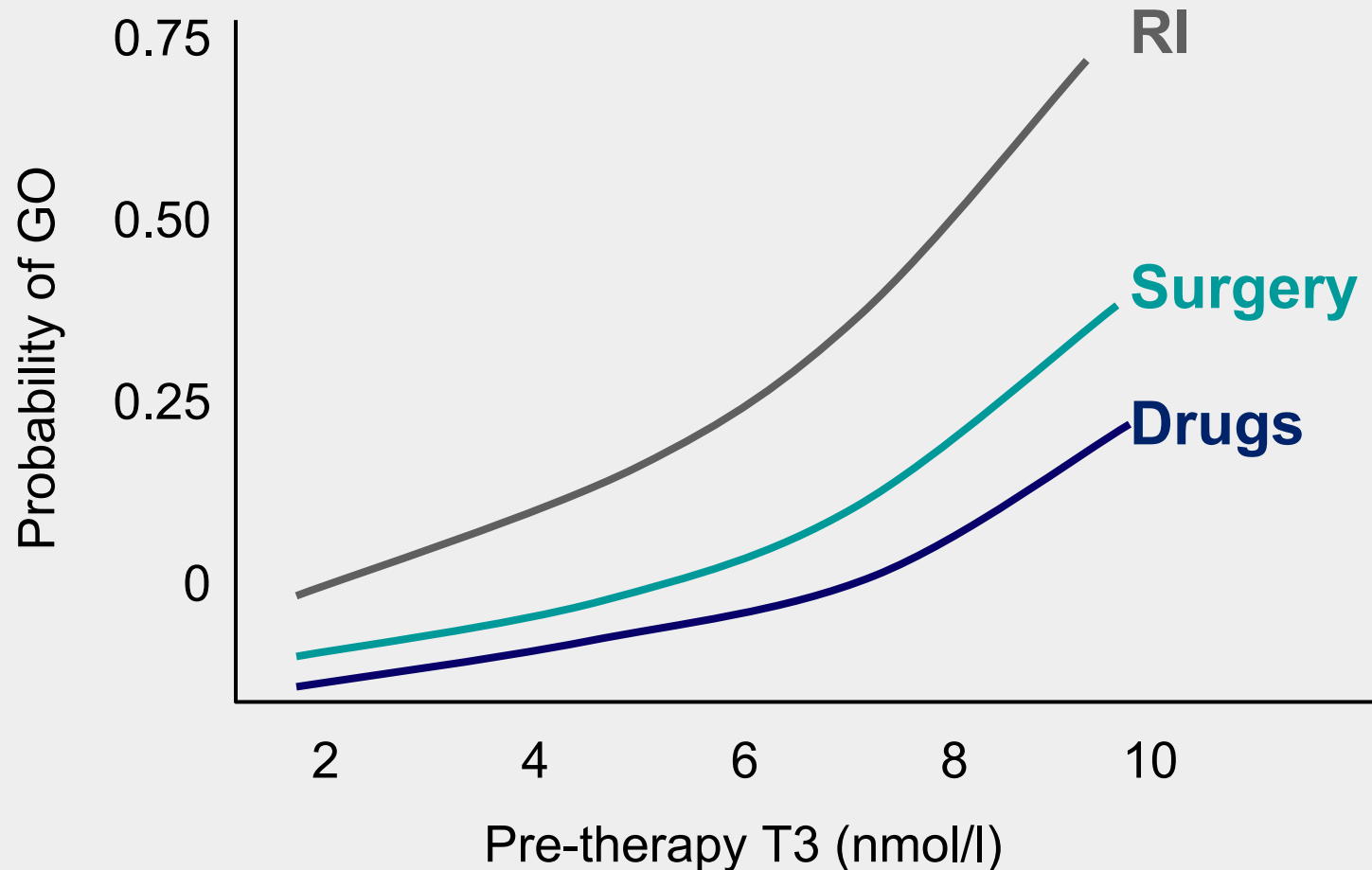
- Among the 23 RAI "worse" pts, 24% vs 8% had pre-existing GO.
- Proportion of smokers was
 - 83% among those who got worse
 - 50% among those who did not change

- The 2 groups of RAI patients had been pre-treated with ATD.
- Iatrogenic hypothyroidism -corrected within 2-3 weeks- occurred at 1-6 months in 15-19% and 19-23% of the 2 RAI groups vs 1-3% in the MMI group.



