



Les examens complémentaires en pathologie thyroïdienne: de l'indispensable au superflu

Docteur Vincent Ers

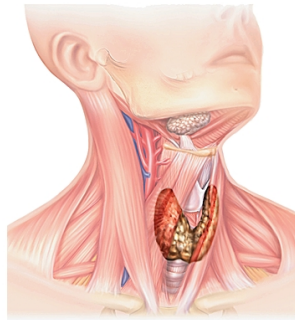
Service d'endocrino-diabétologie

Cliniques du Sud Luxembourg

VIVALIA Arlon

Plan de l'exposé

- Examens de biologie clinique
- Apport de l'échographie thyroïdienne
- Cytoponction thyroïdienne
- Apport de la scintigraphie thyroïdienne



Examens biologiques

Examens biologiques thyroïdiens

- Affirmer l'euthyroïdie: TSH
- Confirmation d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie fruste ou avérée: TSH, T4I, T3I
- Enquête étiologique des dysfonctions avec marqueurs d'auto-immunité: anticorps anti-TPO, anti-thyroglobuline, Ac anti-récepteurs de TSH
- Suivi pathologie tumorale: thyroglobuline, calcitonine

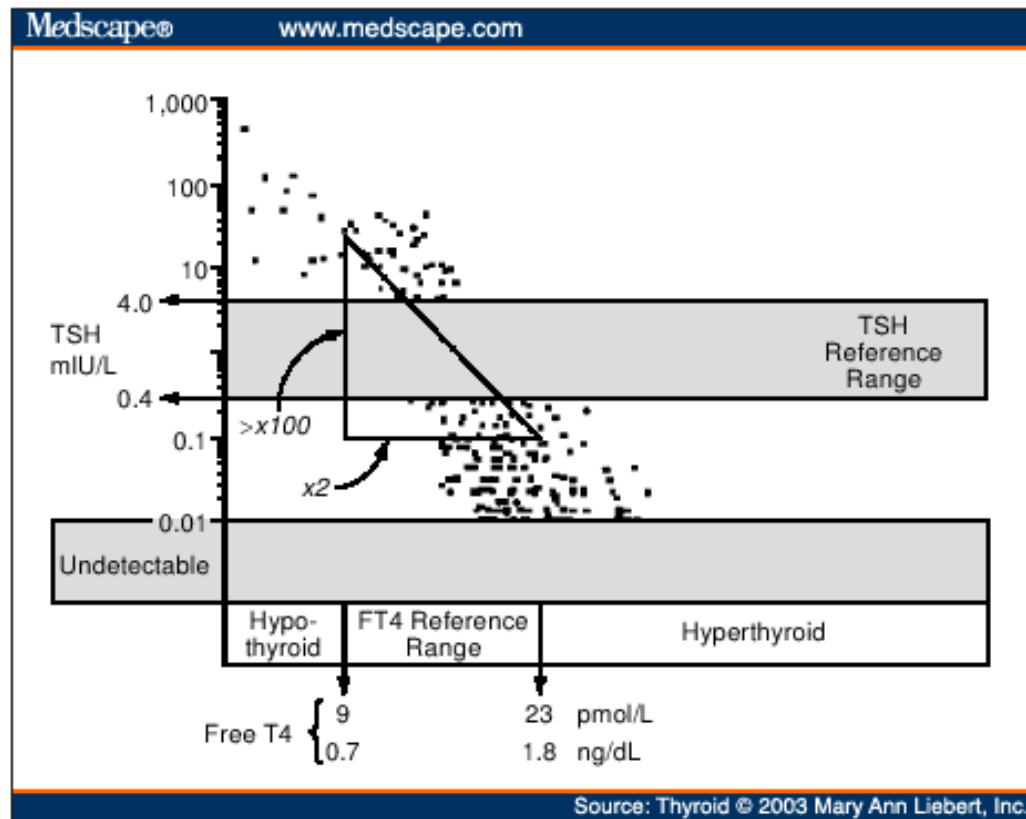
Examens biologiques thyroïdiens

- Techniques d'immuno-analyse:
 - Dosages compétitifs: T4 libre, T3 libre
 - Dosages immunométriques: TSH, Tg et CT
- Globalement: dosages très sensibles et très spécifiques
- Fréquence faible des interférences (<1%)
- Prélèvement: calcitonine !

Dosage de TSH

- Dosage ultra-sensible
- Limites de détection d'environ 0,01 mU/l
- Meilleur test pour évaluer la fonction thyroïdienne (en conditions basales et en l'absence de pathologie hypothalamo-hypophysaire)

Relation TSH-T4 libre



The relationship between serum TSH and FT4 concentrations in individuals with stable thyroid status and normal hypothalamic-pituitary function. Adapted from reference (20).

Dosage de TSH

- En situation d'équilibre et en l'absence de pathologie hypothalamo-hypophysaire, T4 libre et TSH représentent le même paramètre !
- TSH beaucoup plus informative que la T4 libre car beaucoup plus sensible à l'imprégnation en hormones thyroïdiennes

Dosage de TSH

- Valeur assez stable entre 8 et 17h (valeur 30% plus élevée en soirée et la nuit)
- Inertie de l'axe hypothalamo-hypophysaire
- Valeurs de références usuelles 0,4 à 4 mUI/l

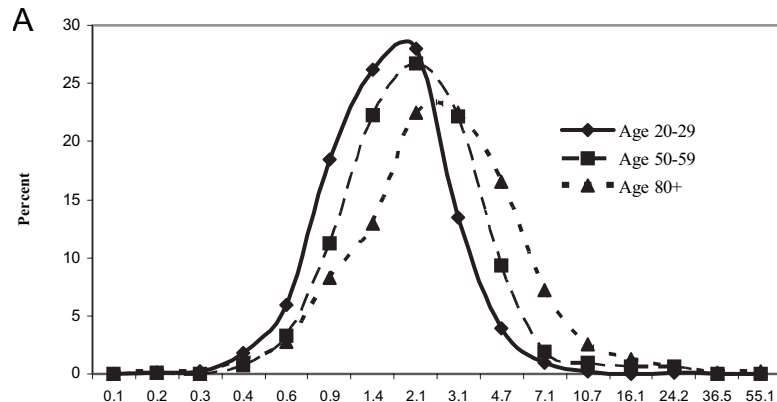
Controverse des valeurs normales de TSH

- 2005 Proposition de la National Academy of Clinical Biochemistry de ramener la limite supérieure du taux de TSH à 2,5 mU/l
- Etude de population en Allemagne: valeurs normales de TSH 0,3 à 3,63 mU/L (Kratzsch J et al, Clinical Chemistry 2005; 51:1480)

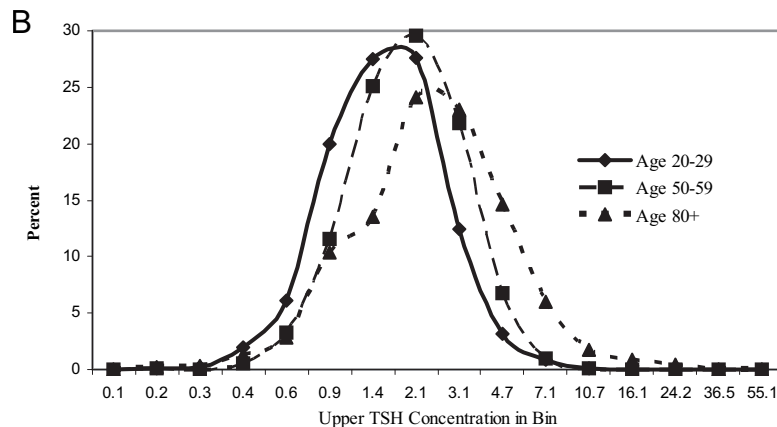
Valeurs de référence retenues
par la majorité des laboratoires: 0,4 à 4 mU/l

Impact de l'âge sur les normes de TSH

TSH distribution by age groups in US



- 10% des sujets > 80 ans indemnes d'affection thyroïdienne ont un taux de TSH > 4,5 mU/l



- Shift des valeurs normales vers le haut en fonction de l'âge

Valeurs normales de TSH

- Impact de la grossesse
- Impact du poids
- Impact d'une hospitalisation (valeurs normales en hospitalisation: 0,05 à 10 mU/l)
- Impact d'un traitement médicamenteux:
 - TSH abaissée: glucocorticoïdes, dopamine, somatostatine
 - TSH augmentée: amphétamines, théophylline, antagonistes de la dopamine, inhibiteurs de la recapture de sérotonine

