

2020-2021

**Thèse**

pour le

**Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

**Revue des prescriptions de bilans  
thyroïdiens au CHU d'Angers chez des  
patients hospitalisés : respect des  
recommandations et pertinence.**

--

**Review of prescriptions in the Angers  
University Hospital in adult hospitalized  
patients : compliance with  
recommendations and relevance of  
prescriptions.**

**Leplat Alice**

Née le 18 février 1992 à Nantes (44) |

Sous la direction de Madame le Docteur Boux de Casson Florence |

Membres du jury

Professeur Larcher Gérald	Président
Docteur Boux de Casson Florence	Directeur
Docteur Moal Valérie	Co-Directeur
Professeur Prunier Delphine	Membre
Professeur Rodien Patrice	Membre

Soutenue publiquement le :  
24 juin 2021



**FACULTÉ  
DE SANTÉ**  
UNIVERSITÉ D'ANGERS





## LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

---

**Doyen de la Faculté** : Pr Nicolas Lerolle

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie** : Pr Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine** : Pr Cédric Annweiler

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologique	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie

HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérard	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck		Pharmacie
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAÏL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie

SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

## AUTRES ENSEIGNANTS

### **PRCE**

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

### **PAST**

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
DILÉ Nathalie	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	Officine	Pharmacie
POIROUX Laurent	Soins Infirmiers	Médecine

### **ATER**

BOUCHENAKI Hichem	Physiologie	Pharmacie
MESSAOUDI kHALED	Immunologie	Pharmacie
MOUHAJIR Abdelmounaim	Biotechnologie	Pharmacie

### **PLP**

CHIKH Yamina	Economie-gestion	Médecine
--------------	------------------	----------

### **AHU**

IFRAH Amélie	Droit de la Santé	Pharmacie
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmacie

"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation."

# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Leplat Alice  
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

le **17 / 05 / 2021**



## À mon jury de thèse,

### À Monsieur le Professeur Larcher Gérald

Merci de me faire l'honneur d'accepter de présider ce jury et d'accepter de juger ce travail. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

### À Madame le Docteur Boux de Casson Florence

Je vous suis reconnaissante et vous remercie pour votre entière disponibilité, pour m'avoir accompagnée tout au long de ce travail et pour le temps passé à la correction de ma thèse. Merci également de m'avoir accueillie durant tous ces semestres en hormonologie, où j'ai un réel plaisir à apprendre à vos côtés.

### À Madame le Docteur Moal Valérie

Je vous remercie d'avoir acceptée de co-diriger ce travail. Mais un grand merci surtout pour votre gentillesse et tout le temps que vous avez pu consacrer à ma formation en hormonologie.

### À Madame le Professeur Prunier Delphine

Je vous remercie d'avoir acceptée de faire partie de ce jury pour ma thèse. Merci également pour votre confiance et de m'avoir accueillie durant tous ces semestres dans votre service.

### À Monsieur le Professeur Rodien Patrice

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, et ainsi d'apporter votre avis de clinicien spécialisée dans ce domaine.

## Au service de Biochimie-Hormonologie du CHU d'Angers,

À Floris et Xavier, merci pour tous les agréables moments passés ensemble ainsi que pour vos précieux conseils.

Aux « hormoneuses », Emilie, Delphine et Laurence, je vous remercie infiniment pour votre disponibilité tout au long de mon apprentissage, pour votre bienveillance et votre accueil.

À Anthony, Corinne, aux techniciennes de métabolomique, ainsi qu'aux nombreux techniciens du PTA, merci à tous pour votre gentillesse.

## À mes co-internes mais surtout amies,

À Amélie, pour toutes ces soirées endiablées passées essentiellement au New-Yorkais, une page se tourne pour moi de ce côté-là mais je ne doute pas que ces moments n'étaient finalement, que les prémices de notre amitié.

À Léa, finalement jamais co-interne, juste amie, mais peu importe, on le crée quand tu veux ce labo de copines au soleil. Merci pour toutes les paroles réconfortantes que m'apporte encore aujourd'hui.

À Marine, pour tous les petits moments simples mais tellement importants et agréables passés à tes côtés, nos longues discussions, merci pour ton soutien. Et voilà, moi aussi j'ai (j'espère) réussi à m'en sortir !

## À mes amis de Pause Détente,

À Anne, Alexine, Aurélie, Mathilde, Marie, Bertan, Christopher, Jérôme (binôme élu le plus rapide, très loin devant Christos et Clélia), Charles, merci à tous, je n'ai absolument pas vu passer ses 5 années de fac à vos côtés, je suis heureuse de voir que malgré nos chemins tous très différents on arrive toujours à se retrouver « régulièrement ».

À Anne et Christopher, la troisième croûte vient enfin de s'en sortir ! Merci pour tous les fous rires et les bons moments passés au cours de cette année d'internat, bien que vous auriez pu faire un effort et en refaire une avec moi...

## **À toute ma famille,**

Nous sommes bien trop nombreux pour que je puisse tous vous citer ici. Mais sachez que je suis si fière de faire partie de cette grande et belle famille si soudée et aimante. Merci à tous de votre soutien. Pas facile pour vous de réussir à suivre l'évolution de ma formation, mais non papa je ne suis plus en pharmacie d'officine (plus de médicaments) mais bien en biologie médicale avec les prélèvements.

**À Clément, Lucile et Laiure,** nous sommes tous les quatre si différents mais je vous aime si fort. Merci de m'accepter telle que je suis, un peu capricieuse et mauvaise joueuse.

**À ma Maman,** merci pour l'éducation que tu as su m'apporter, la force de caractère et tout l'amour que tu me donne chaque jour. Je suis si fière d'être ta fille, j'espère être une aussi bonne maman que toi. « Je t'aime grand comme tout l'Univers ».

## **À Julien,**

Mon mari, mon p'tit chou, je pense que tu es la personne qui mérite le plus de remerciements pour cette thèse enfin aboutie. Merci pour ton soutien sans faille qui est si important pour moi. Merci de me faire rire chaque jour, et de me faire voir la vie en rose. J'espère te rendre fier et heureux aujourd'hui. Je t'aime

**À Peanut et Suzanne.**

# Table des matières

Liste des abréviations.....	11
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>12</b>
<b>PREMIERE PARTIE : LES DYSTHYROÏDIES DE L'ADULTE .....</b>	<b>13</b>
<b>1. Diagnostic biologique d'une dysthyroïdie .....</b>	<b>13</b>
1.1. Les examens biologiques utiles au diagnostic de dysthyroïdie .....	13
1.2. Les examens biologiques complémentaires .....	14
1.3. Les valeurs de référence .....	14
1.4. Les interférences analytiques .....	16
1.5. Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) .....	17
<b>2. Dépistage.....</b>	<b>18</b>
<b>3. Hypothyroïdie .....</b>	<b>18</b>
3.1. Définition et prévalence .....	18
3.2. Manifestations cliniques .....	18
3.3. Étiologies des hypothyroïdies .....	18
3.4. Recommandations relatives au diagnostic biologique et à la prise en charge de l'hypothyroïdie primaire de l'adulte .....	19
3.4.1. Hypothyroïdie clinique .....	19
3.4.2. Hypothyroïdie fruste .....	20
3.4.3. Traitement et surveillance biologique .....	21
<b>4. Hyperthyroïdie.....</b>	<b>21</b>
4.1. Définition et prévalence .....	21
4.2. Manifestations cliniques .....	22
4.3. Étiologies des hyperthyroïdies.....	22
4.4. Recommandations relatives au diagnostic biologique et à la prise en charge de l'hyperthyroïdie de l'adulte .....	22
4.4.1. Hyperthyroïdie clinique .....	23
4.4.2. Hyperthyroïdie fruste .....	24
4.4.3. Prise en charge d'une hyperthyroïdie.....	24
<b>5. Populations particulières.....</b>	<b>24</b>
5.1. Management des dysthyroïdies de la personne âgée .....	24
5.1.1. Vieillesse thyroïdienne et adaptations physiologiques .....	24
5.1.2. Dépistage des dysthyroïdies chez la personne âgée .....	25
5.1.3. Prise en charge des hypothyroïdies chez le sujet âgé .....	25
5.1.4. Prise en charge des hyperthyroïdies chez le sujet âgé .....	26
5.2. Surveillance d'un traitement par amiodarone .....	26
5.2.1. Effets de l'amiodarone sur la fonction thyroïdienne .....	26
5.2.2. Suivi biologique des patients sous amiodarone .....	27
5.3. Grossesse .....	28
5.3.1. Hypothyroïdie et grossesse.....	29
5.3.2. Hyperthyroïdie et grossesse .....	30
5.3.3. Post-partum .....	31
5.4. Patients avec maladie générale sévère ou aiguë .....	31
5.4.1. Phase aiguë .....	31
5.4.2. Phase chronique.....	32
<b>DEUXIÈME PARTIE : ARTICLE « FROM FRENCH GUIDELINES FOR ORDERING THYROID FUNCTION TESTS IN ADULTS TO HOSPITAL PRACTICES : A RETROSPECTIVE ANALYSIS IN A UNIVERSITY HOSPITAL”.....</b>	<b>34</b>
<b>1. Abstract .....</b>	<b>34</b>
<b>2. Introduction .....</b>	<b>35</b>
<b>3. Materials and methods .....</b>	<b>36</b>
<b>4. Results.....</b>	<b>36</b>
4.1. Patient characteristics .....	36
4.2. Prescribers and grounds for prescription .....	37
4.3. Prescriptions and test results .....	39
<b>5. Discussion .....</b>	<b>41</b>

6.	References .....	45
CONCLUSION .....		48
BIBLIOGRAPHIE .....		50
TABLE DES FIGURES .....		55
1.	Figures de l'introduction .....	55
2.	Figures de l'article .....	55
TABLE DES TABLEAUX.....		56

## Liste des abréviations

AIH	Amiodarone Induced Hypothyroidism
AIT	Amiodarone Induced Thyrotoxicosis
ATA	American Thyroïd Association
ATS	Anti-Thyroïdien de Synthèse
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
ETA	European Thyroïd Association
FT3	Free triiodothyronine
FT4	Free thyroxine
GRT	Groupe de Recherche sur la Thyroïde
HAMA	Human Anti-Mouse Antibodies
HAS	Haute Autorité de Santé
HT	Hormone(s) Thyroïdienne(s)
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
NABM	Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry
NIS	Sodium Iodine Transporter
NTI	Non-Thyroidal Illness
rTSH	Récepteur de la ThyroStimuline Hormone
SFBC	Société Française de Biologie Clinique
SFE	Société Française d'Endocrinologie
T3	Triiodothyronine
T4	Thyroxine
T3L	Triiodothyronine Libre
T4L	Thyroxine Libre
TBG	Thyroxine Binding Globulin
TNF	Tumor Necrosis Factor
TPO	ThyroPerOxydase
TRH	Thyréotrope Hormone
TSH	Thyréostimuline Hormone ou Thyroïd Stimulating Hormone

# Introduction

L'intérêt porté à la thyroïde et aux diagnostics des dysthyroïdies remontent à plusieurs siècles. Si le diagnostic a été pendant longtemps basé sur la recherche de signes cliniques uniquement, comme l'apparition d'un goitre, l'apport de la biologie médicale a révolutionné les stratégies et la précision des diagnostics (1).

Les examens biologiques à la portée du prescripteur pour diagnostiquer une dysthyroïdie sont nombreux. Certains examens sont indispensables en première ligne. Ils permettent dans la majorité des cas, de confirmer ou d'infirmer rapidement un diagnostic de dysthyroïdie. Ils sont cependant probablement trop et souvent mal prescrits. D'autres examens ne sont pas pertinents voire même totalement inutiles en première intention. La prescription de ces différents examens biologiques fait en France l'objet de recommandations élaborées par la Haute Autorité de Santé (HAS) (2,3). Ces bonnes pratiques de diagnostic et de suivi ne sont pas toujours suivies. En effet l'assurance maladie rapporte à travers différentes études un volume important de prescriptions inappropriées tant quantitativement que qualitativement (4). En 2009, l'assurance maladie classe la thyroïdostimuline (TSH) 12ème en acte de biologie médicale le plus remboursé en volume et 4ème en montant remboursable. La TSH se classe ainsi juste après l'hémogramme, l'exploration d'une anomalie lipidique et l'examen cyto-bactériologique des urines (4). Il n'est pas possible de chiffrer facilement le coût de la biologie médicale et donc des bilans fonctionnels thyroïdiens dans les établissements publics de santé et les établissements de santé privés d'intérêt collectif (à but non lucratif). Ces établissements sont en effet soumis à la tarification à l'activité et la part de la biologie est incluse dans la tarification globale des séjours. La part de la biologie dans le coût de séjour ne serait cependant pas négligeable. Elle représentait, selon le CHU de Bordeaux, en 2009, 5 % des dépenses hospitalières (5).