Occurrence or Worsening of GO according to treatment modality of Graves' disease

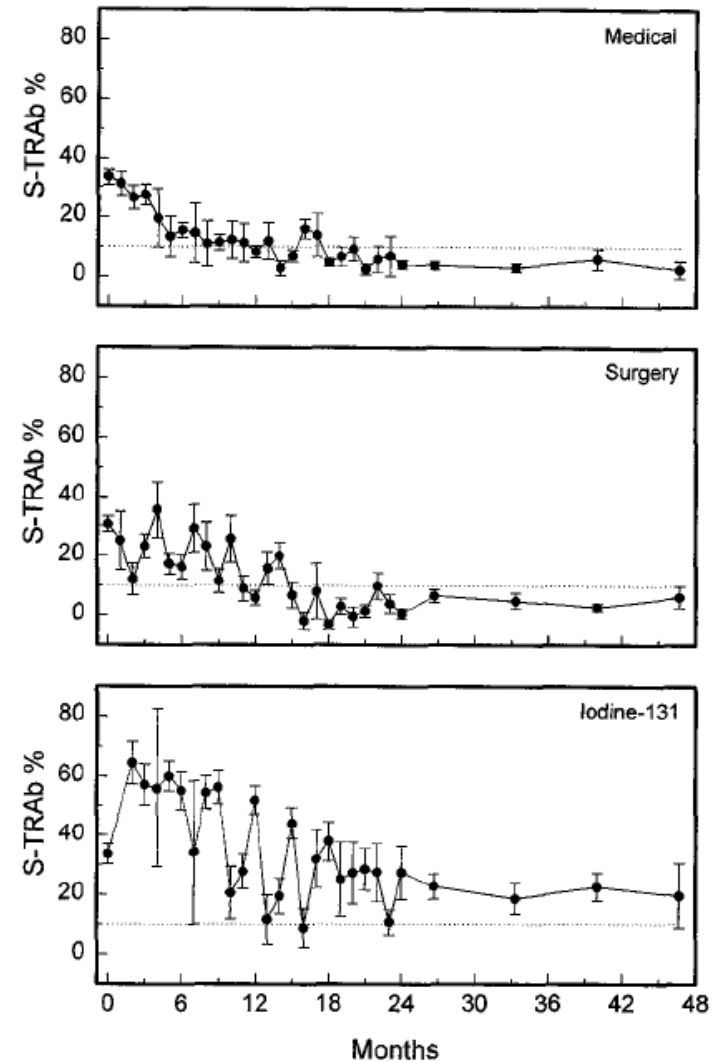
(Tallstedt et al, NEJM 1992)