Indications du dosage de TSH

- Diagnostic et évaluation hypo, hyper, thyroïdite
- Evaluation nodule, goitre
- Monitoring d'un traitement par hormones thyroïdiennes (substitutif ou freinateur), d'un traitement d'une hyperthyroïdie
- Dépistage de l'hypothyroïdie (nouveau-né, médicaments, après radio-iode, sujets porteurs d'anticorps anti-thyroïdiens, sujets hospitalisés, femme enceinte à risque)

Situations cliniques où la TSH peut être faussement normale

Table 2. Conditions that might result in a falsely normal TSH

Condition	TSH*	Free T3 and/or Free T4	Prevalence
Hypothalamic/pituitary disease	→	↓	~ 1:1500
Heterophile antibodies	→	↓ or ↑	~ 1:3000 [†]
Resistance to thyroid hormone β	→	↑	~ 1:40,000
TSH-secreting adenoma	→	↑	~ 1:350,000

→ Within normal range; ↑ above normal range; ↓ below normal range

*The TSH is not always normal in any of these conditions but for the sake of this discussion it is listed as normal; [†]While the overall prevalence of heterophile antibodies is ~ 30% only about 0.033% affect the TSH result ³⁹

T4 libre

- Hormones thyroïdiennes: liées à des protéines porteuses
- Evaluation « indirecte » de la fraction libre
- T4 libre: excellent reflet de la production thyroïdienne
- Indications:
 - évaluation hypothyroïdie
 - évaluation hyperthyroïdie

Doser d'emblée T4 libre si suspicion d'une pathologie hypothalamo-hypophysaire

T3 libre

- T3 = hormone active, issue à 80% de la désiodation de la T4 au niveau des tissus périphériques
- T3 libre:
 - d'abord le reflet de la production périphérique
 - rythme nycthéméral
 - taux plus bas chez sujets âgés
- Indication: hyperthyroïdie, peu voire pas d'intérêt dans l'hypothyroïdie

Anticorps anti-peroxydase

- Corrélés à l'importance de l'infiltrat lymphocytaire
- Retrouvés dans toutes les thyropathies auto-immunes
- Prévalence dans la population euthyroïdienne:
14,6% chez femmes, 8% chez hommes¹
- Indications de dosage:
 - Recherche d'une auto-immunité (hypothyroïdie)
 - Prédiction de dysfonction thyroïdienne (grossesse, médicaments)

¹ Hollowell JG et al, J Clin Endocrinol metab 2002;87:489-499

Anticorps anti-thyroglobuline

- 3% de la population euthyroïdienne présente des Ac anti-TG sans Ac anti-TPO¹
- Dosage de deuxième intention
- Indications de dosage:
 - Recherche d'une auto-immunité en cas d'hypothyroïdie si Ac anti-TPO négatifs
 - Validation du dosage de thyroglobuline
 - Suivi des cancers différenciés avec Ac anti-TG

¹Hollowell JG et al, J Clin Endocrinol metab 2002;87:489-499

Anticorps anti-récepteurs de TSH

- Deux méthodes de dosage:
 - TBII (Thyrotropin-Binding Inhibitory Immunoglobulin)
 - TSI (Thyroid-Stimulating Immunoglobulin)
- Ac stimulants ou bloquants
- Dosage très sensible et très spécifique
- Indications de dosage:
 - Marqueur étiologique (et de rémission) de la maladie de Basedow
 - Orbitopathie basedowienne
 - Evaluation de risque de dysfonction thyroïdienne fœtale et néonatale (grossesse + ATCD maladie de Basedow)

Thyroglobuline

- Marqueur de la présence, de l'activité et de la masse parenchymateuse thyroïdienne
- Indication: suivi du cancer thyroïdien différencié (toujours doser en même temps les Ac anti-TG, même laboratoire, interprétation selon TSH)
- Pas d'intérêt dans la mise au point d'un nodule ou d'un goitre
- Intérêt dans les hyperthyroïdies factices

Calcitonine

- Marqueur du carcinome médullaire de la thyroïde (CMT)
- Indications: mise au point de nodule, avant une intervention de lobectomie, suivi CMT
- Attention aux faux positifs: IRC, hypergastrinémie (IPP), tumeur pulmonaire/pancréatique, thyroïdite auto-immune, tabagisme, sepsis

Exploration et surveillance des maladies thyroïdiennes

Maladie thyroïdienne	Exploration initiale	Enquête étiologique	Suivi
Goitre simple	TSH		TSH
Nodule isolé	TSH (calcitonine)		TSH
Hypothyroïdies	TSH-T4I	Ac anti-TPO (anti-TG)	TSH
Hyperthyroïdies	TSH-T4I-T3I	TSI (Ac anti-TPO, iodurie, TG, HCG)	TSH-T4I
Thyroïdites	TSH-CRP	Ac anti-TPO (anti-TG)	TSH-CRP
Cancer différencié	TSH		TSH-TG-Ac anti-TG
Cancer médullaire	TSH-calcitonine		TSH-CT-CEA

Adapté de « Les maladies de la thyroïde » Wémeau JL, Masson 2010

Dépistage des troubles thyroïdiens

- Dépistage universel non recommandé
- Fréquence élevée du dosage de TSH en Belgique: 434/1000 personnes années (340/1000/an en dépistage)¹
- Etude en médecine générale (UK)²
 - Suivi TSH de 422242 sujets ambulatoires sans maladie thyroïdienne
 - Chez sujets à TSH normale à la base, probabilité de détecter une anomalie de TSH dans les 5 ans est faible (2%)
 - Plus de 50% des sujets avec TSH anormale au départ ont un taux de TSH normal par la suite

¹Francart J et al KCE report 177Bs 2012

²Meyerovitch J et al, Arch Intern Med 2007;167:1533-8

Exclure une cause d'élévation transitoire de TSH

Table 1. Causes of Elevated Thyrotropin Levels, Unrelated to Chronic Mild Thyroid Failure.*

Causes of a transient increase in the thyrotropin level combined with a normal free T₄ level

Recovery from nonthyroidal illness

Recovery phase of various types of thyroiditis

Medication, such as amiodarone and lithium

Lack of adherence to treatment with levothyroxine or problems with resorption of levothyroxine in persons with hypothyroidism who are already receiving levothyroxine

Causes of a persistent increase in the thyrotropin level combined with a normal free T₄ level

Physiologic adaptation to aging (a widening of the reference range in elderly persons who have lived in regions with historical iodine sufficiency has been described)

Assay interference (e.g., caused by heterophilic antibodies)

Obesity

Adrenal insufficiency (very rare)

Thyrotropin-releasing hormone resistance or thyrotropin resistance (extremely rare)

* T₄ denotes thyroxine.

Interférence et tests thyroïdiens: la biotine

- La prise de biotine peut interférer avec certains dosages¹
- Tableau biologique de maladie de Basedow avec hyperthyroïdie floride²
- Suspendre la prise de biotine 48 heures avant la prise de sang

¹Li D et al, JAMA 2017;318:1150

²De Roeck Y et al, Acta Clin Belg 2017;nov 3:1-5

Echographie thyroïdienne

Echographie thyroïdienne

- Examen de référence pour l'évaluation de toutes les pathologies thyroïdiennes
- Technique: sondes de haute fréquence (12-16 MHz)
- Résolution: 1-2 mm

Echographie: compte-rendu

- Biométrie précise des deux lobes, isthme
- Echostructure, doppler éventuel, limites glandulaires
- Nodules et leurs caractéristiques
 - Localisation
 - Taille (3 dimensions)
 - Nature (solide, liquide, mixte)
 - Echogénicité
 - Limites
 - Calcifications
 - Vascularisation
 - (Score EU-TIRADS)
- Déviation trachéale
- Recherche d'adénopathies

Indications de l'échographie thyroïdienne

- Evaluation nodule clinique ou incidentalome + suivi
- Evaluation d'un goitre + suivi
- Surveillance après cancer thyroïdien traité
- Evaluation hyperthyroïdie (+ suivi Basedow)
- Evaluation hypothyroïdie

PAS DE DEPISTAGE SYSTEMATIQUE !!!