La revue de la pertinence des prescriptions de biologie médicale fait partie intégrante des missions du biologiste médical. Cette revue entre dans le cadre de son obligation de prestation de conseil (6,7). Dans le but d'obtenir le meilleur rapport coût/efficacité pour chaque patient, la juste prescription d'un acte de biologie médicale doit concilier deux objectifs : le service rendu au patient et la maîtrise des dépenses de santé. L'exploration fonctionnelle de la glande thyroïde constitue un exemple très représentatif de cette double contrainte.

Nous avons souhaité, à travers ce travail, apprécier le respect des stratégies d'explorations biologiques de la thyroïde des patients adultes hospitalisés au sein de notre établissement de santé et évaluer le volume de sur-prescription. Pour réaliser cette estimation nous avons procédé à l'analyse rétrospective d'une année de prescriptions d'exploration thyroïdienne hormonale destinées à des patients adultes hospitalisés en court séjour au sein du CHU d'Angers. Ce travail a fait l'objet d'une publication qui est en cours de soumission aux Annales d'Endocrinologie. Le texte est rapporté en deuxième partie de cette thèse.

Avant de présenter notre étude nous avons souhaité réaliser dans une première partie, un rappel clinico-biologique des dysthyroïdies ainsi qu'un état des lieux des stratégies recommandées en France pour l'exploration biologique de la fonction thyroïdienne.

# Première partie : les dysthyroïdies de l'adulte

Cette première partie se divise en cinq chapitres. Après un premier chapitre de généralités sur le diagnostic biologique d'une dysthyroïdie, les trois suivants présentent les recommandations de l'HAS concernant le dépistage des dysthyroïdies, le diagnostic biologique, dans la population générale adulte, des hypothyroïdies puis des hyperthyroïdies. Seules les atteintes primitives de la thyroïde sont abordées. Le dernier chapitre est consacré aux populations particulières comme le sujet âgé, le patient traité par amiodarone, la femme enceinte ou le patient présentant une pathologie sévère ou aiguë non thyroïdienne.

## 1. Diagnostic biologique d'une dysthyroïdie

### 1.1. Les examens biologiques utiles au diagnostic de dysthyroïdie

La thyroïdostimuline (TSH), hormone hypophysaire, ainsi que les deux hormones thyroïdiennes, la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3), sous leur forme libre (T4L et T3L), sont en France les seuls examens recommandés pour le diagnostic biologique d'une hyperthyroïdie, d'une hypothyroïdie ou pour le suivi des patients. En aucun cas ils ne doivent être prescrits « en bloc » c'est-à-dire systématiquement ensemble sans stratégie. Cette stratégie est définie dans les recommandations de bonnes pratiques élaborées par la Haute Autorité de Santé (HAS). Ces recommandations ont été rédigées avec l'appui de plusieurs sociétés savantes dont la Société Française d'Endocrinologie (SFE). Ces recommandations sont rappelées plus loin.

La TSH est une glycoprotéine synthétisée par Les cellules thyrotropes de l'anté-hypophyse après stimulation hypothalamique par la TRH (hormone thyrotrope). Elle est régulée par les hormones thyroïdiennes (HT) via un rétrocontrôle (figure 1).

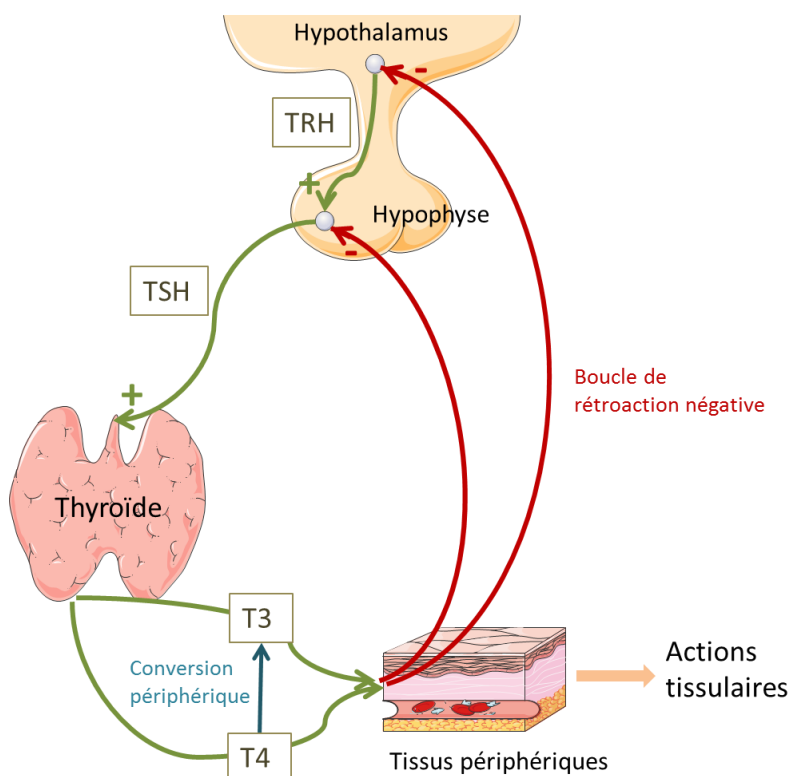


Figure 1. Représentation schématique de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien.

Le dosage de la TSH permet d'évaluer le fonctionnement de la thyroïde chez des patients dont l'axe hypothalamo-hypophysaire est intact. La sensibilité de l'hypophyse aux variations des HT est illustrée par la relation « Log-linéaire » entre la TSH et la T4L : si la T4L varie d'un facteur de 2, la TSH varie d'un facteur 100. La sécrétion de la TSH étant très sensible à la moindre variation des HT, son dosage s'avère donc être le plus utile et le plus sensible pour établir le diagnostic des dysthyroïdies (3). Les dosages de la TSH sont aujourd'hui très largement automatisés. Il s'agit d'immuno-analyses dans lesquelles la TSH est « prise en sandwich » entre deux anticorps dont l'un est marqué (le plus souvent à l'aide de traceurs chimiluminescents) permettant la détection de ce complexe antigène-anticorps. Depuis les années 90, les dosages de TSH dits « ultra-sensibles » de 3ème génération, apportent une meilleure précision dans les concentrations basses. Leur limite de détection fonctionnelle est située entre 0.01 et 0.02 mUI/L (8). La limite de détection fonctionnelle correspond à la concentration la plus basse observée avec un coefficient de variation de fidélité intermédiaire (reproductibilité intra-laboratoire) inférieur ou égal à 20%. Cette précision permet ainsi de mieux distinguer les patients euthyroïdiens ayant une TSH basse des patients hyperthyroïdiens.

Concernant les hormones thyroïdiennes, ce sont les fractions libres qu'il est recommandé de doser en France. Les dosages de T4L et de T3L sont également majoritairement automatisés. Il s'agit d'immuno-analyses par compétition avec un ligand ou un anticorps marqué.

## **1.2. Les examens biologiques complémentaires**

Certains examens biologiques complémentaires, qui ne doivent pas être prescrits en première intention, peuvent être utiles pour le diagnostic étiologique des dysthyroïdies (2,3). Parmi ces examens biologiques on peut citer :

- les dosages des auto-anticorps anti-thyropéroxydase (anti-TPO), anti-thyroglobuline ou anti-récepteur de la TSH (Ac anti-rTSH). Le dosage de ces anticorps permet de confirmer ou d'infirmer l'origine auto-immune de certaines atteintes thyroïdiennes ;
- l'iodurie des 24 heures est indiquée pour mettre en évidence l'existence d'une surcharge iodée ou pour la quantifier ;
- le dosage de la thyroglobuline, utilisé comme marqueur tumoral des cancers différenciés de la thyroïde après thyroïdectomie, peut également être indiqué en cas de suspicion de thyrotoxicose factice (conséquence d'une prise excessive d'hormones thyroïdiennes inavouée le plus souvent). La thyroglobuline est alors effondrée, traduisant le freinage de la fonction thyroïdienne liée à la prise d'HT. (9) ;
- le test à la TRH qui depuis la mise sur le marché des dosages de TSH de 3ème génération, ne présente un intérêt que dans le cadre du diagnostic de dysthyroïdie d'origine hypothalamo-hypophysaire ou de résistance aux HT (3).

## **1.3. Les valeurs de référence**

Un résultat biologique se doit toujours d'être confronté au contexte clinique. Il peut être interprété soit par rapport à un résultat antérieur, soit par rapport à des valeurs de référence, soit enfin par rapport à des seuils

de décision clinique fruits de consensus et de recommandations. Dans le premier cas, il faut tenir compte de la variabilité intra-individuelle, physiologique, analytique (incertitude de mesure) et le cas échéant de la variabilité inter-méthodes. Les valeurs de référence, quant à elles, ne sont, pour une méthode donnée, que le reflet des variations inter-individuelles (10). Les variations inter-individuelles de la TSH sont liées entre autres au sexe, à l'âge, au poids et à l'origine ethnique des patients mais aussi à leurs habitudes (tabagisme) et à leurs apports iodés (11).

L'établissement de valeurs de référence fait l'objet de recommandations générales de l'International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) difficilement applicables pour un laboratoire de biologie médicale (10). La Société Française de Biologie Clinique (SFBC) a proposé une version révisée et simplifiée des recommandations internationales (10) qui permet à un laboratoire soit d'établir ses propres valeurs de référence à partir de données déjà collectées avec une autre méthode, soit de vérifier que celles qu'il utilise sont adaptées à la population concernée.

Il existe des recommandations spécifiques pour la TSH. Elles émanent de l'Académie Nationale de Biochimie Clinique (NACB, Etats-Unis) et de l'American Thyroid Association (ATA) et ont été reprises par la SFBC, la Société Française d'Endocrinologie (SFE), et le Groupe de Recherche sur la Thyroïde (GRT) (12). Ces recommandations concernent le recrutement de la population de référence et les calculs statistiques permettant de déterminer l'intervalle de référence. Ainsi les intervalles de référence doivent être établis à partir d'échantillons provenant d'au moins 120 volontaires sains euthyroïdiens. Ces sujets ne doivent pas avoir d'anticorps anti-thyroïdiens détectables, de passé de dysfonction thyroïdienne personnel ou familial, de goitre visible ou palpable ou de traitement médicamenteux (excepté les œstrogènes). Les valeurs de référence ainsi obtenues sont le reflet des variations inter-individuelles de 95 % de la population de référence.

En pratique, compte tenu de la difficulté pour un laboratoire de biologie médicale d'établir ses propres valeurs de référence, ou de disposer de données fiables qu'il peut adapter à la méthode qu'il utilise, ce sont très souvent les limites fournies par les industriels qui sont utilisées. Elles peuvent être parfois inadaptées et avoir été réalisées dans une région présentant un statut iodé différent de celui de la France. Les informations concernant les modalités de leur établissement sont souvent très insuffisantes et peu étayées. Les plages de référence varient d'une méthode à l'autre. Les caractéristiques différentes des populations de référence expliquent en partie cette variabilité. Un défaut d'harmonisation entre les méthodes de dosage de TSH et le manque de standardisation entre celles d'HT libres peuvent également contribuer à cette variabilité. Quelles que soient les valeurs de référence fournies par les industriels, il existe aujourd'hui pour la TSH un relatif consensus en France autour de l'intervalle 0,4–4,0 mUI/L même si le seuil haut fait l'objet de beaucoup de discussions (13).

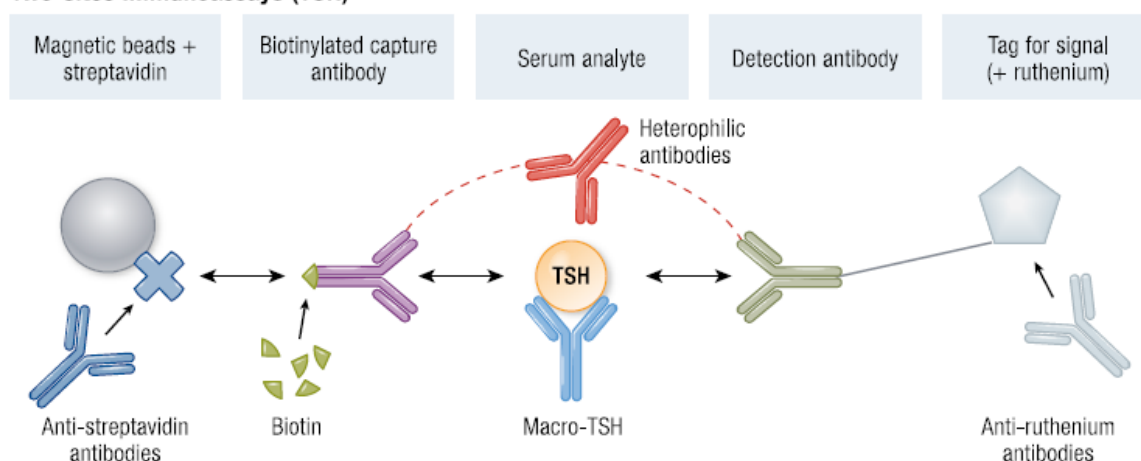
Enfin, il est important de noter, pour la TSH, que les valeurs de référence, qui ne sont le reflet que de variations entre individus, comme expliqué ci-dessus, ne sont pas celles du patient. La TSH du patient varie dans un intervalle donné plus étroit que l'intervalle de référence (environ un tiers de cet intervalle de référence) (14). En effet, toute modification individuelle de T4L entraîne une réponse de la TSH visant à rétablir son point d'équilibre (notion de « set point »). Ainsi un patient peut présenter des signes d'hypothyroïdie malgré une TSH dans les valeurs de référence du laboratoire (14,15).