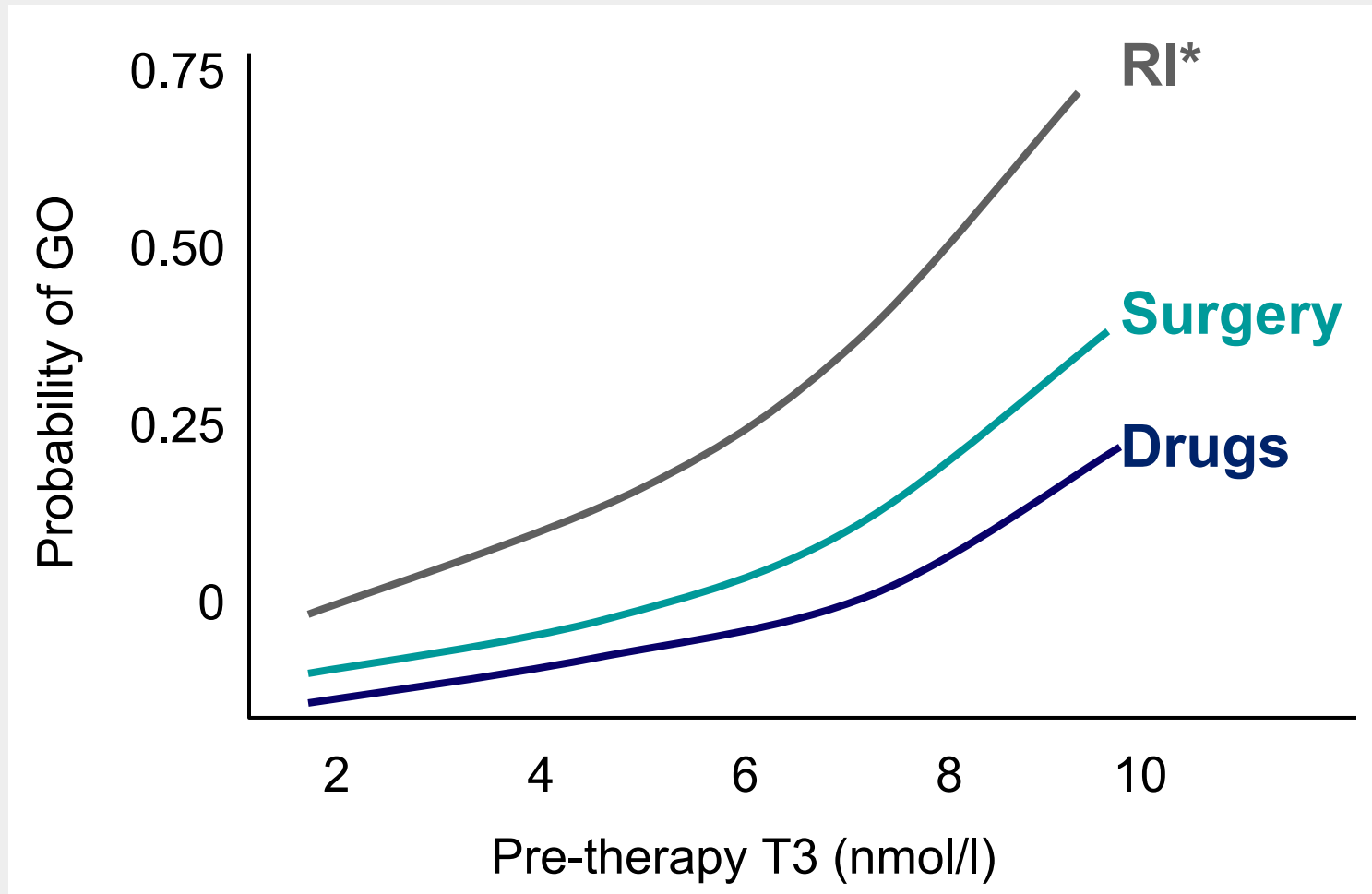
Post-radioiodine sustained elevation of circulating anti-TSH receptor antibodies has been known for long.

This could play a role in the worsening or the onset of GO after RAI treatment.

It has been shown that post-radioiodine administration of ATD, but not of glucocorticoids, is able to prevent or blunt this increase. However, glucocorticoids, but not ATD (?), are able to prevent RAI-induced worsening or triggering of GO.



(from Törring et al, 1996)

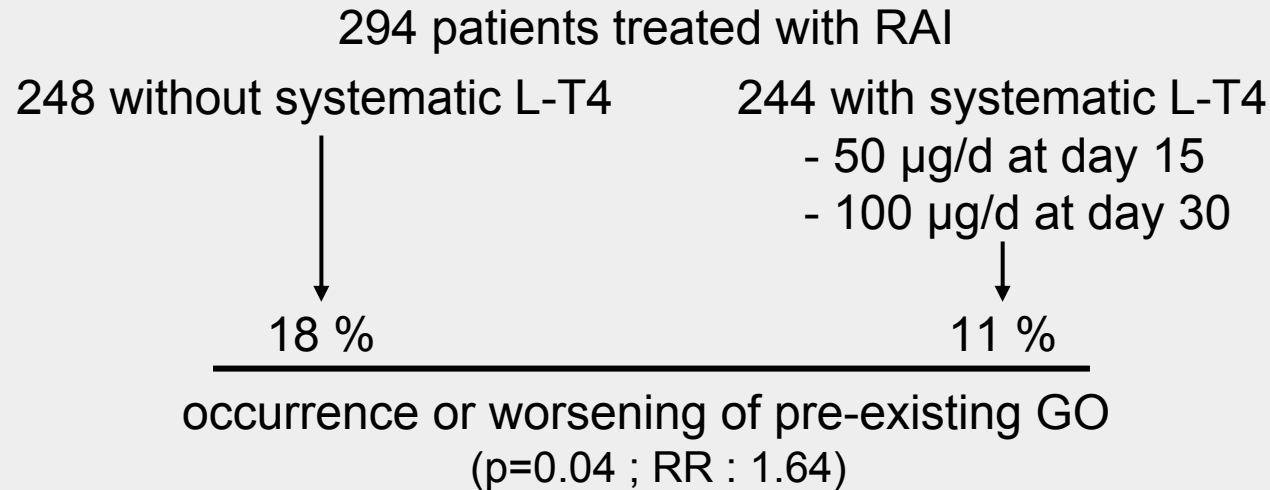


*2 confounding factors have been identified in this study:

- smoking
- lag time before substitution of iatrogenic hypothyroidism

Iatrogenic hypothyroidism is a risk factor to GO

Effect of early systematic prevention of post-RAI hypothyroidism
(Tallstedt et al, 1994)



- Hypothyroidism occurring during the course of treatment of Graves' disease is considered a risk factor for GO.
- Favours the “block-replace” ATD regimen, as well as the systematic early L-T4 prescription after radical treatment.