Evaluation du risque de malignité d'un nodule thyroïdien

- Echographie = examen clé de la pathologie nodulaire (évaluation et suivi)
- Différents critères orientant vers la malignité d'un nodule
- Détermination des indications de ponction selon taille et caractéristiques échographiques des nodules (+ clinique !)

Système TIRADS: Thyroid Imaging-Reporting and Data System

- Standardisation de la description échographique des nodules
- 5 catégories définies de manière précise et associées à un risque de malignité différent
- Rationalisation des indications de ponction

Systeme EU-TIRADS

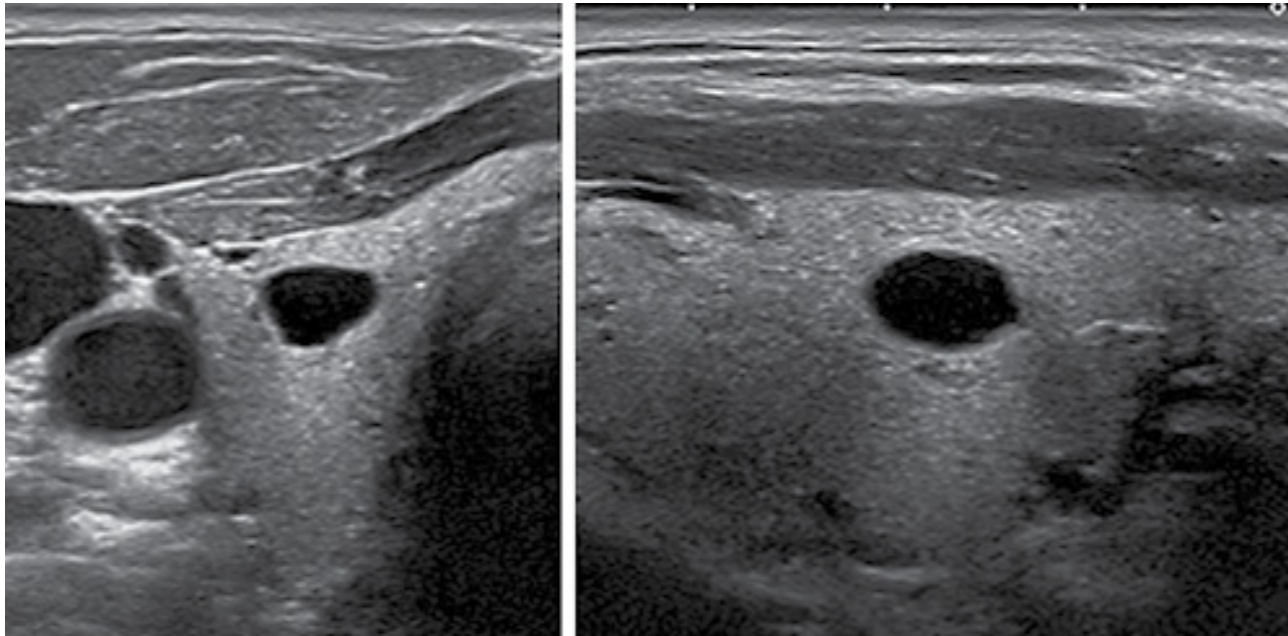
Table 2. EU-TIRADS categories and risk of malignancy

Category	US features	Malignancy risk, %
EU-TIRADS 1: normal	No nodules	None
EU-TIRADS 2: benign	Pure cyst Entirely spongiform	$\cong 0$
EU-TIRADS 3: low risk	Ovoid, smooth isoechoic/hyperechoic No features of high suspicion	2–4
EU-TIRADS 4: intermediate risk	Ovoid, smooth, mildly hypoechoic No features of high suspicion	6–17
EU-TIRADS 5: high risk	At least 1 of the following features of high suspicion: – Irregular shape – Irregular margins – Microcalcifications – Marked hypoechogenicity (and solid)	26–87

EU-TIRADS, European Thyroid Imaging Reporting and Data System; US, ultrasound.

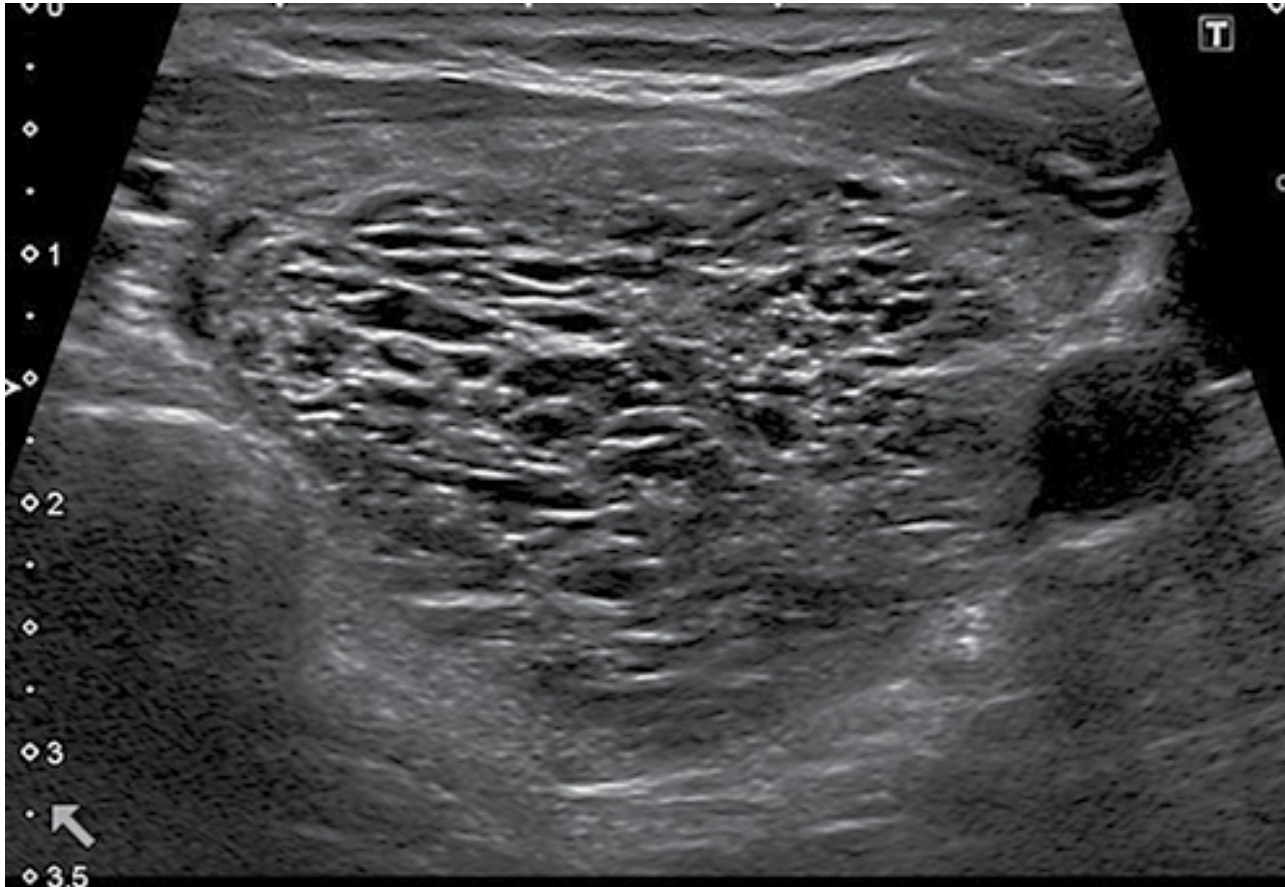
European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS

- DOI:10.1159/000478927



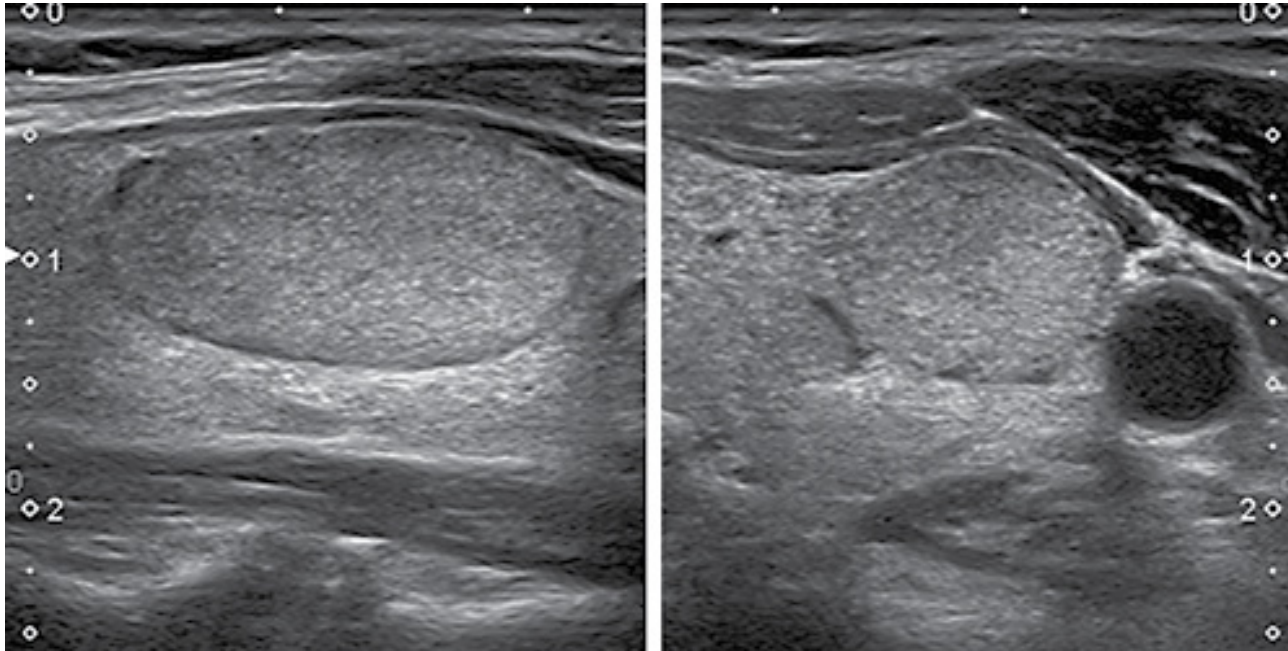
European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS

- DOI:10.1159/000478927



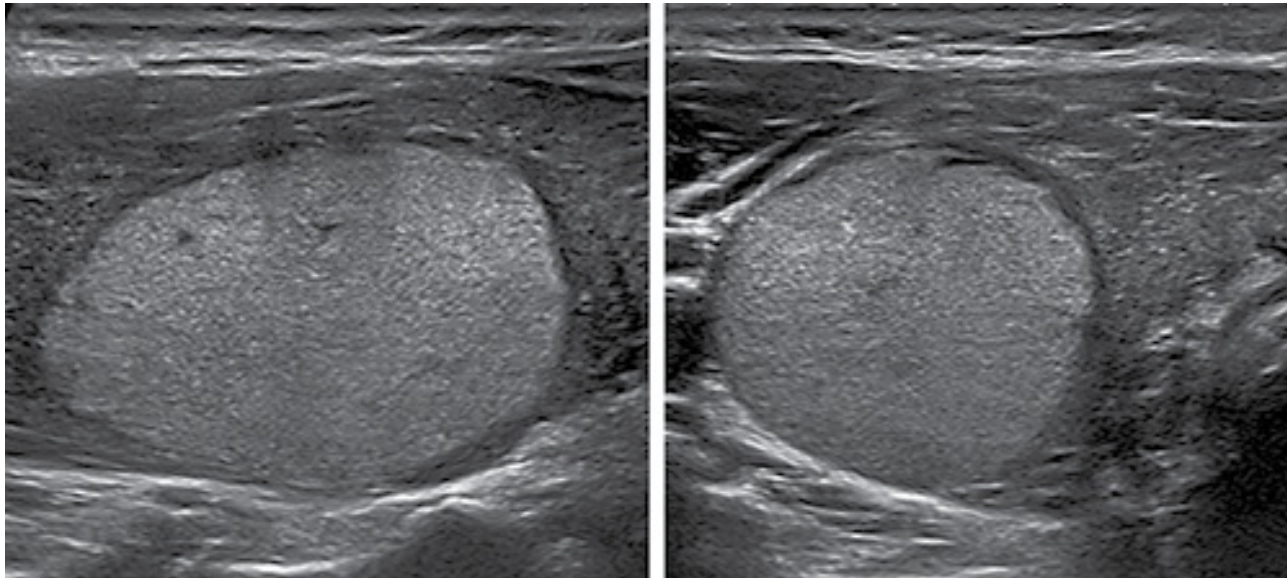
European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS

- DOI:10.1159/000478927



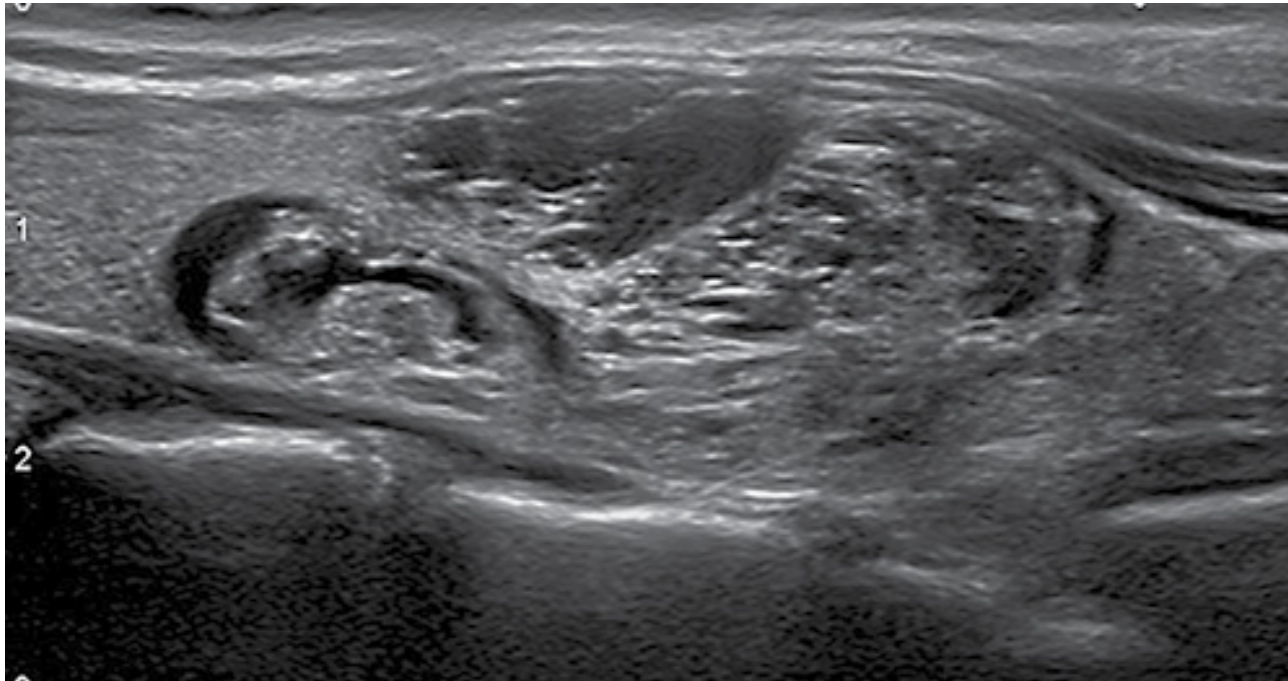
European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS

- DOI:10.1159/000478927



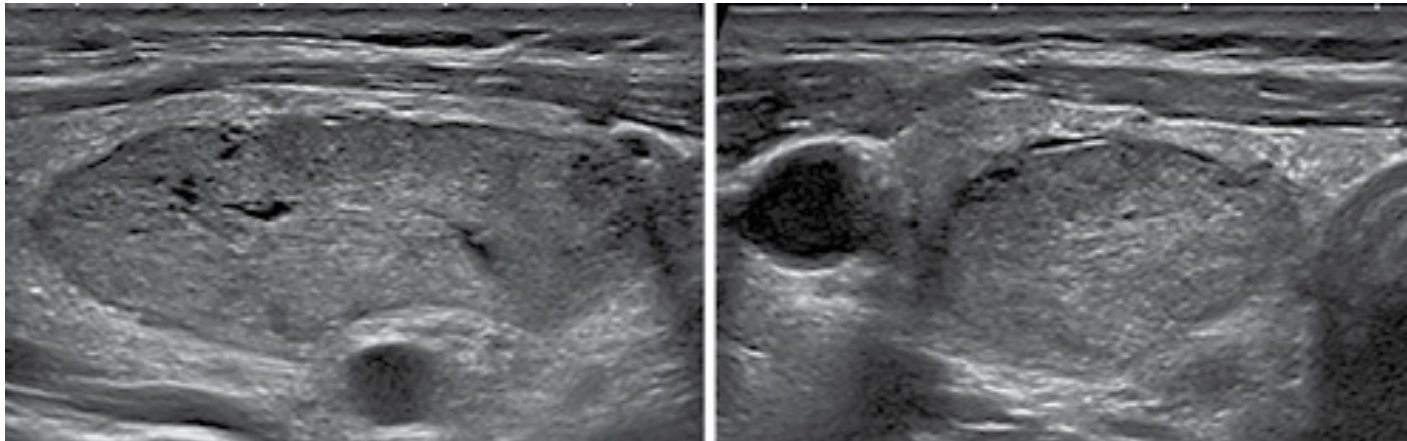
European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS

- DOI:10.1159/000478927



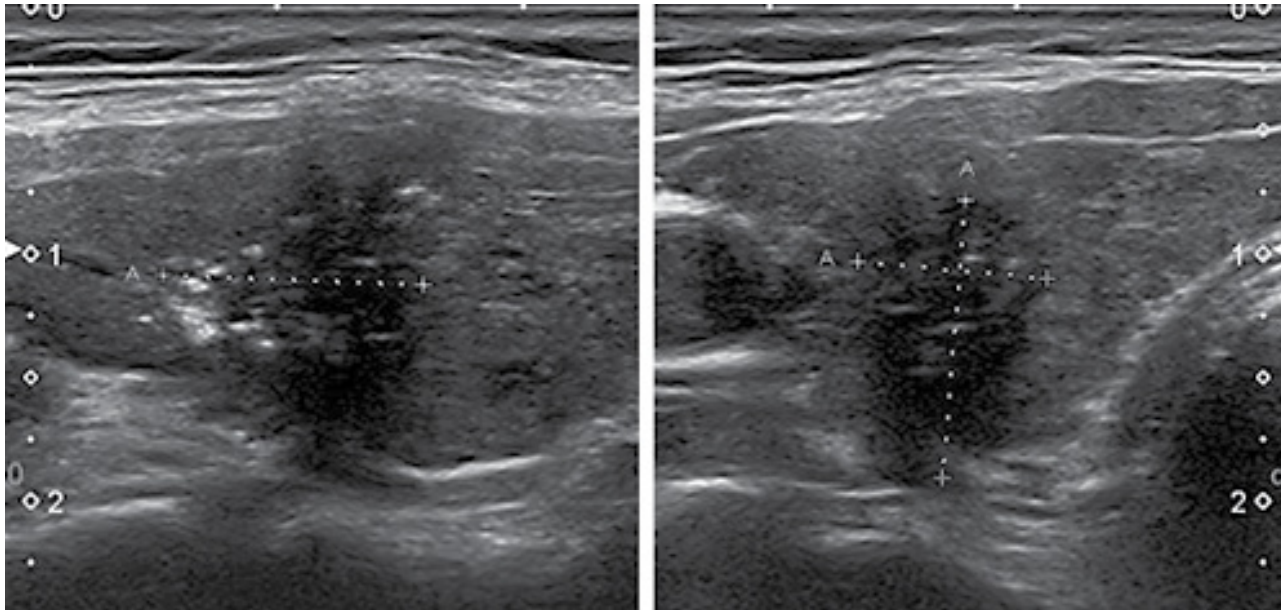
European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS

- DOI:10.1159/000478927



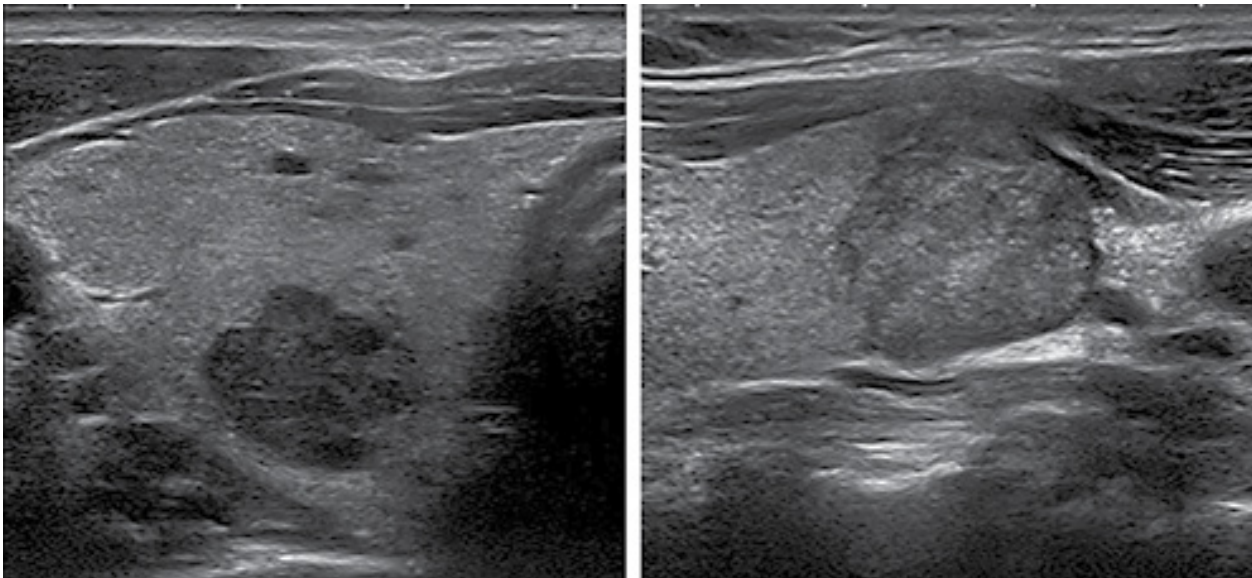
European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS

- DOI:10.1159/000478927



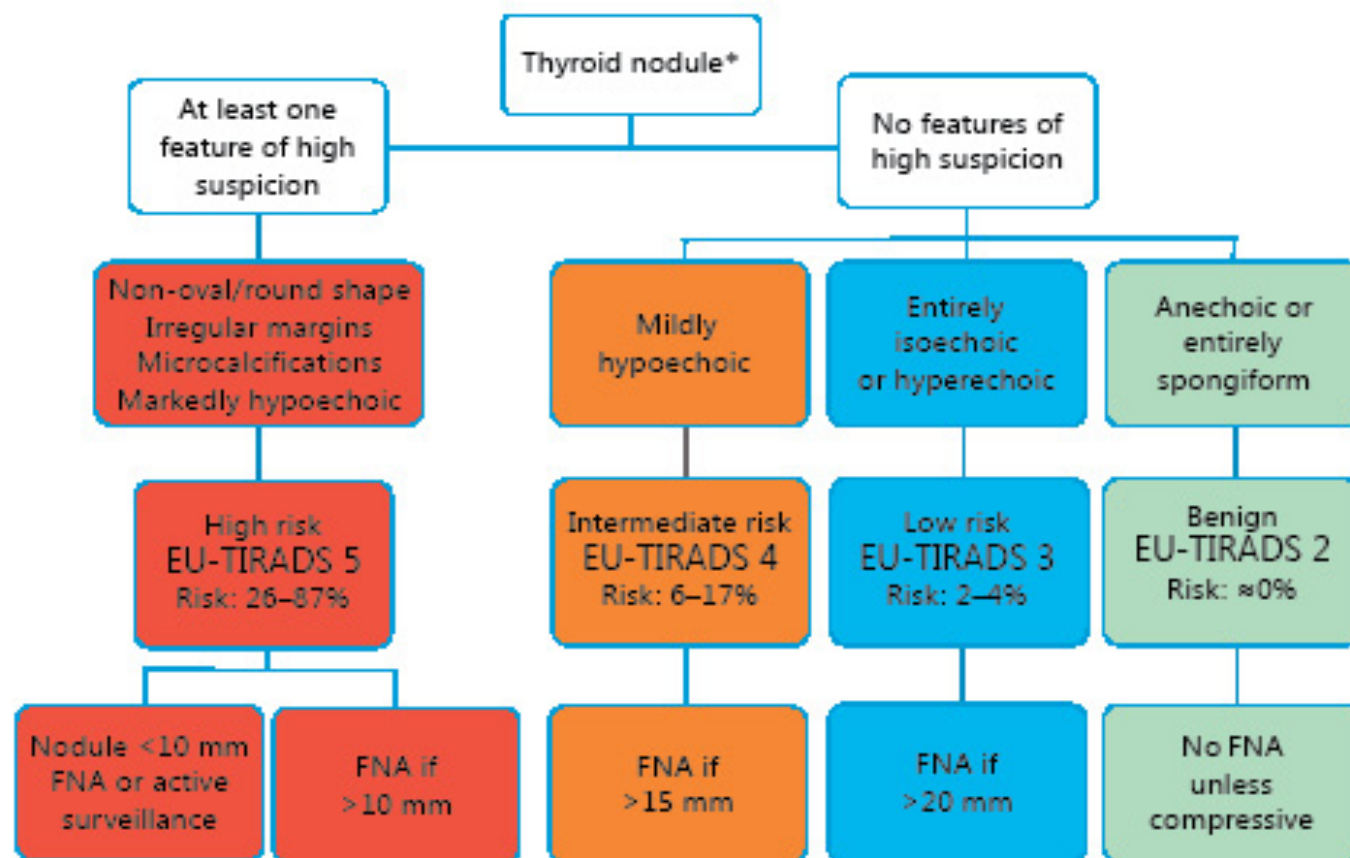
European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS

- DOI:10.1159/000478927



European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS

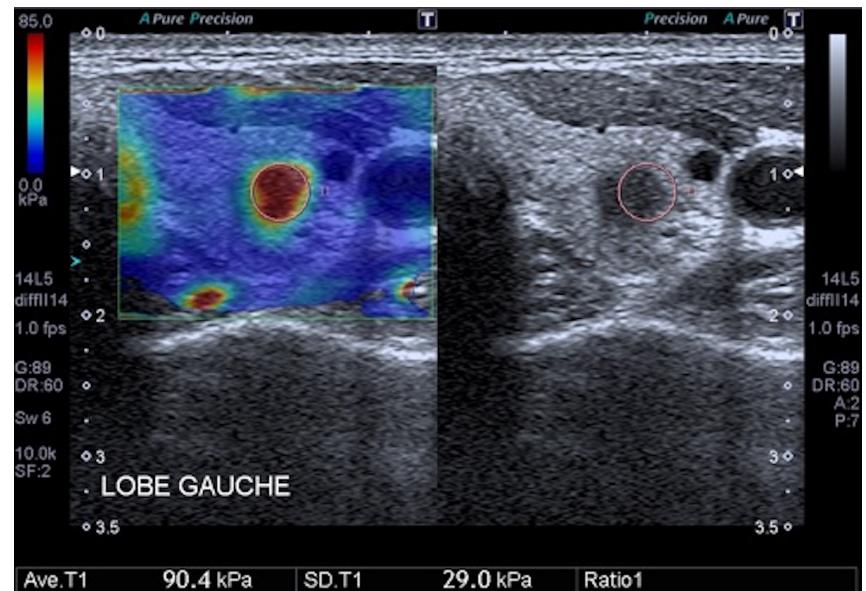
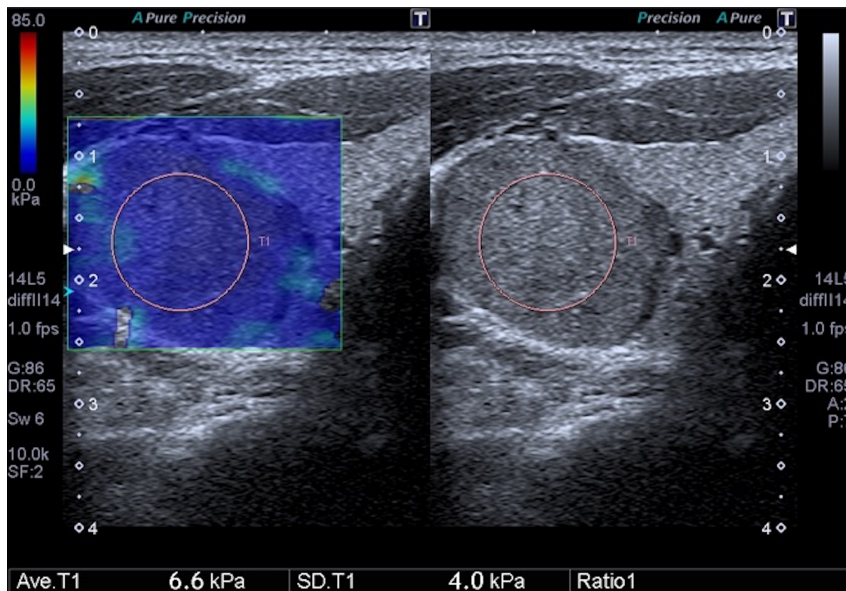
- DOI:10.1159/000478927



Echographie thyroïdienne: stratification du risque de malignité

- Importance d'autres éléments échographiques:
 - atteinte ganglionnaire
 - extension extra-thyroïdienne
 - macrocalcifications
 - vascularisation
 - élastographie
- Croissance d'un nodule
- Evaluation pathologie multinodulaire

Elastographie thyroïdienne (shear wave)



Echographie: surveillance des cancers thyroïdiens traités

- Analyse des loges thyroïdiennes
- Analyse des aires ganglionnaires cervicales
- Analyse fine de la structure ganglionnaire: critères échographiques en faveur de la bénignité ou de la malignité
- Ponction ganglionnaire avec dosage de la thyroglobuline (ou calcitonine) dans le liquide de rinçage de l'aiguille

Echographie: évaluation goitre

- Par définition, on parle d'un goitre lorsque le volume global de la glande est:
 - > 18 mL chez la femme
 - > 20 mL chez l'homme

Modulation par la taille de l'individu

- Goitre simple, goitre multi-nodulaire, goitre des thyroïdites, cancers (papillaire sclérosant diffus, lymphome, anaplasique)

Echographie: apport dans les dysthyroïdies

- Thyroïdite auto-immune
- Maladie de Basedow
- Thyroïdite subaigüe de De Quervain
- Hyperthyroïdies gestationnelles
- Thyroïdite du post-partum
- Thyropathies iatrogènes: hyperthyroïdie induite par l'amiodarone

Cytoponction thyroïdienne

Cytoponction thyroïdienne: aspects techniques

- Cytoponction avec/sans aspiration, sous repérage échographique
- Aiguille 23G→27G
- Procédure semi-stérile
- 2-3 passages, maximum 2 nodules ponctionnés par séance
- Etalement sur lame ou recueil des cellules en milieu liquide (cytocentrifugation)

Cytoponction thyroïdienne par capillarité



Cytoponction thyroïdienne par aspiration



Cytoponction thyroïdienne: précautions et complications

- Interruption de l'aspirine et des anticoagulants
- Complications:
 - mineures (rares): hématome, réaction vagale
 - graves (exceptionnelles): infection, paralysie récurrentielle, essaimage tumoral sur le trajet de la ponction, nécrose nodulaire

Cytoponction thyroïdienne

- Meilleur test pour décider ou non d'une chirurgie
- Usage permet de réduire de 50% le nombre d'interventions, d'augmenter la proportion de cancer chez les sujets opérés de 15 à 50%
- Limites: Sensibilité 83%, spécificité 92%⁽¹⁾
- Ponction diagnostique: au moins 6 groupes de cellules folliculaires bien préservées (> 10 cellules par groupe)

(1) Dean DS and Gharob H Fine needle Aspiration Biopsy of the Thyroid Gland, in De Groot LJ et al Editors Endotext 2000-2015

Classification de Bethesda

- Consensus international: standardisation des résultats de cytoponction thyroïdienne
- Langage commun et simple entre cytologistes et cliniciens
- 6 catégories cytologiques associée chacune à un risque de malignité spécifique
- Recommandation de prise en charge pour chaque catégorie

Résultats de la cytoponction: le classification de Bethesda

- Classe 1: non diagnostique
- Classe 2: bénin
- Classe 3: atypies de signification indéterminée ou lésion folliculaire de signification indéterminée
- Classe 4: néoplasme folliculaire ou suspect de néoplasme folliculaire
- Classe 5: suspect de malignité
- Classe 6: malin

Classification de Bethesda

TABLE 8. THE BETHESDA SYSTEM FOR REPORTING
THYROID CYTOPATHOLOGY: DIAGNOSTIC CATEGORIES
AND RISK OF MALIGNANCY^a

<i>Diagnostic category</i>	<i>Estimated/predicted risk of malignancy by the Bethesda system, %^a</i>	<i>Actual risk of malignancy in nodules surgically excised, % median (range)^b</i>
Nondiagnostic or unsatisfactory	1–4	20 (9–32)
Benign	0–3	2.5 (1–10)
Atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance	5–15	14 (6–48)
Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm	15–30	25 (14–34)
Suspicious for malignancy	60–75	70 (53–97)
Malignant	97–99	99 (94–100)

^aAs reported in The Bethesda System by Cibas and Ali (1076).