## 1.4. Les interférences analytiques

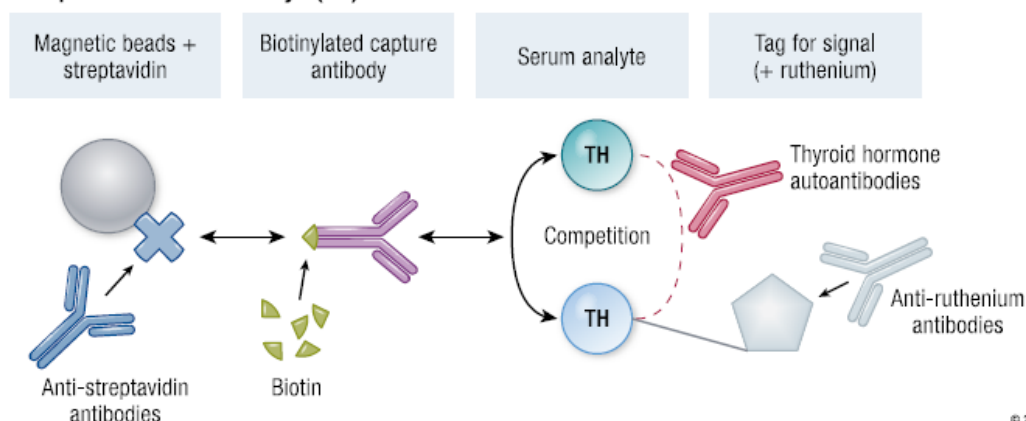
Des auto-anticorps dirigés contre des anticorps ou des antigènes intervenant dans la réaction antigène-anticorps de la méthode de dosage de la TSH, ou des HT libres peuvent être à l'origine d'interférence. Ces interférences ont pour conséquence des résultats faussement augmentés ou diminués. Parmi ces auto-anticorps on peut citer : les anticorps hétérophiles (Human Anti-Mouse Antibodies ou HAMA par exemple), les anticorps anti-streptavidine, les anticorps anti-ruthénium (utilisé dans les réactions électrochimiluminescence) et les anticorps anti-hormone comme les anti-T4, anti-T3 ou anti-TSH (macro-TSH). Par ailleurs la biotine (vitamine B8) présente dans des compléments alimentaires ou utilisée à fortes doses comme traitement de certaines pathologies, interfère également, à des degrés variables, avec les immunodosages utilisant de la biotine et de la streptavidine (ou de l'avidine). La streptavidine (ou l'avidine) et la biotine sont des protéines utilisées en immunoanalyse comme marqueurs en raison de leur affinité exceptionnellement haute. La biotine entre en compétition, lorsqu'elle est en forte concentration dans le sérum des patients, sur les sites de streptavidine (ou d'avidine), avec la biotine fixée sur un des réactifs (16).

L'implication de ces anticorps et de la biotine iatrogène dans les dosages de la TSH et des HT libres est illustrée dans la figure 2.

### (a) Two-sites immunoassays (TSH)



### (b) Competitive immunoassays (TH)



© 2018 ENDOCRINE SOCIETY

**Figure 2. Représentation des principaux types d'interférences pouvant être observés lors du dosage de la TSH (a) ou des hormones thyroïdiennes libre (b), d'après Favresse et al (16).**

La présence d'une interférence doit être suspectée devant la découverte de résultats biologiques aberrants, en particulier une discordance dans le couple TSH/T4L, devant une divergence avec un résultat antérieur qui ne peut être expliquée, ou encore face à une incohérence avec d'autres paramètres du bilan ou du dossier clinique. Dans ces situations, une collaboration entre le clinicien et le biologiste est nécessaire voire indispensable.

La prévalence de certaines de ces interférences (anticorps hétérophiles, anticorps anti-hormone) serait proche de 1 % (16). Leur identification repose généralement sur des dosages complémentaires : comparaison des résultats entre deux laboratoires utilisant des méthodes de dosages différentes, dilution ou précipitation avec du polyéthylène glycol, (pour le dosage de TSH) utilisation de tubes spécifiques fixant les anticorps responsables de l'interférence (tubes « heterophilic blocking reagent » par exemple pour les anticorps hétérophiles). Une étude a évalué l'impact clinique de ces interférences chez plus de 150 patients (16). Il a été constaté que 50 % des interférences concernant le bilan thyroïdien avaient conduit à des diagnostics erronés et/ou à une prise en charge inappropriée du patient comme la prescription d'un traitement inutile (avec des effets indésirables dans certaines situations), la suppression ou la modification non justifiée d'un traitement en cours, ou encore l'utilisation de tests complémentaires inutiles telle qu'une scintigraphie de la thyroïde.

## **1.5. Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM)**

La nomenclature des principaux examens du bilan thyroïdien est rapportée ci-dessous (version n°72). Les tarifs de la lettre clé B applicables (depuis le 1er janvier 2019) sont de 0,27 euros pour la France métropolitaine, 0,33 euros pour la Guyane et la Réunion, 0,31 euros pour les Antilles (17).

- TSH : B22
- T4L ou T3L : B27
- T3L+T4L : B54
- TSH + T4L + T3L : B55
- TSH + T4L : B42
- TSH + T3L : B44
- Auto anticorps anti-thyropéroxydase (méthode avec marqueur) : B60
- Auto anticorps anti-thyroglobuline (méthode avec marqueur) : B55
- Autoanticorps anti-récepteurs de la TSH : B79
- Thyroglobuline : B60
- Test au TRH. : B150 (Cotation applicable quel que soit le nombre de dosages de la TSH réalisés)

Pour un même bénéfice pour le patient, la différence de coûts entre deux bilans dont l'un obéit à une stratégie diagnostique et l'autre non, peut donc s'avérer importante (4).

## 2. Dépistage

Le dépistage systématique d'une dysthyroïdie n'est pas recommandé par l'HAS dans la population générale adulte asymptomatique (2,3).

« Seul le dépistage ciblé est recommandé par l'HAS pour des patients à risque ayant :

- des antécédents personnels ou familiaux de pathologie auto-immune ;
- un antécédent ou une pathologie thyroïdienne ;
- un goitre ;
- un antécédent de chirurgie ou d'irradiation thyroïdienne ou cervicale ;
- ou un traitement à effet thyroïdien potentiel (amiodarone, lithium, agent de contraste radiographique iodés, interférons ou autres cytokine). »

La SFE n'est pas en faveur d'un dépistage systématique chez les personnes âgées (18).

## 3. Hypothyroïdie

### 3.1. Définition et prévalence

L'hypothyroïdie correspond à une insuffisance de sécrétion d'hormones thyroïdiennes par la thyroïde aboutissant à un état d'hypométabolisme (2). Elle constitue l'affection thyroïdienne la plus fréquente, avec une prévalence dans la population générale d'environ 2 % qui augmente avec l'âge (18), et touche principalement les femmes (sex-ratio 1/10) (2).

### 3.2. Manifestations cliniques

Les signes cliniques et fonctionnels sont variables et non spécifiques lorsqu'ils sont pris isolément. Ils sont fonction de la profondeur et de l'ancienneté de l'hypothyroïdie. Les principaux symptômes et signes cliniques évocateurs sont des signes d'hypométabolisme (asthénie physique et intellectuelle, frilosité, constipation), des troubles cutanés et des phanères (peau plus sèche, épaisse et froide, ongles fragiles, cheveux secs et tombant facilement) et un myxœdème cutanéomuqueux (voix rauque, hypoacousie, faciès lunaire...). Les formes compliquées avec des atteintes cardiovasculaires (atteinte fonctionnelle, épanchement péricardique, coronaropathie), des atteintes neuromusculaires et neuropsychiques (dépression, myopathie proximale) ou la présence d'un coma myxœdémateux sont moins fréquentes (2,19).

### 3.3. Étiologies des hypothyroïdies

Les hypothyroïdies se classent en 2 grandes catégories : l'hypothyroïdie primaire et l'insuffisance thyroïdienne (19).

Parmi les hypothyroïdies primaires on retrouve :

- les thyroïdites auto-immunes (appelées aussi thyroïdites chroniques lymphocytaires) avec la thyroïdite d'Hashimoto, la thyroïdite atrophique et la thyroïdite auto-immune du post-partum ;
- les thyroïdites non auto-immunes avec la thyroïdite subaiguë de De Quervain, la thyroïdite du post-partum sans anticorps anti-thyroïdiens et les thyroïdites iatrogènes (amiodarone, produits iodés, interférons) ;
- la carence iodée sévère ;
- l'hypothyroïdie congénitale pouvant être liée à une ectopie thyroïdienne, une athyréose ou à des anomalies de l'hormonogénèse thyroïdienne.

Les insuffisances thyroïotropes peuvent-être dues à :

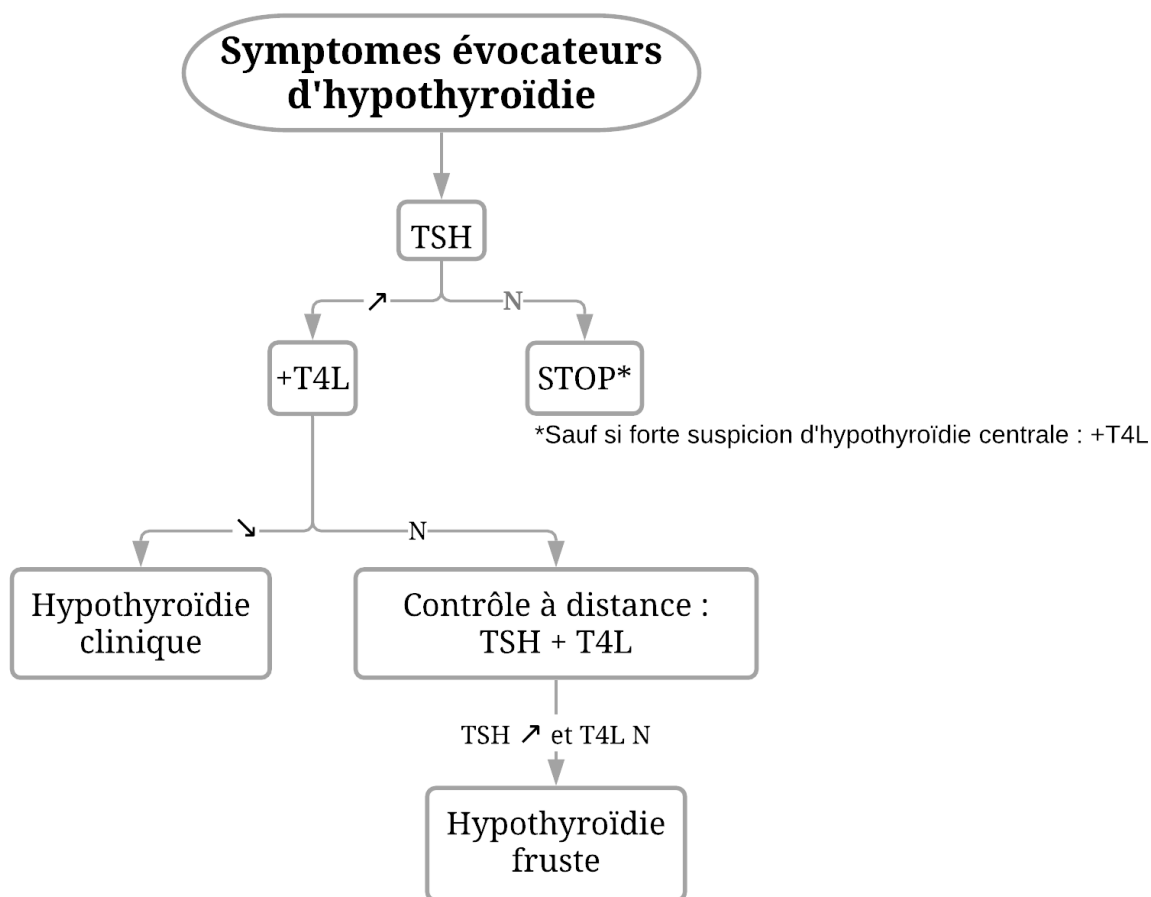
- une compression au niveau de la région hypothalamo-hypophysaire : adénome hypophysaire, craniopharyngiomes, méningiomes... ;
- des séquelles chirurgicales, ou post-radiothérapie de tumeurs dans la région hypothalamo-hypophysaire ;
- des séquelles de méningite, de traumatisme crânien, d'hémorragie méningée, d'apoplexie d'un adénome hypophysaire, de nécrose hémorragique du post-partum (syndrome de Sheehan), d'une hypophysite lymphocytaire (le plus souvent dans le post-partum) ;
- une cause génétique (plus rare).