RAI in patients with minimally active GO

Perros et al, 2005

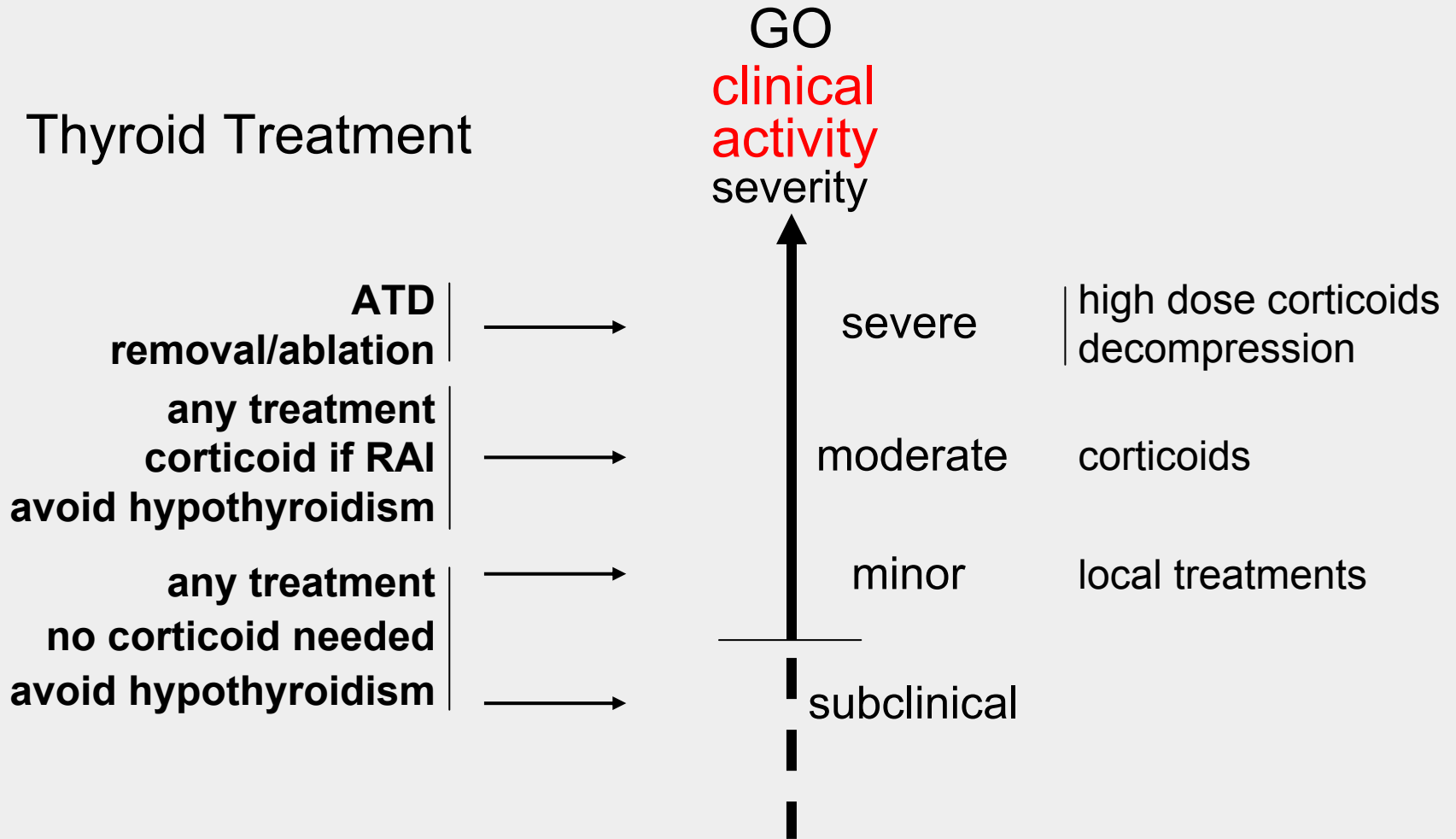
- 72 patients (48 smokers) treated with RAI (400 MBq)
 - GO at inclusion : $CAS \leq 3$, absence of chemosis, no deterioration for the past 3-4 months
 - 41 patients with moderate-to-severe form, including 10 with DON
 - 69/72 had ATD treatment before RAI
 - no steroid treatment
 - systematic L-T4 prescription at day 15 after RAI, followup 12 months
- no deterioration of GO
- significant improvement in CAS (0.78→0.41), proptosis, diplopia score,...