^bBased on the meta-analysis of eight studies reported by Bongiovanni *et al.* (103). The risk was calculated based on the portion of nodules in each diagnostic category that underwent surgical excision and likely is not representative of the entire population, particularly of nondiagnostic and benign diagnostic categories.

Cytoponction thyroïdienne

- Lecture par cytologiste entraîné
- Limites:
 - Ponction non contributive: 5-10 %
 - Ponctions classe 3 et 4 (5-20%): impossibilité de discriminer lésion bénigne d'une lésion maligne; intérêt des techniques d'immunocytochimie et de testing moléculaire (mutations BRAF, RAS, réarrangements RET/PTC et PAX8/PPARG)

Scintigraphie thyroïdienne

Scintigraphie thyroïdienne: différents traceurs

- Iode-131: utilisation en traitement (cancer thyroïdien différencié, nodule ou goitre toxique), suivi du cancer différencié
- Iode-123: imagerie diagnostique
- Pertechnétate de Technécium 99 m (Tc): succédané de l'iodure capté par la thyroïde mais non organifié (fixation faible): imagerie diagnostique

Scintigraphie thyroïdienne: différents traceurs

- Thallium-MIBI: traceur marquant l'activité cellulaire (carcinome médullaire de la thyroïde, adénomes parathyroïdiens, nodule thyroïdien); technique du double traceur
- Fluoro-deoxyglucose ^{18}F : variante non métabolisable du glucose qui s'accumule dans les cellules à métabolisme accru (PET-Scan)

Scintigraphie thyroïdienne: aspects techniques

- Utilisation de gamma-caméra
- Résolution: de l'ordre de 8-10 mm (pinhole)
- Exposition aux radiations d'une scintigraphie au Tc: 0,1 mSv (5 mSv pour un scanner thoracique)

Scintigraphie thyroïdienne: aspects pratiques

- Pas de nécessité d'être à jeûn (sauf FDG-PET)
- Allergie à l'iode: problèmes exceptionnels
- Arrêter les anti-thyroïdiens de synthèse 3 jours avant l'examen ou le traitement
- Examen peu utile si surcharge iodée récente
- Contre-indication: grossesse et allaitement

Scintigraphie thyroïdienne: Pertechnéate de Tc versus Iode-123

Tc-99m

- Rapide (20 min)
- Peu coûteux
- Exposition radiations plus faible
- Captation par certains cancers

Iode 123

- Plus long (1-2h)
- Plus cher
- Images plus précises
- A privilégier pour pathologie nodulaire, calcul dose de radio-iode

Scintigraphie: indications

- Hyperthyroïdie franche/fruste
- Goitre multinodulaire ou nodule
- Caractère plongeant nodule/goitre
- Evaluation de la possibilité d'un traitement par radio-iode (Basedow, nodule toxique, goitre multi-nodulaire toxique)
- Suivi cancer thyroïdien différencié (I-131), indifférencié (FDG)

Apport de la scintigraphie: étiologies des hyperthyroïdies

Captation nle ou élevée

- Basedow
- Adénome toxique
- GMN toxique
- Hyperthyroïdie médiée par HCG
- Hashitoxicose
- Adénome hypophysaire à TSH

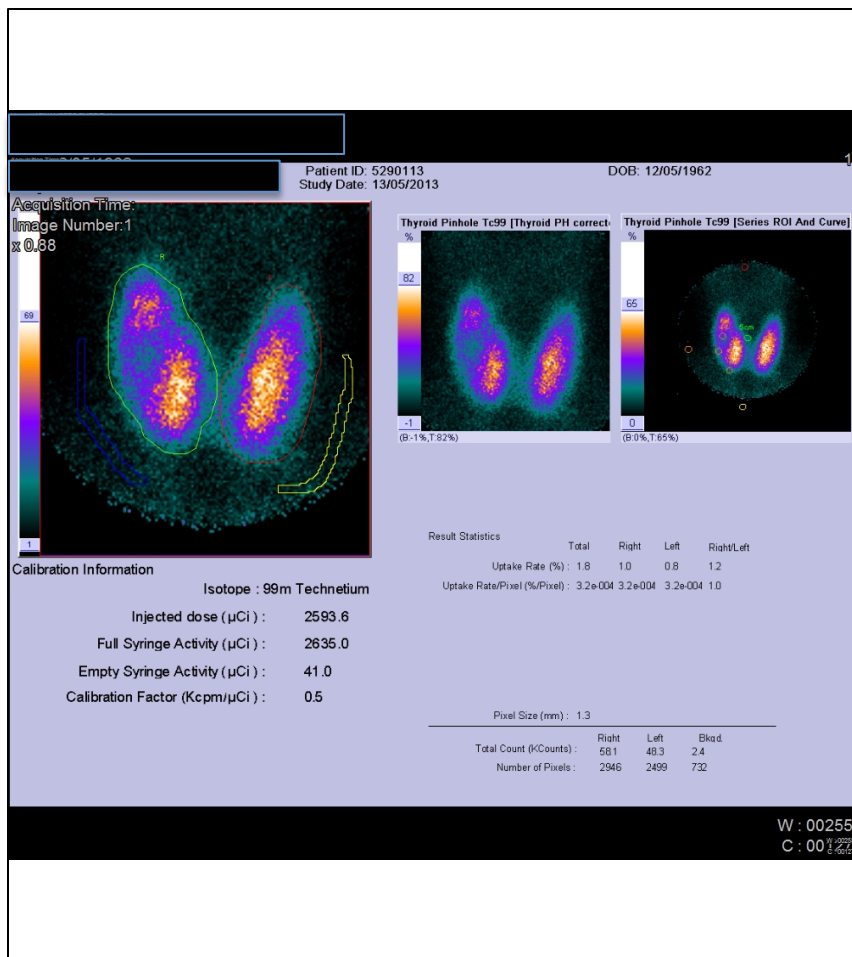
Captation faible

- Thyroïdites
- Amiodarone
- Apport exogène d'hormones thyroïdiennes
- Hyperthyroïdie ectopique