### **3.4. Recommandations relatives au diagnostic biologique et à la prise en charge de l'hypothyroïdie primaire de l'adulte**

L'HAS a réalisé en mars 2019 une revue de la pertinence des soins concernant l'hypothyroïdie (2). Celle-ci a conduit à des recommandations allant du diagnostic au suivi de traitement qui sont rapportées ci-dessous.

#### **3.4.1. Hypothyroïdie clinique**

Les hypothyroïdies cliniques (encore appelées patentes ou avérées) correspondent à l'association de signes cliniques et d'une biologie perturbée (TSH augmentée et T4L diminuée). Une TSH modérément augmentée, si elle est confirmée, doit cependant être interprétée en fonction de l'âge du patient compte tenu de l'augmentation de la TSH liée au vieillissement (voir paragraphe « Management des dysthyroïdies de la personne âgée »). La stratégie diagnostique recommandée par l'HAS en population générale est résumée dans la figure 3 ci-dessous. En cas d'hypothyroïdie d'origine centrale la TSH peut être normale ou basse.



**Figure 3. Stratégie diagnostic d'une hypothyroïdie selon les recommandations de l'HAS (2).**

Le dosage de T3L n'est pas recommandé par l'HAS dans le diagnostic initial d'une hypothyroïdie. Les taux de T3L sont souvent retrouvés normaux du fait de l'hyperstimulation par la TSH des cellules thyroïdiennes associée à l'augmentation de la 5' désiodase qui favorise la conversion périphérique de T4 en T3 (2). De plus, le syndrome de « basse T3 » est fréquent en présence de certaines pathologies ou de dénutrition mais ne traduit pas un dysfonctionnement thyroïdien (15,20,21) (voir paragraphe « Patients avec maladie générale sévère ou aiguë »). Ce dosage pourrait alors entraîner d'autres explorations, voire des traitements inutiles.

Devant une TSH élevée et une T4L dans les valeurs de référence, il est recommandé de réaliser un deuxième bilan à distance du premier. L'HAS et la SFE recommandent d'effectuer ce contrôle le mois suivant le premier dosage (20), l'European Thyroid Association (ETA) conseille, quant à elle, un intervalle de 2 à 3 mois (15).

### 3.4.2. Hypothyroïdie fruste

L'hypothyroïdie fruste encore appelée subclinique, asymptomatique, occulte ou infraclinique, a une prévalence qui varie selon le seuil de TSH retenue, l'âge, le sexe et la population étudiée (15). En France, l'étude SUVIMAX a estimé que 1,9 % des hommes et 3,3 % des femmes présentaient une hypothyroïdie fruste (20). On parle d'hypothyroïdie fruste devant une TSH augmentée (>4 mUI/L), sans diminution du taux de T4L, confirmée par un deuxième dosage, un mois après le bilan initial (20). Une TSH modérément augmentée doit cependant être

interprétée en fonction de l'âge du patient compte tenu de l'augmentation de la TSH liée au vieillissement (voir paragraphe « Management des dysthyroïdies de la personne âgée »). Par ailleurs devant une TSH élevée, discordante avec les valeurs de T4L, le clinicien doit s'interroger sur la présence d'interférences analytiques. En cas d'hypothyroïdie frustre, un dosage d'anti-TPO est recommandé. En présence d'un titre élevé d'anticorps, la probabilité d'évolution vers une hypothyroïdie clinique est importante (22).

Les répercussions cliniques éventuelles de l'hypothyroïdie frustre sont difficiles à préciser. Elles dépendraient, selon l'ETA, de la durée et du niveau d'élévation de la TSH (15). Un risque cardiovasculaire augmenté chez des patients ayant une hypothyroïdie fruste avec une TSH supérieure à 10 mUI/L est rapporté dans la littérature (15,23,24).

### **3.4.3. Traitement et surveillance biologique**

Le traitement d'une hypothyroïdie avérée est substitutif et consiste en l'administration d'hormones thyroïdiennes. Selon l'HAS un traitement substitutif ne peut être débuté sans un dosage initial de TSH et sans avoir vérifié le caractère non transitoire de l'augmentation de la concentration de cette hormone. La lévothyroxine est le traitement de référence. Devant une hypothyroïdie fruste, un traitement substitutif peut être discuté au cas par cas, bien que son effet n'ait pas été démontré de façon significative (2,25,26). Selon l'HAS un traitement ne doit être envisagé qu'en présence d'anticorps anti-TPO et/ou pour des TSH supérieures à 10 mUI/L en raison du risque de conversion en hypothyroïdie avérée, de l'élévation du risque cardiovasculaire et des répercussions neuropsychiques et sur la qualité de vie (20). L'ETA préconise une prise en charge et une surveillance différente selon l'âge des patients (moins ou plus de 70 ans), la valeur de la TSH (entre 4 et 10 mUI/L ou supérieures à 10 mUI/L) et la présence ou non de signes cliniques d'hypothyroïdie (15).

Le suivi biologique des patients traités, recommandé par l'HAS, repose uniquement sur le dosage de la TSH 6 à 8 semaines après le début du traitement par lévothyroxine ou après tout changement de dosage ou de spécialité. Le dosage de la T4L peut être utile au début du traitement s'il y a une difficulté d'équilibration (tant que la TSH reste augmentée). Lorsque le patient est bien équilibré, un dosage annuel de la TSH est suffisant (2).

## **4. Hyperthyroïdie**

### **4.1. Définition et prévalence**

L'hyperthyroïdie désigne l'hyperfonctionnement de la thyroïde qui augmente la production des hormones thyroïdiennes dont la conséquence est la thyrotoxicose (3). La prévalence de l'hyperthyroïdie est d'environ 0.75 % (27), avec une prédominance féminine (sex-ratio d'environ 1/7) (9).

## 4.2. Manifestations cliniques

Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés sont : des troubles cardiovasculaires (tachycardie, palpitations, troubles du rythme dont la fibrillation auriculaire), des troubles neuropsychiques (asthénie physique, irritabilité, émotivité, agitation psychomotrice, tremblements fins et réguliers des extrémités), une thermophobie, une hypersudation, un amaigrissement (malgré un appétit conservé), une polydipsie, une accélération du transit intestinal (3).

## 4.3. Étiologies des hyperthyroïdies

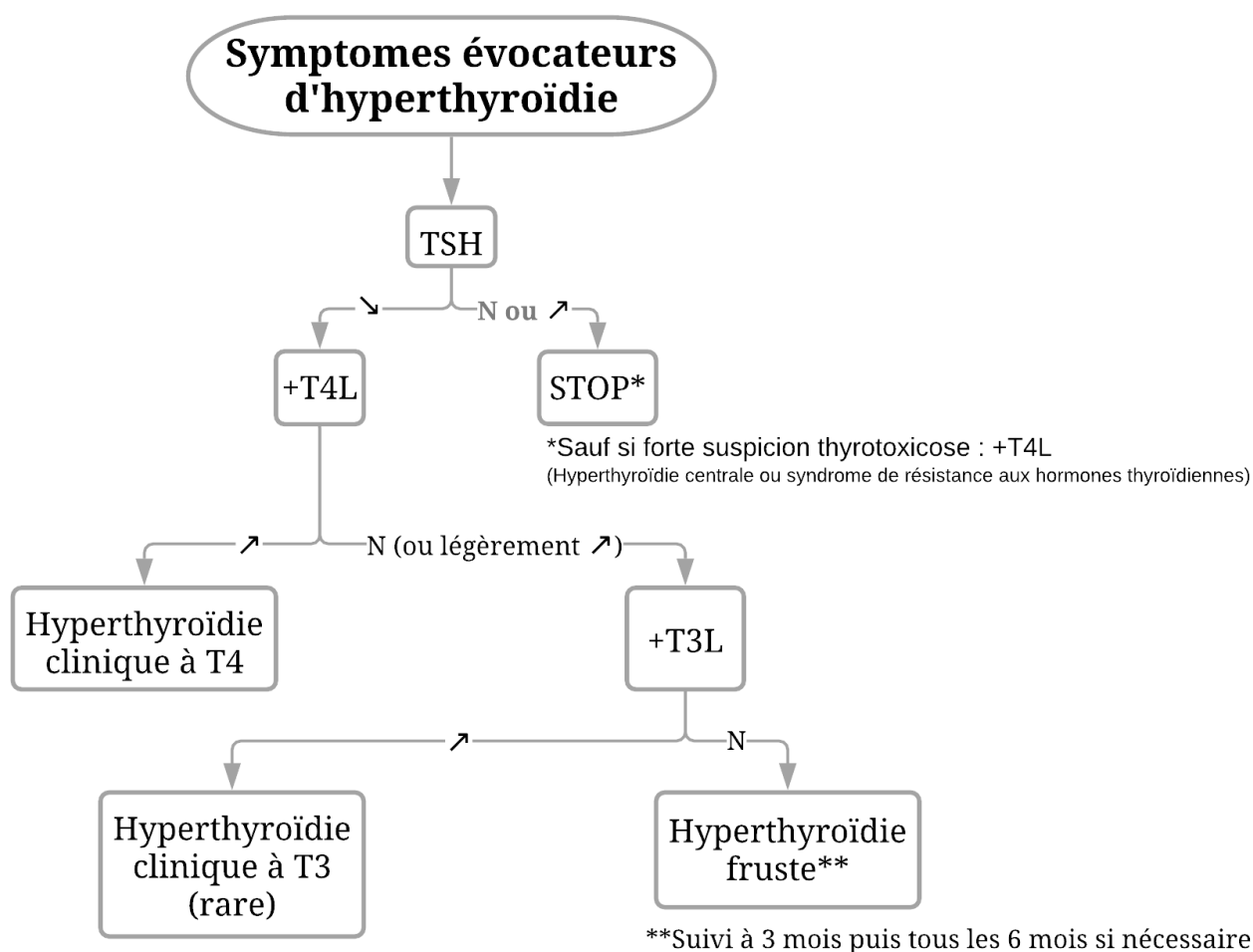
On retrouve comme principales étiologies (9) :

- les hyperthyroïdies auto-immunes avec la maladie de Basedow, les thyroïdites du post-partum ou de Hashimoto (dans ces deux derniers cas l'hyperthyroïdie est transitoire) ;
- les nodules thyroïdiens hyper-sécrétants parmi lesquels on retrouve le goitre multinodulaire toxique et l'adénome toxique ;
- les hyperthyroïdies iatrogènes (amiodarone, produits iodés, hormones thyroïdiennes, interféron) ;
- la thyroïdite subaiguë de De Quervain lors de la phase initiale ;
- l'hyperthyroïdie gestationnelle transitoire.

Dans la population générale, en Europe, l'hyperthyroïdie est le plus fréquemment due à la maladie de Basedow, viennent ensuite les goitres multinodulaires toxiques et les adénomes toxiques (9).

## 4.4. Recommandations relatives au diagnostic biologique et à la prise en charge de l'hyperthyroïdie de l'adulte

En 2000, des recommandations françaises concernant le diagnostic et la surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte ont été publiées par l'HAS (3). La stratégie diagnostique recommandée est rapportée dans la figure 4.



**Figure 4. Stratégie diagnostique d'une hyperthyroïdie selon les recommandations de l'HAS (3).**

#### 4.4.1. Hyperthyroïdie clinique

Comme pour le diagnostic des hypothyroïdies, le dosage clé est celui de la TSH. Il peut être complété par un dosage de T4L en deuxième intention. L'utilité du dosage de T3L est limitée aux hyperthyroïdies à T3 et au diagnostic des dysthyroïdies induites par l'amiodarone (voir paragraphe « Surveillance d'un traitement par amiodarone »). Une sécrétion préférentielle voire isolée de T3 peut être retrouvée en cas d'adénome toxique (3). Elle doit être suspectée en cas de TSH freinée associée à une concentration de T4L normale ou subnormale et à des signes cliniques évocateurs de thyrotoxicose.

Le diagnostic de maladie de Basedow peut être établi en présence d'une orbitopathie caractéristique (association d'une rétraction palpébrale, de signes inflammatoires et d'une exophtalmie) (9). En l'absence de ces manifestations oculaires, le dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH (Ac anti-rTSH) peut être utile au diagnostic. Le titre de ces anticorps n'a pas d'intérêt pronostic ni d'utilité dans le suivi de la maladie au cours du traitement. Des valeurs d'anticorps en dessous du seuil de positivité du laboratoire ne permettent pas d'affirmer la guérison après un traitement médical, cependant la persistance d'un titre élevé en fin de traitement semble prédisposer à une rechute (3,9). Des recommandations spécifiques ont été élaborées par l'HAS pour la femme enceinte (voir paragraphe « Grossesse »).