Thyroidectomy and active GO

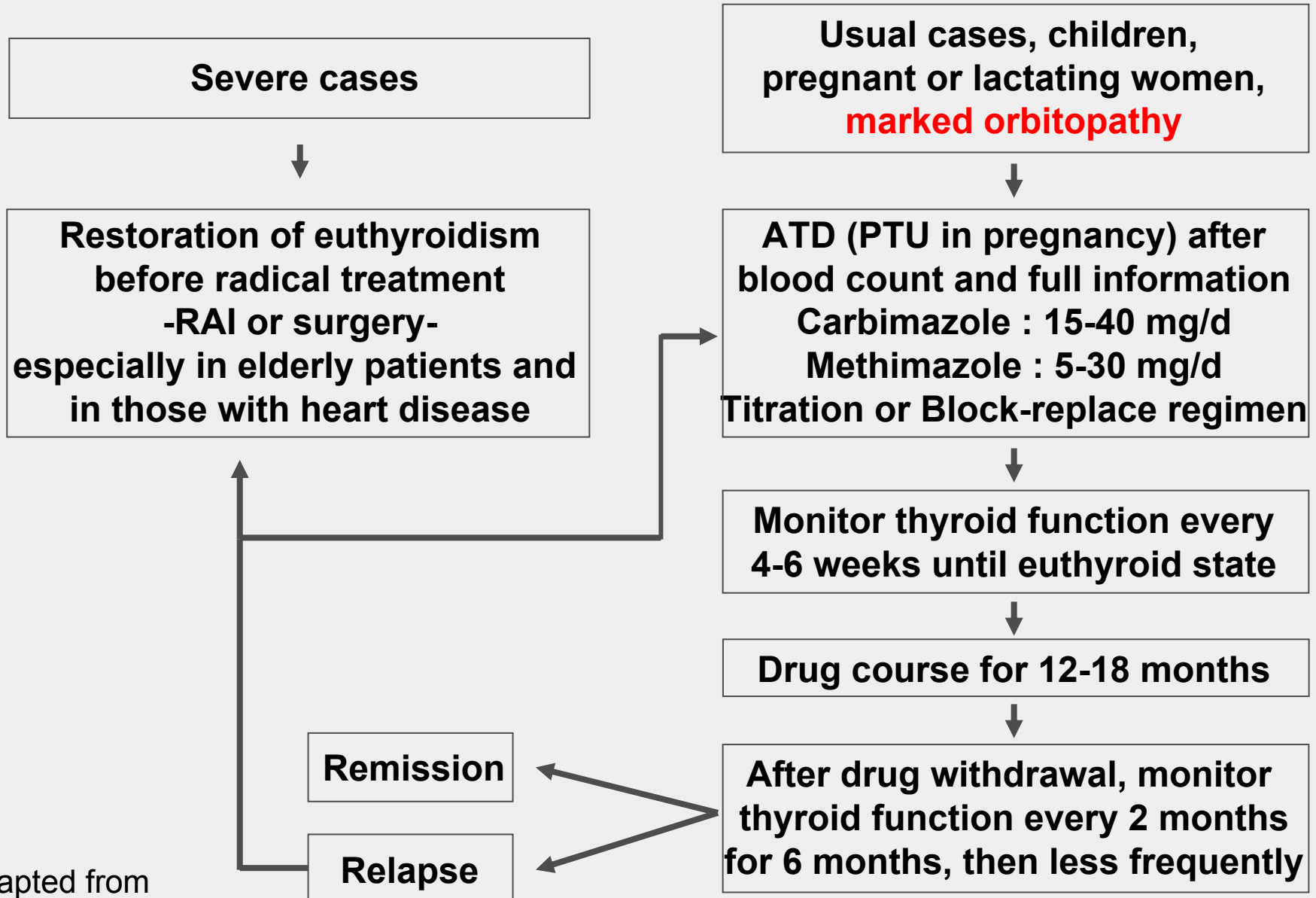
- ◆ The course of Graves' Orbitopathy
 - is not influenced - Marcocci et al, 1999
 - or improved - Järhuit et al, 2005by near-total thyroidectomy

- ◆ Thyroidectomy,
combined with radioiodine ablation of thyroid remnants,
may lead to a more efficient control of the activity of GO
(Moleti et al, 2003)
.....