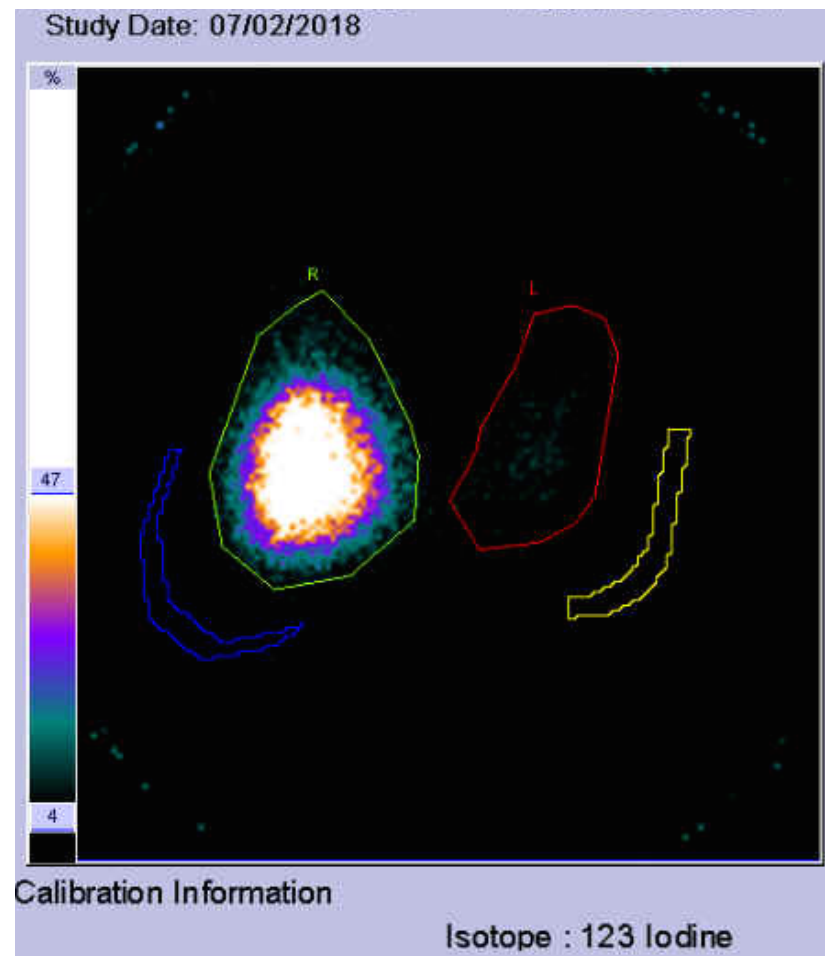
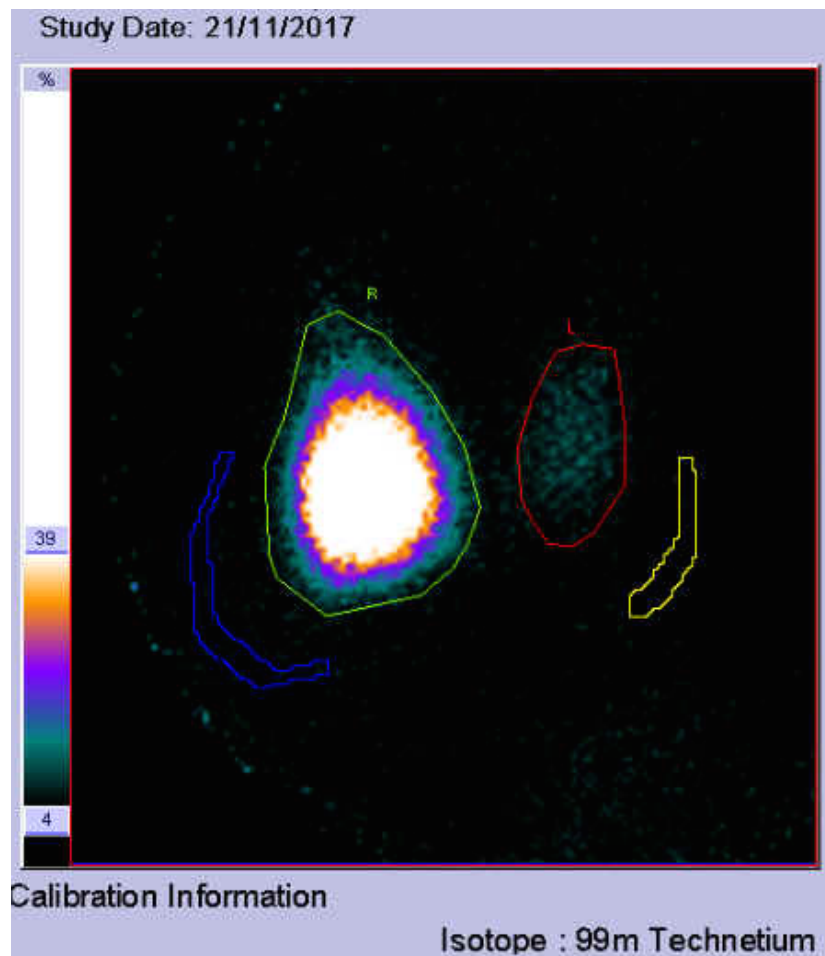
Apport de la scintigraphie: pathologie nodulaire

- Nodule « chaud », nodule « froid »
- Nodule hypofixant, iso-fixant et hyperfixant
- Nodule hyperfixant: en principe bénin (pas de ponction)
- 5% des cancers fixent au Tc, contrôle avec Iode 123 (privilégier plutôt Iode 123 d'emblée pour pathologie nodulaire)

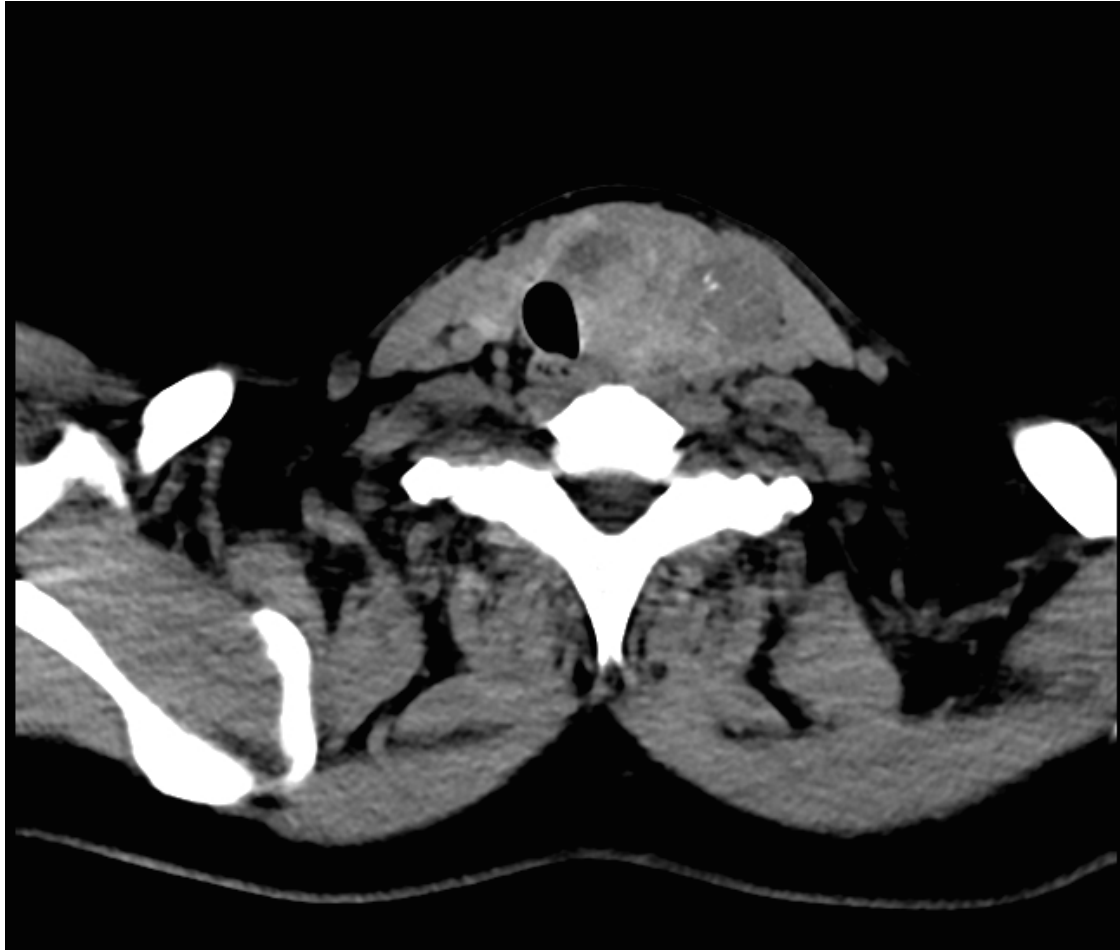
Nodule « froid »



Nodule « chaud »



Autre modalité d'imagerie: scanner cervical sans injection



Take-home messages

- TSH = meilleur index du status thyroïdien
- Toujours redoser un taux de TSH anormal
- Hypothyroïdie: Ac anti-TPO
- Hyperthyroïdie: T3 libre, Ac anti-récepteurs de TSH, scintigraphie
- Examen de référence nodule: échographie ± cytoponction

Merci pour votre attention