#### **4.4.2. Hyperthyroïdie fruste**

L'hyperthyroïdie fruste ou asymptomatique ou encore infraclinique correspond aux situations où la TSH est basse, mais les résultats de T4L et/ou T3L sont dans les valeurs de référence (ou à la limite supérieure de ces valeurs).

Elle peut être causée par des facteurs exogènes (surcharge iodée, L-Thyroxine) ou endogènes (goitre ou nodules hyperfixants toxiques). Ce type de bilan perturbé peut également être retrouvé au cours : du traitement d'une hyperthyroïdie (lié à un retard de récupération des cellules hypophysaires productrices de TSH), d'une thyrotoxicose gestationnelle transitoire, de diverses pathologies non thyroïdiennes (Non Thyroidal Illness (NTI)), ou d'administration de dopamine, de glucocorticoïdes ou de dobutamine (28).

Plusieurs études ont montré une élévation du risque de développer une pathologie cardiovasculaire lorsque la TSH est abaissée (fréquence cardiaque augmentée, arythmie supraventriculaire, augmentation de la masse ventriculaire gauche, altération de la fonction diastolique, diminution de la performance systolique à l'effort) (29,30). Il existerait également un risque accru d'ostéoporose notamment chez des femmes ménopausées ayant déjà une prédisposition (29).

Les études montrant l'utilité d'un traitement en cas d'hyperthyroïdie subclinique sont peu nombreuses. Les auteurs d'une revue de la littérature proposent l'utilisation d'un traitement anti-hyperthyroïdien (anti-thyroïdien de synthèse, iode radioactive ou chirurgie) seulement pour des hyperthyroïdies subcliniques en présence d'une TSH inférieure à 0,1 mUI/L. Ce traitement serait plus particulièrement indiqué chez les patients âgés de plus de 60 ans présentant un risque accru de maladies cardiovasculaires ou d'ostéoporose (28).

#### **4.4.3. Prise en charge d'une hyperthyroïdie**

La stratégie thérapeutique repose sur trois types de traitement : antithyroïdiens de synthèse, irathérapie (administration d'iode 131) et chirurgie. Le choix thérapeutique dépend du contexte clinique et de l'âge du patient. Il s'inscrit dans une décision partagée entre le médecin et le patient. La surveillance biologique en cours et après traitement dépend du type de traitement instauré (3).

## **5. Populations particulières**

### **5.1. Management des dysthyroïdies de la personne âgée**

La SFE a très récemment publié des recommandations concernant le management des dysthyroïdies de la personne âgée (18).

#### **5.1.1. Vieillesse thyroïdienne et adaptations physiologiques**

Chez la personne âgée on peut observer :

- une diminution de l'iodémie (diminution de la consommation et de l'absorption digestive) (31) ainsi qu'une diminution de l'absorption d'iode par la thyroïde (32,33);

- une résistance de la glande thyroïdienne à l'action de la TSH, (par modification du « set point » liée à des récepteurs moins fonctionnels ou par diminution de l'activité biologique de la TSH (32,33)), entraînant une diminution de la sécrétion de T4 ;
- une réduction de la clairance métabolique des HT, pouvant ainsi compenser la baisse de la sécrétion (32,33). Une étude récente a même observé une légère augmentation de la T4L (34) ;
- une activité réduite de la 5'désiodase, entraînant une diminution des concentrations sériques de T3 totale et libre (35).

Ces altérations sont très variables selon les individus, mais l'activité de l'axe thyroïdien semble globalement diminuée avec l'âge, se traduisant par une augmentation de la TSH (28,31-33,36), bien qu'une diminution ait parfois pu être observée (34). Cette diminution pourrait être liée à la baisse de la clairance des hormones thyroïdiennes.

L'utilisation d'intervalles de référence adaptés à l'âge est souhaitable (18). Cependant ces valeurs de référence sont très rarement disponibles et leur établissement est difficile à réaliser dans un laboratoire de biologie médicale ou à transposer d'une méthode à l'autre (voir paragraphe « Les valeurs de référence »). C'est pourquoi la SFE propose d'utiliser à partir de 60 ans la valeur de la décennie de l'âge du patient divisée par 10 comme seuil supérieur de référence (18). Par exemple la limite haute de l'intervalle de référence serait de 8 mUI/L pour un patient entre 80 et 89 ans.

### **5.1.2. Dépistage des dysthyroïdies chez la personne âgée**

La prévalence des dysthyroïdies augmente avec l'âge. Les fréquences de nodules et des auto-anticorps anti-thyroïdiens augmente, notamment chez les femmes (37-39). La symptomatologie des dysthyroïdies, souvent atténuée chez le sujet âgé (40), impose une vigilance accrue de la part des médecins pour ne pas passer à côté d'un dysfonctionnement thyroïdien compte tenu des répercussions cliniques potentiellement importantes dans cette classe d'âge (18). Toutefois, comme dans la population générale, le dépistage systématique n'est pas recommandé par la SFE, et la stratégie diagnostique reste la même (18).

### **5.1.3. Prise en charge des hypothyroïdies chez le sujet âgé**

La thyroïdite auto-immune est la principale cause d'hypothyroïdie chez la personne âgée (18). La prévalence des auto-anticorps anti-thyroïdiens atteint 20% chez les femmes de plus de 60 ans (39).

Selon les recommandations de la SFE toute augmentation de TSH doit être contrôlée dans le mois qui suit le dosage initial en présence de symptômes et dans les 3 mois en l'absence de symptômes ou si la concentration de TSH est inférieure à 10 mUI/L. Aucun autre examen complémentaire n'est nécessaire. Les résultats des dosages de T4L et d'anti-TPO ne modifient pas en pratique la prise en charge des patients présentant une concentration élevée de TSH (18). La SFE recommande d'instaurer un traitement substitutif par de la lévothyroxine lorsque la TSH est supérieure à 20 mUI/L   deux reprises. Lorsque la TSH est comprise entre 10 et 20 mUI/L, un traitement doit être envisagé au cas par cas, selon le contexte clinique (18). La SFE ne recommande pas de traitement si la TSH est inférieure à 10 mUI/L. Dans cette situation, les préconisations de

cette société savante sont de contrôler la concentration de TSH tous les 6 mois pendant 2 ans afin d'évaluer son évolution. Si la concentration de TSH est stable, un contrôle annuel est suffisant (18).

#### **5.1.4. Prise en charge des hyperthyroïdies chez le sujet âgé**

Les principales étiologies de l'hyperthyroïdie chez les personnes âgées sont les mêmes que chez les adultes plus jeunes, mais avec une répartition différente en termes de fréquence (18). Le goitre multinodulaire toxique est la première cause d'hyperthyroïdie dans cette population, suivi de l'adénome toxique, puis de la maladie de Basedow. Toutefois, chez les personnes âgées, le surdosage de lévothyroxine est la cause la plus commune de thyrotoxicose (18).

Les recommandations de la SFE sont de contrôler toute TSH basse chez un sujet âgé. Les délais entre les deux dosages et la nécessité d'un dosage complémentaire de T4L (voire de T3L si la concentration de T4L est normale) dépendent de la situation clinique, de la concentration initiale de TSH et du contexte cardiovasculaire (18).

En cas d'hyperthyroïdie fruste le choix entre un traitement et une surveillance dépend, selon la SFE, de la balance bénéfice/risque (18).

## **5.2. Surveillance d'un traitement par amiodarone**

### **5.2.1. Effets de l'amiodarone sur la fonction thyroïdienne**

L'amiodarone est un anti-arythmique fréquemment prescrit en cardiologie. Cette molécule, qui comporte deux atomes d'iode, présente une analogie structurale avec les hormones thyroïdiennes. Du fait de sa structure lipophile, elle s'accumule dans les tissus. Sa demi-vie est longue, mais la variabilité interindividuelle est importante (20 à 100 jours : source Vidal). Son principal métabolite actif, le N-déséthylamiodarone présente une cytotoxicité thyroïdienne et pulmonaire plus importante que l'amiodarone (41).

Les effets constants de l'amiodarone sont liés à la surcharge iodée (42). Dans les dix premiers jours après l'introduction du traitement, l'augmentation de la concentration d'iode plasmatique entraîne un afflux d'iode dans la cellule thyroïdienne, à l'origine d'un phénomène appelé « effet Wolff-Chaikoff ». Ce phénomène a pour but de diminuer la concentration d'iode inorganique intracellulaire par différents mécanismes (diminution de l'activité de la thyropéroxydase, diminution des NIS (natrium iodine transporter)). Généralement, ce mécanisme est suivi après quelques jours d'un phénomène dit « d'échappement à l'effet Wolff-Chaikoff ». Il survient lorsque la concentration d'iode inorganique intracellulaire diminue.

Parallèlement à l'effet Wolff-Chaikoff, l'amiodarone exerce également d'autres effets par :

- inhibition des iodothyronine désiodases de type 1 et 2 responsables de la conversion de T4 en T3 en périphérie et au niveau hypophysaire ;
- inhibition du transport de la T4 dans le foie où la molécule est métabolisée et dégradée ;
- blocage de la liaison de la T3 à son récepteur au niveau hypophysaire (43,44).

Un dysfonctionnement thyroïdien induit par l'amiodarone est décrit chez environ 20 % des patients (43). Il peut s'agir soit d'une thyrotoxicose induite par l'amiodarone (Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis ou AIT de type 1 ou 2), soit d'une hypothyroïdie induite par l'amiodarone (Amiodarone-Induced Hypothyroidism ou AIH). L'AIT et l'AIH peuvent survenir tôt ou tard pendant le traitement par l'amiodarone et se développer dans une thyroïde apparemment saine ou dans une glande présentant des anomalies préexistantes (44).

L'AIH est plus fréquente dans les régions avec un apport suffisant en iode (42). Le principal mécanisme évoqué est l'absence d'échappement à l'effet Wolff-Chaikoff (44). Cette hypothyroïdie survient souvent dans les dix-huit premiers mois après le début du traitement et perdure tout au long de celui-ci. Un traitement substitutif par de la lévothyroxine peut être instauré. Il n'y a généralement pas de nécessité d'arrêter l'amiodarone (44).

L'AIT est en général d'apparition soudaine et son intensité est sévère. La thyrotoxicose peut survenir à n'importe quel moment du traitement, y compris après son arrêt compte tenu de la longue demi-vie d'élimination de l'amiodarone (45). L'AIT de type 1 est définie comme étant une hyperthyroïdie induite par l'iode, se développant généralement chez des patients atteints d'une pathologie thyroïdienne sous-jacente. Elle prédomine dans les régions carencées en iode (44). L'AIT de type 2 survient principalement au niveau d'une thyroïde normale et est considérée comme une thyroïdite destructrice par un relargage des hormones thyroïdiennes stockées dans la thyroïde sous l'effet cytotoxique de l'amiodarone (42,46). Il est important de différencier, lorsque cela est possible, les deux types d'AIT car leur prise en charge thérapeutique est différente. Cependant, chez un certain nombre de patients les deux phénomènes coexistent (44).

L'AIT peut exacerber des pathologies cardiovasculaires sous-jacentes. Elle a été associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité, en particulier chez les patients âgés (44). La décision de poursuivre ou d'arrêter l'amiodarone chez ces patients doit être étudiée au cas par cas, selon le risque cardio-vasculaire et les valeurs de T4L et de T3L (3,44). Elle doit être prise conjointement par des cardiologues et des endocrinologues. La plupart des patients atteints d'AIT de type 2 sont traités par des glucocorticoïdes. Ce traitement peut permettre de ne pas arrêter l'amiodarone. Un traitement symptomatique (par exemple : bêtabloquant) peut être associé selon la clinique. En raison de la destruction tissulaire, il existe, dans un second temps, un risque d'hypothyroïdie. Un traitement substitutif peut ensuite être proposé. Le traitement de l'AIT de type 1 (et des formes mixtes ou indéfinies) est beaucoup plus complexe en raison de la résistance de la glande thyroïde riche en iode aux médicaments antithyroïdiens (44).

### **5.2.2. Suivi biologique des patients sous amiodarone**

L'interprétation du bilan thyroïdien au cours d'un traitement par amiodarone doit être prudente.

L'instauration d'un traitement par amiodarone nécessite au préalable le recueil des antécédents thyroïdiens et un examen clinique et biologique comprenant un dosage de TSH à la recherche d'une dysthyroïdie préexistante (3).

L'amiodarone entraîne une perturbation discrète du bilan thyroïdien chez la majorité des patients en raison de la surcharge iodée. Au cours des trois premiers mois de traitement, les patients traités présentent généralement une TSH et une T4 légèrement plus élevée et une T3 légèrement plus basse que les sujets

euthyroïdiens non traités par amiodarone (47). Au-delà de trois mois de traitement, la TSH se normalise probablement en lien avec l'augmentation de la T4 (augmentation de sa sécrétion et diminution de sa clairance métabolique) (44). Ces modifications sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Un suivi par le dosage de la TSH tous les 6 à 12 mois et en cas de signes cliniques d'appel est indispensable y compris l'année suivant l'arrêt de l'amiodarone du fait de son accumulation dans les tissus et de sa longue demi-vie (3). Devant une concentration de TSH basse, le dosage concomitant de la T4L et de la T3L est recommandé (3).