Concluding scheme



Management of Graves' disease



HYPERTHYROÏDIE ET GROSSESSE

- **Prévalence**

biologique : 1 à 3 %

clinique : 0.2 %

- **Etiologie :**

maladie de Basedow

thyrotoxicose gestationnelle transitoire

adénome toxique

thyroïdite subaiguë

grossesse molaire

hyperthyroïdie gestationnelle familiale

90%

10%

MALADIE DE BASEDOW ET GROSSESSE

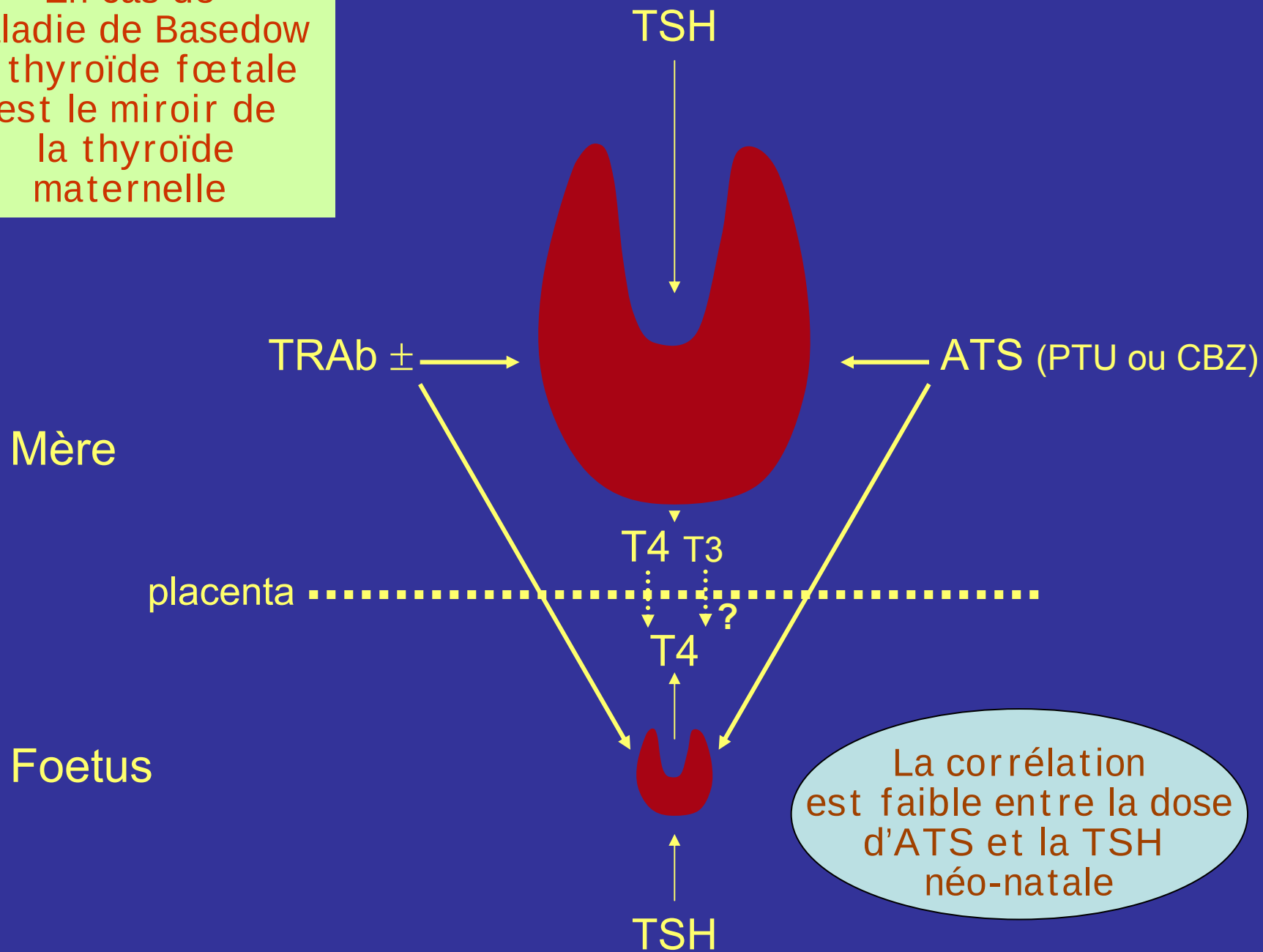
- **Traitement**

- iode radio actif contre-indiqué
- chirurgie réservée aux contre-indications des antithyroïdiens
- antithyroïdiens : PTU (< 300 mg/j) ou carbimazole (< 30 mg/j)
efficacité équivalente
tératogénicité du carbimazole ?