### 5.3. Grossesse

La TSH ne fait pas partie des bilans systématiques recommandés dans le suivi de la grossesse (48). Le dépistage systématique de dysfonctionnement thyroïdien chez la femme enceinte n'est pas à ce jour validé. Les recommandations de l'HAS de 2007 pour un dépistage ciblé prévalent encore actuellement. Les résultats des dosages de TSH et de T4L doivent être interprétés en fonction de valeurs de référence adaptées au terme de la grossesse lorsqu'elles sont disponibles en raison des modifications physiologiques qui sont déclinées ci-dessous.

Au cours de la grossesse, les besoins maternels en iode augmentent du fait de l'augmentation de la clairance rénale de l'iode et du transfert trans-placentaire de l'iode inorganique vers le fœtus. Parallèlement l'activité fonctionnelle de la thyroïde augmente en raison de :

- l'action thyroostimulante par analogie structurale (effet « TSH like ») de l'hormone chorionique gonadotrophique (hCG) à concentration élevée (49) ;
- l'augmentation de la thyroxine-binding globulin (TBG) sous l'effet de l'hyper-œstrogénie à partir du 2ème trimestre ;
- l'apparition de l'activité désiodase placentaire de type 3 (50).

Ces modifications physiologiques sont à l'origine :

- au cours du 1er trimestre d'une diminution modérée et transitoire de la TSH (figure 4) pouvant être associée à une augmentation de la T4L (à la limite supérieure des valeurs de référence) à la fin du premier trimestre (11,49) ;
- au cours du 2ème et 3ème trimestre de la grossesse d'une légère diminution de la T4L (figure 5), mais dans des proportions variables selon les méthodes de dosage (51).

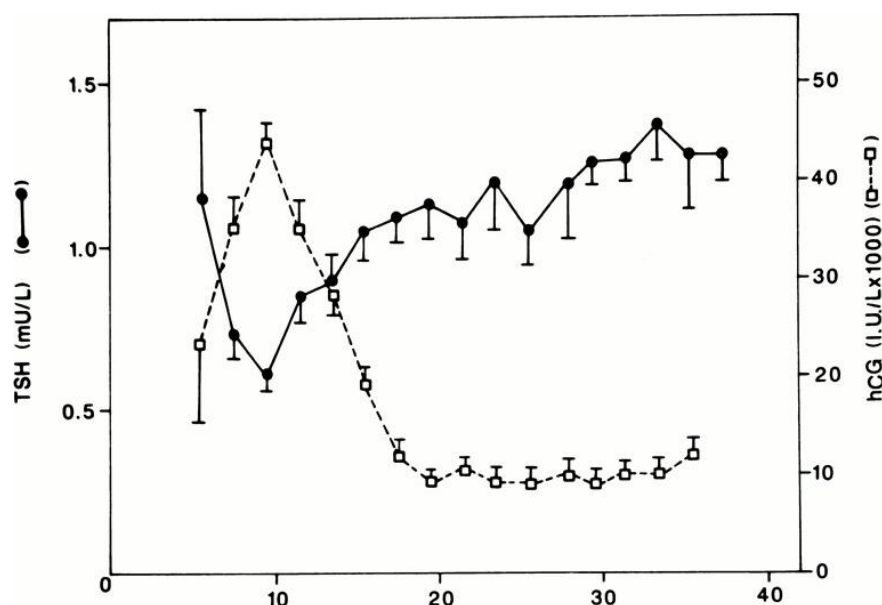


Figure 5. Variations de la TSH en fonction de l'hCG durant la grossesse (semaines de gestation en abscisse), d'après *Glinoe* (52).

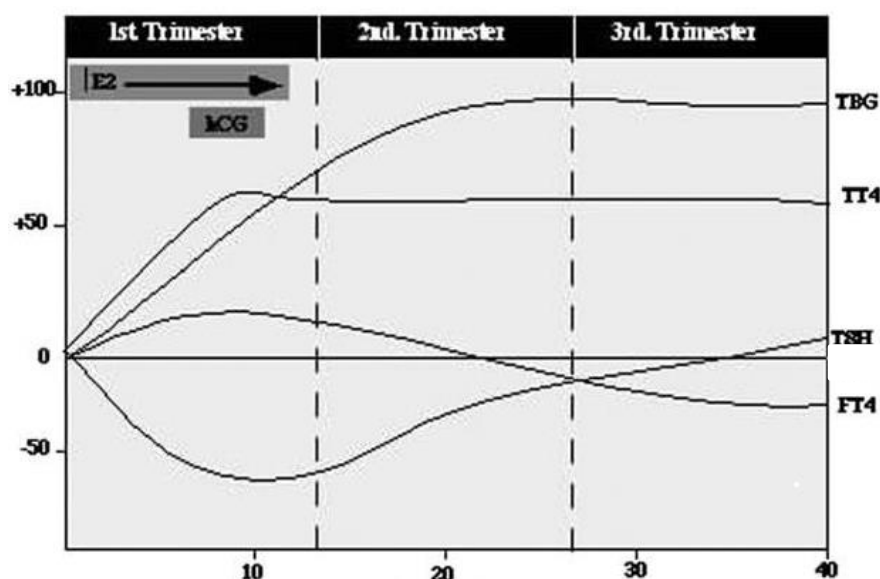


Figure 6. Modifications quantitatives des hormones thyroïdiennes durant la grossesse (en pourcentage par rapport aux valeurs de référence, en ordonnée), selon le terme (semaines de gestation, en abscisse), d'après *Mandel et al* (53).

### 5.3.1. Hypothyroïdie et grossesse

La prévalence de l'hypothyroïdie au cours de la grossesse varie entre 0,2 % et 5 % (50) selon les critères de définition retenus (hypothyroïdie avérée ou fruste), l'apport iodé moyen et les antécédents des patientes. L'étiologie la plus fréquente est la thyroïdite chronique auto-immune.

L'hypothyroïdie est associée à une augmentation du risque de fausse couche précoce spontanée ainsi qu'à des complications obstétricales (54,55) maternelles (hypertension artérielle, pré-éclampsie, troubles cardiaques, anémie, hémorragie du post-partum) et fœtales (retard de croissance intra-utérin, prématurité, trouble du développement et notamment cognitif chez le fœtus). Plusieurs études ont montré une diminution des capacités intellectuelles chez les enfants nés de femmes ayant présenté une hypothyroïdie au cours de leur grossesse, avec une sévérité des déficiences corrélée à celle de l'hypothyroïdie maternelle (56,57).

En cas de concentration de TSH supérieure à 3 mUI/l, l'HAS et la SFE recommandent un second dosage de TSH associé à celui de la T4L et des anticorps anti-TPO. Un traitement substitutif par l'évothyroxine est recommandé dès lors que la concentration de TSH est supérieure à 4 mUI/l (que la concentration de T4L soit normale ou non) (20). La dose de l'évothyroxine doit être adaptée tout au long de la grossesse afin d'obtenir une concentration de TSH inférieure à 2,5 mUI/l (58). Chez les femmes hypothyroïdiennes initialement traitées par l'évothyroxine, la grossesse nécessite généralement une augmentation de 25 à 50 % de la dose pré-conceptionnelle (58).

### 5.3.2. Hyperthyroïdie et grossesse

L'hyperthyroïdie complique environ 2 à 3 % des grossesses ; il s'agit, pour environ les deux tiers des cas, d'une thyrotoxicose transitoire et pour un tiers des cas d'une maladie de Basedow. Les manifestations cliniques (tachycardie, palpitations) sont à différencier des signes sympathiques de la grossesse. La maladie de Basedow peut entraîner des complications maternelles ou fœtales liées à la maladie ou à son traitement (50). Le dosage des Ac anti-rTSH permet de différencier la thyrotoxicose gestationnelle transitoire (signes cliniques le plus souvent modérés) d'une maladie de Basedow débutante (50). On observe généralement une aggravation des symptômes d'une maladie de Basedow dans la première moitié de la grossesse, une amélioration à la seconde moitié puis une récurrence fréquente en post-partum (52). Le risque de dysthyroïdie fœtale et néonatale est lié au passage transplacentaire de ces Ac anti-rTSH mais aussi aux antithyroïdiens de synthèse (ATS). La dysthyroïdie fœtale et néonatale concerne 1 à 2 % des nouveaux nés de mères ayant une maladie de Basedow active ou conservant des Ac anti-rTSH après un traitement par iode radioactif ou thyroïdectomie (37). L'ATA recommande, en cas de projet de grossesse, une consultation en endocrinologie chez toute femme traitée pour une maladie de Basedow (59).

L'HAS recommande un suivi des femmes enceintes présentant une hyperthyroïdie ou des antécédents d'hyperthyroïdies adapté à la situation (3). Sont ainsi conseillés :

- chez les femmes enceintes traitées par ATS : un dosage de T4L (ou T3L) toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à l'euthyroïdie puis un dosage de TSH et T4L (ou T3L) mensuel ;
- en cas d'antécédent d'hyperthyroïdie : un dosage de TSH et T4L mensuel au premier trimestre, en raison du risque de récurrence élevé, puis une surveillance clinique et biologique en post-partum, l'hyperthyroïdie maternelle pouvant s'exacerber ou récidiver dans les 2 à 6 mois après l'accouchement (49) ;
- chez les femmes ayant ou ayant eu une maladie de Basedow traitée par l'iode radioactif ou par thyroïdectomie : un dosage d'anticorps anti-rTSH très tôt au cours de la grossesse ainsi qu'au dernier trimestre. Le risque d'hyperthyroïdie fœtale ou néonatale dépend du titre maternel des anticorps anti-

rTSH. Si leur taux est élevé, la surveillance du fœtus doit être méticuleuse à la recherche de signes de thyrotoxicose.

### 5.3.3. Post-partum

Environ 5 % des femmes développent en post-partum une thyroïdite auto-immune. Elle est décrite en deux phases : une thyrotoxicose initiale transitoire survenant autour des 2 premiers mois après l'accouchement, puis une hypothyroïdie (3ème au 6ème mois du post-partum). Elle s'accompagne d'anticorps anti-TPO positifs. L'hypothyroïdie est résolutive dans l'année le plus souvent mais peut-être définitive (19).

## 5.4. Patients avec maladie générale sévère ou aiguë

Les maladies générales sévères aiguës ou chroniques (sepsis, dénutrition sévère, pathologie cardiaque, rénale, pulmonaire, gastro-intestinale ou hépatique, brûlures, traumatisme ou chirurgie majeure), peuvent s'associer à des modifications de l'hormonémie thyroïdienne chez un malade pourtant euthyroïdien. Il s'agit du syndrome de basse T3 également appelé NTI pour Non-Thyroidal Illness. Il affecte entre 60 et 70 % des patients présentant une pathologie sévère (60). Dans le cas d'une pathologie sans signe de gravité, on observe généralement uniquement une baisse des taux sériques de T3 (forme la plus légère de NTI) (61). Cependant, à mesure que la gravité et que la durée de la maladie augmentent, on observe une baisse des taux sériques de T3 et de T4 ainsi que de la TSH. L'interprétation du bilan thyroïdien est donc variable selon le stade et la gravité des pathologies des patients (61,62). Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas entièrement connus. Les données actuelles suggèrent que ces changements fassent partie d'une adaptation physiologique permettant majoritairement de réduire la dépense énergétique et de privilégier la réponse immunitaire innée (61), bien qu'il semble exister des différences concernant ces adaptations métaboliques selon les organes et les types cellulaires (63).

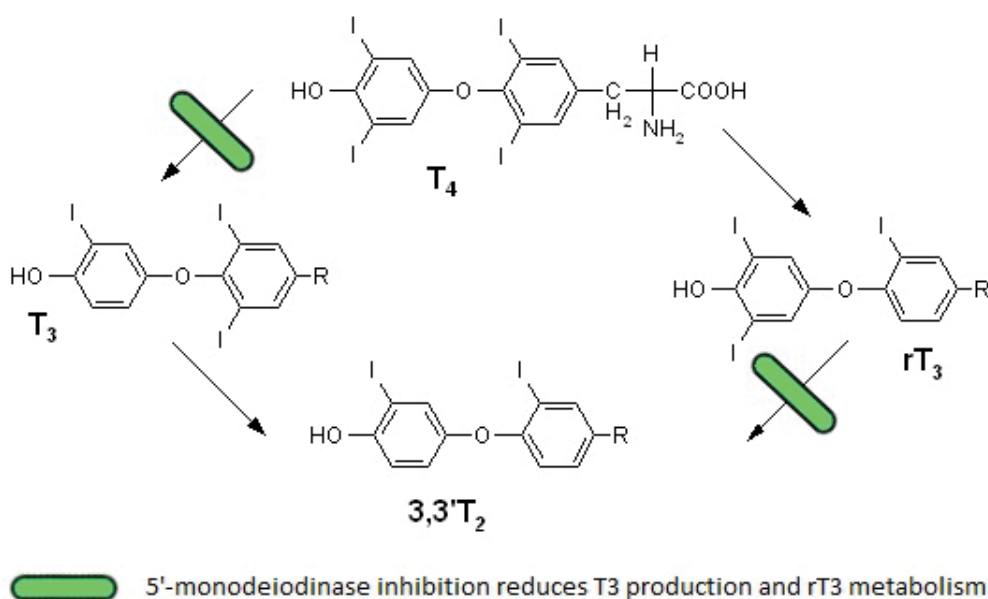
### 5.4.1. Phase aiguë

Dès la phase aiguë d'une pathologie sévère, par l'intermédiaire de différentes cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , interleukine 1, interleukine 6) (63), on peut observer des modifications du métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes avec :

- **l'inhibition de la 5' désiodase de type 1** (au niveau hépatique principalement). La conversion de la T4 en T3 va donc être diminuée ainsi que le métabolisme de la reverse T3 aboutissant à une diminution de la T3 (figure 7) ;
- **l'induction de la désiodase de type 3** (5 désiodase), (en cas de pathologies sévères comprenant notamment une composante hypoxique ou une dénutrition sévère) aboutissant à une augmentation du catabolisme des hormones thyroïdiennes, et donc à l'augmentation de la reverse T3 (biologiquement inactive) (63).

La diminution de la T3 semble être corrélée à la gravité de la maladie et au risque de décès. Plikat et al. ont constaté que 23 % des patients admis dans une unité de soins intensifs au cours d'une période de 2 ans

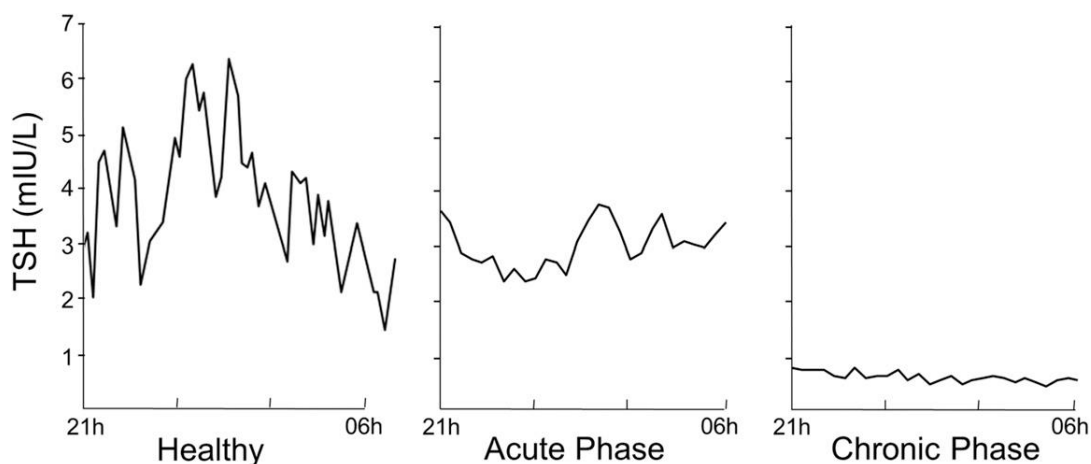
présentaient une diminution de la T3L, de la T4L et un taux de TSH faible ou normal, et que ces résultats étaient corrélés positivement au risque de décès (64).



**Figure 7. Métabolisme de la thyroxine lors du syndrome de basse T3. L'inhibition de la 5' désiodase diminue la conversion de la T4 en T3, et diminue le métabolisme de la reverse T3, d'après Economidou et al (60).**

#### 5.4.2. Phase chronique

Si la maladie sévère passe en phase chronique, la diminution de la T3L peut s'accompagner d'une diminution de la TSH et de la T4L témoignant d'une **inhibition centrale de l'axe thyroïdienne** (Figure 8) (61,62). La TRH se trouve alors diminuée, ce qui entraîne une baisse de la TSH et donc une faible production d'hormones thyroïdiennes par la thyroïde (62). La réduction de l'expression hypothalamique de la TRH, a été observée dans des biopsies post-mortem sur des patients en état critique prolongé (63). Cette inhibition peut être expliquée par une augmentation au niveau hypothalamique de la 5' désiodase de type 2, aboutissant à une augmentation de la conversion de T4 en T3, inhibant alors la production de TRH (63).



**Figure 8. Illustration de la réponse de la TSH à une pathologie aiguë. Représentation de profils de concentrations sérique de TSH nocturne d'un volontaire sain (healthy) et de deux patients ayant une pathologie en phase aiguë (acute phase) ou chronique (chronic phase) d'après Langouche et al (62).**

L'interprétation du bilan thyroïdien est donc délicate lors de ces situations. Certains auteurs estiment que les dosages concomitants de la TSH et de la T4L en première intention pourraient être préférables au seul dosage de la TSH (3). D'autres proposent un dosage des anticorps anti-thyroïdiens pour différencier un syndrome de basse T3 d'une hypothyroïdie (61,62). À l'heure actuelle, aucun consensus ou ligne directrice fondée sur des données probantes ne préconise de traitement substitutif thyroïdien en cas de NTI chez des patients hospitalisés (63). Le bilan thyroïdien se normalise à la guérison de la pathologie, une élévation de la TSH peut même être observée de manière transitoire. Cette élévation de la TSH suggère que les patients se remettent d'un état d'hypothyroïdie, au cours duquel la capacité de réponse de l'hypophyse a été temporairement inhibée (61).

Du fait des difficultés d'interprétation, il est préférable d'explorer la fonction thyroïdienne à distance de tout épisode aiguë d'une pathologie (18).

De plus, de nombreux traitements, utilisés pour certains en unité de soins intensifs, ont également un rôle dans la modification du bilan thyroïdien sans entraîner de dysthyroïdie. Ils peuvent modifier la production de TBG (glucocorticoïdes, méthadone, 5 fluorouracile...), modifier la liaison de la T4 à la TBG (salicylés, furosémide, héparine...), inhiber la clairance de la T4 (phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital), inhiber la sécrétion de TSH (dobutamine, glucocorticoïdes, octréotide) ou encore inhiber la 5' désiodase (amiodarone, glucocorticoïdes, agents de contraste, propylthiouracile, propranolol) (60).

# Deuxième partie : article « From French guidelines for ordering thyroid function tests in adults to hospital practices : a retrospective analysis in a university hospital”.

## 1. Abstract

**Context.** – The overuse of thyroid stimulating hormone (TSH) assays and the misuse of free thyroxine (FT4) and free triiodothyronine (FT3) assays in adult outpatients have been observed in France for many years. However, our knowledge of hospital practices remains very limited. The aim of this retrospective study was to evaluate whether our hospital’s clinical practices adhere to French guidelines. As such, we focused on thyroid function tests prescribed for hospitalized adults, in common situations, by non-endocrinologist physicians.

**Materials and methods.** – We studied, on the one hand, data extracted from the hospital Laboratory Information System, over a period of one year, and, on the other hand, the medical records of all patients who had thyroid function tests over a period of one week. A descriptive analysis of prescriptions and test results was carried out.

**Results.** – The prescription rate for thyroid function thyroid tests was 11% overall, increasing with the patient's age. The mean age of patients was 71 years old and the sex ratio was 1:1. From the reasons for prescriptions recorded over one week, we estimated that around 40% of prescriptions were probably unfounded. Four percent of prescriptions were redundant. We noticed a great disparity in prescriber’s practices, notably in terms of the prescribing rate, prescription types and percentage of justified prescriptions. Prescribers requested a first-line isolated TSH test in 88% of cases and a combination of TSH and FT4 in 11%. An FT3 test was requested with the TSH and FT4 tests in 6% of first-line prescriptions. Of the 9,727 patients who received TSH assays, 83%, 11% and 6% had normal, low and high initial TSH, respectively. When we used reference values adapted to the patient’s age, the proportion of normal TSH results increased to 86%. The vast majority (80%) of patients with abnormal initial TSH results had TSH concentration  $>0.1$  mIU/L and  $<10$  mIU/L. A not insignificant proportion of patients saw their TSH levels return to normal after a few days. Among patients who underwent FT3 assays, 16% had low FT3 while their TSH was normal or moderately decreased and their FT4 was normal.

**Conclusion.** – Even if TSH is often prescribed alone as a first-line investigation, many practitioners do not follow the French recommendations which are, in most common situations, to request free thyroid hormone assays only in second- or third-line investigations (for FT3), should they be necessary. In addition, systematic screening for thyroid dysfunction, although not recommended, seems to be widely performed in our institution: we estimated that more than half of tests were prescribed unnecessarily. In addition, many tests were inconsistent with each other and therefore difficult to interpret due to probable non-thyroidal illness syndrome.

**Key words:** thyroid assessment, recommendation, over-prescription, clinical relevance

## 2. Introduction

The use of thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4) and free triiodothyronine (FT3) assays in the management of thyroid dysfunction in adults is the subject of national (1–3) and European (4–6) recommendations. In France, general population screening for thyroid disease is not recommended. Only targeted screening in patients with personal risk factors or a family history of thyroid disorders is advised (1,2). In the majority of situations, a TSH assay is the only test recommended in first-line investigations for diagnosing primary thyroid dysfunction. In case of abnormal TSH, FT4 is then measured in second-line investigations to confirm the diagnosis of thyroid dysfunction and to determine the severity of hyperthyroidism in cases of low TSH before treatment is started. FT3 assays are recommended in second-line investigations only in the event of suspected dysfunction induced by amiodarone. Otherwise, this test is considered a third-line test. It should be measured to confirm T3 toxicosis when the clinical picture is strongly suggestive of thyrotoxicosis while the FT4 assay is normal. FT3 testing is considered unnecessary in the diagnosis of hypothyroidism (1). TSH is also the only test recommended for monitoring patients on thyroid hormone replacement therapy once a stable maintenance dose of the drug is reached (1). During the maintenance phase of treatment with antithyroid drugs or after radioactive iodine therapy, the laboratory tests used for monitoring patients depend on the type of treatment given and clinical situations (2).

TSH ranks among the more frequently ordered tests in many countries. In France, in 2009, TSH was placed twelfth in terms of prescribing frequency and fourth in terms of cost for the general funds of the health insurance fund (7). At the same time, TSH was the eighth most commonly ordered laboratory test under Medicare, which is one of the health insurance systems in the USA (8). This rank cannot be explained simply by the prevalence and incidence of thyroid dysfunction, as previously demonstrated by Werhun and Hamilton (9). In the French SU.VI.MAX cohort (45-60-year-old men and 35-60-year-old women), the prevalence of thyroid dysfunction was 13.4% (10) and the mean annual incidence was 267 cases per 100,000 (11).

The overuse of TSH testing has been confirmed by numerous studies and systematic screening for thyroid dysfunction, reported both in France (12) and elsewhere (13). In addition, simultaneous TSH and FT4 assays (often combined with an FT3 assay) are frequently ordered (7), with an adverse effect on costs and no advantages for diagnosis (14). In France, the overuse and misuse of thyroid function tests for outpatients has been observed for many years. Data from the general fund of the health insurance fund reported that 26.4 million laboratory thyroid tests were carried out in 2018, for a total cost of 158.9 million euros (5% of the all laboratory test costs) (15). The practice of ordering isolated TSH tests seems to have improved between 2014 and 2018 (from 75% to 79.4%). The goal of the health insurance fund is to further reduce the number of FT4 and FT3 tests ordered unnecessarily. In 2018, almost 50% of the combined assays prescribed to outpatients were not justified. Office-based primary care practitioners represented 78% of all prescribers while other office-based prescribers (endocrinologists, cardiologists and gynaecologists) each represented between 2% and 4%. Hospital practitioners globally represented 10% of prescribers (a percentage which has been increasing in recent years) but this proportion varied according to the prescribed test schedules. This proportion was 19% when simultaneous tests (TSH + FT4 ± FT3) were ordered (15).

While we have an overview of outpatient practices, our knowledge of hospital practices remains very limited. The aim of this retrospective study is to evaluate whether our hospital's clinical practices adhere to French guidelines in common situations.

### 3. Materials and methods

The study focused on thyroid tests (TSH, FT4 and FT3) prescribed from 1 February 2018 to 31 January 2019 for adult patients (over 18 years of age) hospitalized in the short-stay units of the University Hospital of Angers, excluding endocrine units. Data were extracted retrospectively from the Laboratory Information System. These data included patient demographic information (age and sex), prescribing department, number of prescriptions per patient, time interval between tests, test combinations and test results. A descriptive analysis of prescriptions and test results was carried out. Institutional data were collected for demographic comparisons between the reference population and the selected population and to assess prescribing rates. The reference population consisted of all patients hospitalized during the same period in the same care units. The prescribing rate was the percentage of the reference population who underwent thyroid hormone investigations.