- **Surveillance**

- hormonémies thyroïdiennes (T 4 et T 3) tous les 10 jours
→ objectif : maintien de la T4I à la limite supérieure de la zone de normalité
- association à la thyroxine contre-indiquée
- possibilité d 'arrêt du traitement : 30% des cas

En cas de
maladie de Basedow
la thyroïde fœtale
est le miroir de
la thyroïde
maternelle



PATHOLOGIE THYROÏDIENNE FŒTALE TRANSPLACENTAIRE

**anticorps
thyroostimulants**

**Hyperthyroïdie
foetale**

- tachycardie > 160 bpm
- hypermotilité
- accélération de la maturation osseuse
- RCIU

antithyroïdiens

**Hypothyroïdie
foetale**

- bradycardie
- hydramnios
- retard de maturation osseuse

goitre

**échographie
thyroïdienne dès 20 SA
cordocentèse**

Echographies thyroïdiennes foetales

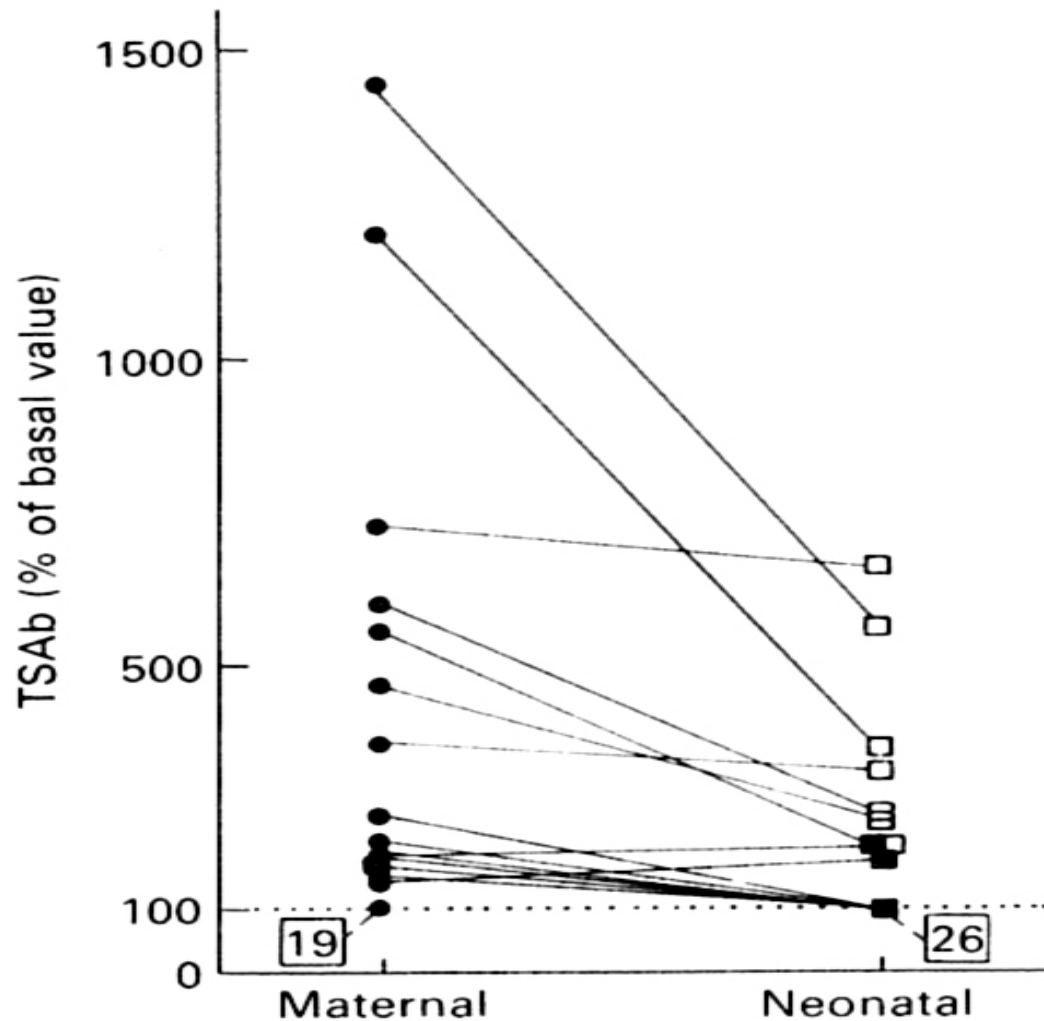
**Mère basedowienne, TSAb ++,
traitée par PTU, euthyroïdienne**



Cas normal

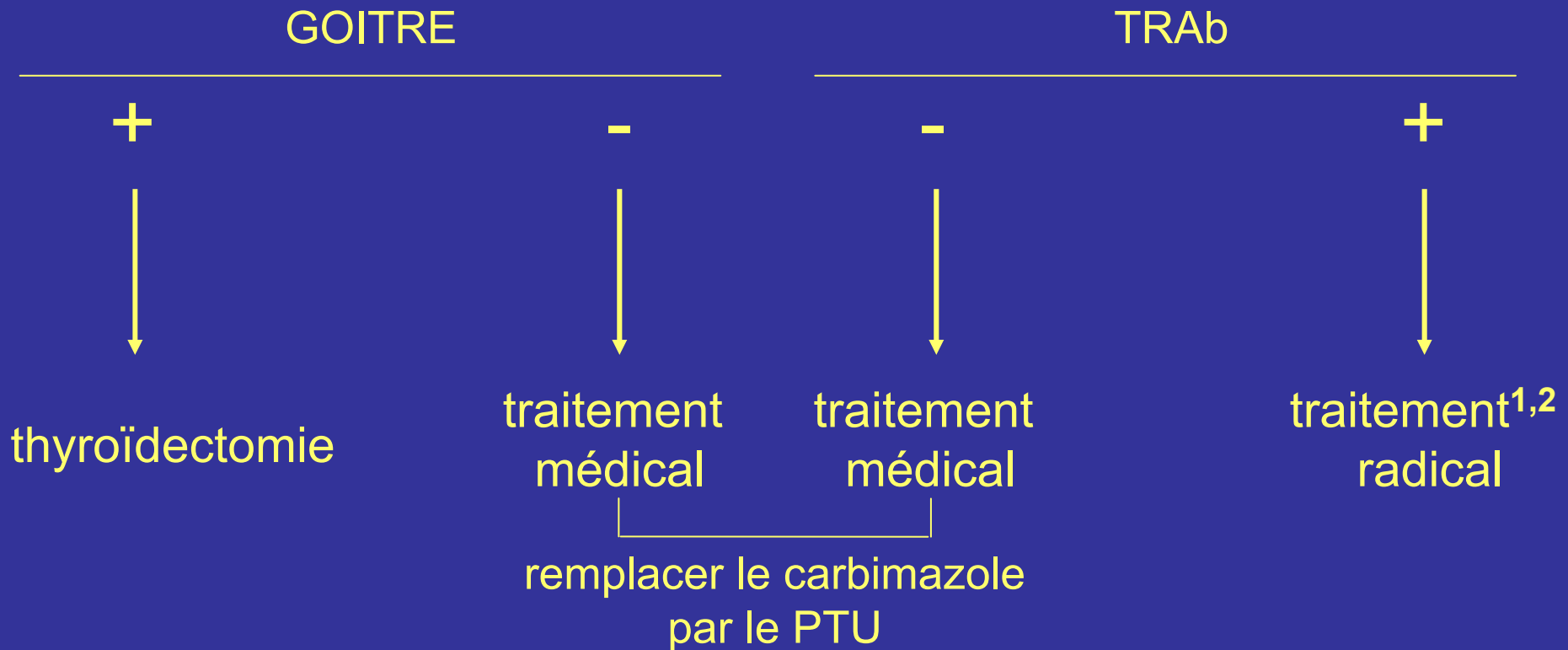


Concordance between level of TRAb in the mothers and thyroid function in the fetus



☐ hyper-
☒ eu-
 thyroid
 neo-nate

Projet de grossesse et maladie de Basedow



1. IRA : délai de 6 mois avant grossesse, euthyroïdie

2. Cas de la persistance d'un taux élevé de TRAb