TSH, FT4 and FT3 results were considered to be abnormal when they fell outside the reference ranges of the laboratory. These reference ranges were 0.55-4.78 mIU/L, 11.5-22.7 pmol/L and 3.5-6.5 pmol/L for TSH, FT4 and FT3 assays respectively. We compared the distribution of normal and elevated TSH in the selected population using either the laboratory upper limit or the age-related upper limit proposed by the French Endocrine Society (16).

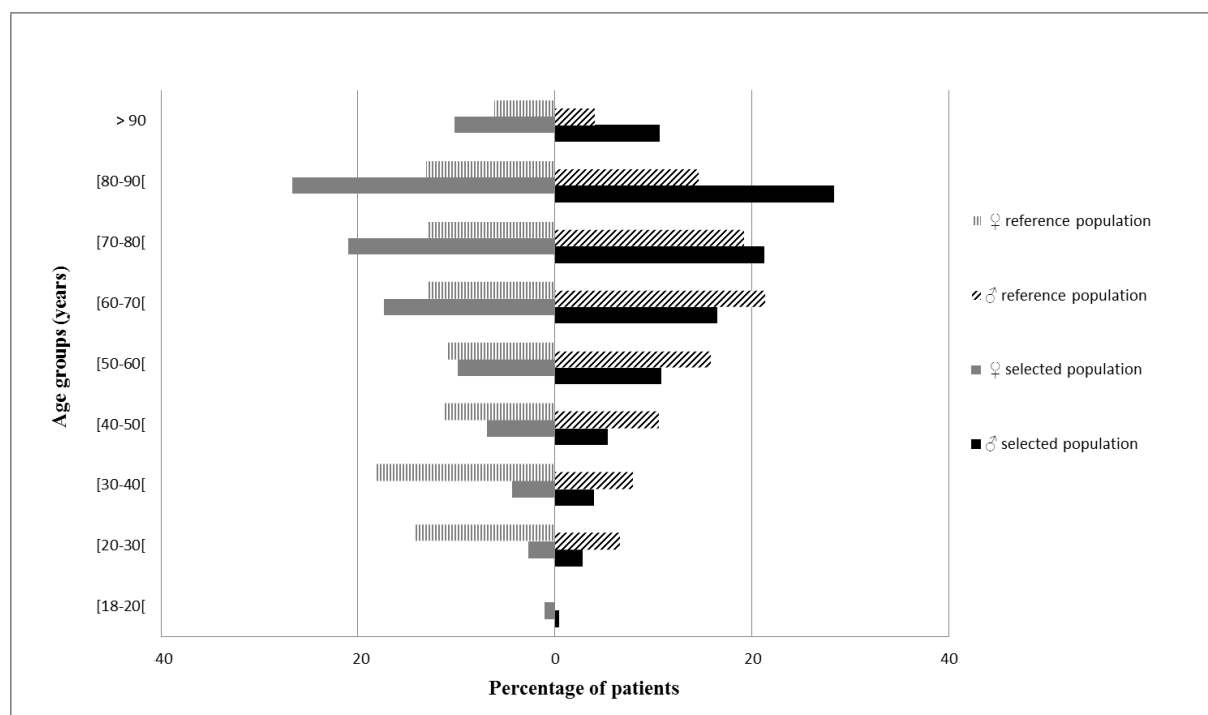
Particular focus was placed on data from one week of prescriptions (from 22 October to 28 October 2018). The electronic medical record of patients was studied in order to document the reasons for ordering thyroid hormone tests. Based on the French recommendations (1,2), thyroid function testing was considered justified in the following situations: monitoring of patients treated for hypothyroidism or hyperthyroidism, signs or symptoms of thyroid dysfunction or presence of risk factors. We considered the presence of a single isolated clinical sign or symptom of thyroid dysfunction to be sufficient to justify thyroid hormone investigation. We researched general signs as well as nonspecific or atypical manifestations justifying thyroid function tests in elderly patients (16) such as previously unknown atrial fibrillation, cognitive disorders of recent onset or unexplained depression. Patients were considered to be at risk for thyroid dysfunction if the following were present: autoimmune disease, family or personal history of thyroid dysfunction, treatment with drugs which may affect the thyroid (e.g. amiodarone, lithium or interferons).

## 4. Results

### 4.1. Patient characteristics

During the analysis period, 90,770 adult patients were hospitalized in the selected short-stay units. Among them, 9,727 (11%) were referred for at least one thyroid hormone investigation during their stay. An increase in referrals with age was observed visually on the age-gender pyramid chart (Figure 1), confirmed by the

analysis of prescribing rates by age group (Table 1). In the selected population, 75% of patients were over 60 years old. The mean age was 70.7 years old. The prescriptions were given to both men and women almost equally (4,943 men/4,784 women). However, we found that overall, men had more normal TSH than women (85% vs. 81%) and that the patient population with TSH  $\geq 10$  mIU/L included half as many men as women (45 vs. 89 patients, respectively).



**Fig. 1. Distribution by sex and age of the selected population compared to that of the reference population.**

**Table 1. Prescribing rate of thyroid function tests by age group.**

Age groups (years)	[20-30[	[30-40[	[40-50[	[50-60[	[60-70[	[70-80[	[80-90[	> 90
Prescribing rate %	3	3	6	8	11	14	21	22

## 4.2. Prescribers and grounds for prescription

The detailed analysis of requests in one week revealed that of 257 prescriptions, 102 (40%) were not clinically justified. In the clinical files, we did not find any reasons justifying thyroid investigations. The remaining 155 prescriptions were motivated either by signs or symptoms suggestive of thyroid dysfunction or risk factors, or by follow-up of thyroid hormone replacement therapy (Table 2). The presence of an isolated non-specific clinical sign was noted in 78 of 86 patients. These 78 patients had normal TSH in 67 cases. With the exception of five patients with moderately decreased TSH levels (ranging from 0.29 to 0.54 mIU/L) and two patients with moderately increased TSH levels (ranging from 4.83 to 5.26 mIU/L), all patients who had unfounded thyroid

function investigations had normal TSH levels. Among these seven patients, three were referred for an FT4 assay with normal results. The remaining four patients did not receive FT4 testing.

**Table 2. Detailed analysis of one week: clinical justifications of ordered tests and TSH values.**

<b>Clinical justification ?</b>	<b>YES</b> <b>60%</b>		<b>NO</b> <b>40%</b>
<b>Clinical reasons</b>	<b>Monitoring of thyroid hormone replacement therapy</b>  <b>14%</b> <b>n=37</b>	<b>Signs of thyroid dysfunction (n=86) or presence of risk factors (family or personal history (n=10), drugs (n=22))</b>  <b>46%</b> <b>n=118</b>	<b>None</b>  <b>40%</b> <b>n=102</b>
<b>Tests</b>	<b>35 TSH, 10 FT4, 4 FT3</b>	<b>114 TSH, 12 FT4, 8 FT3</b>	<b>100 TSH, 18 FT4, 7 FT3</b>
<b>Only TSH</b>	<b>27</b>	<b>107</b>	<b>83</b>
<b>Abnormal TSH*</b>	<b>4 (31 %)</b>	<b>21 (18 %)</b>	<b>7 (7 %)</b>
<b>TSH values</b>	<b>[0.08-19.87 mIU/L]</b>	<b>[&lt;0.01-18.67 mIU/L]</b>	<b>[0.29-5.26 mIU/L]</b>

\* the upper limit for TSH reference range was 4.78 mIU/L

Among the 11,118 prescriptions counted in this study year, 78% were performed by 10/28 medical departments. In these 10 departments, we noted a great disparity in prescribers' practices, notably in terms of the prescribing rate, prescription types and percentage of justified prescriptions. However, the share of normal TSH levels varied in smaller proportions between departments (Table 3). The geriatric department had the highest prescription rate (100%) with 93% of prescriptions that solely included a TSH assay. This department also had 89% of justified prescriptions during the study week. The multidisciplinary medicine and neurology departments were second and third respectively in terms of prescribing rate but had less than 52% of justified tests.

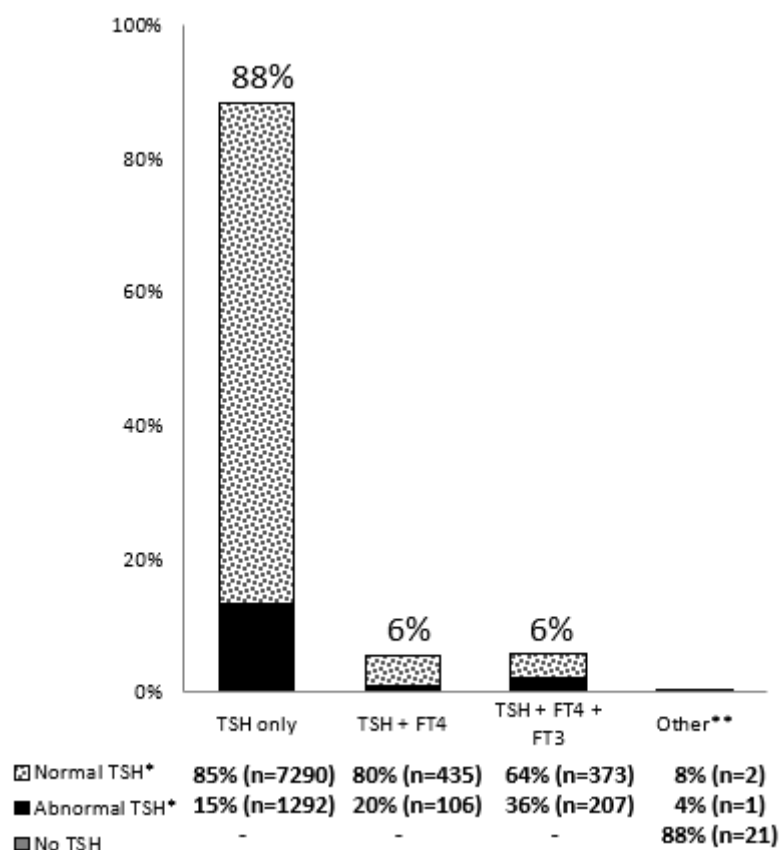
**Table 3. Top ten departments with the highest prescribing rate of thyroid function tests: prescription analysis and percentage of normal TSH.**

	One-year analysis				One-week analysis
	Prescribing rate (%)	Mean age (years)	% TSH alone	% normal TSH*	Justified prescription (%)
<b>Geriatrics</b>	100	86.4	93	83	89
<b>Multi-disciplinary medicine</b>	70	80.0	90	77	52
<b>Neurology</b>	35	68.0	80	84	43
<b>Cardiovascular surgery</b>	34	68.0	95	86	100
<b>Internal medicine</b>	27	69.2	79	76	45
<b>Cardiology</b>	25	72.2	89	77	85
<b>Psychiatry - addictology</b>	24	49.4	89	87	69
<b>Infectiology</b>	17	75.2	90	81	40
<b>Dermatology</b>	16	72.6	52	75	50
<b>Rheumatology</b>	14	69.7	44	89	42

\* the upper limit for TSH reference range was 4.78 mIU/L

### 4.3. Prescriptions and test results

In total, 10,816 TSH tests, 1,868 FT4 tests and 1,144 FT3 tests were requested for 9,727 patients. Of the 1,868 FT4 tests, 55% were prescribed in patients with normal TSH levels, 19% in patients with low TSH levels and 11% in patients with elevated TSH levels. The remaining 15% were prescribed without TSH testing. FT3 tests were prescribed in 62% of patients with normal or elevated TSH levels. The combinations of first-line tests and the percentage of normal TSH according to the requested tests are reported in Figure 2. Overall, TSH tests were ordered alone in 83% of cases. More precisely, the percentage of the first prescription including only a TSH test varied from 44 to 95% in the ten most prescribing departments (Table 3). In very few cases (64), some hospital practitioners completed their initial request after identifying abnormal TSH results. Complementary free hormone assays were performed on the serum sample stored in the laboratory.



**Fig. 2. Combinations of first-line tests and TSH results.**

\*the upper limit for TSH reference range was 4.78 mIU/L

\*\*"Other" includes: TSH + FT3, FT4 + FT3 and FT4 alone

When we used the laboratory thresholds, 8,101 patients (83%), 1,040 (11%) and 566 (6%) had an initial TSH result that was normal, low or elevated respectively. The vast majority of the selected patients (88%, n=8613) had only one thyroid function investigation during their hospital stay. Ten percent of patients (n=945) had two thyroid tests and a little less than 2% (n=169) had more than two thyroid test prescriptions. The median interval between two explorations was two days and 75% of patients had additional tests within one to five of the first TSH assay.

Of the 945 patients who had two prescriptions, 429 (45%) had a new investigation after the first normal result of TSH. These second tests were considered redundant. They followed intra-hospital patient transfers in 39% of cases. After receiving abnormal TSH results (n=512), we observed that hospital practitioners requested second-line free thyroid hormone assays without checking TSH in 33% of cases (171/512). When abnormal TSH was controlled (n=341 patients), the second assay revealed a normalization of the TSH concentration in 33% of patients (112/341) who previously had slightly decreased TSH concentration and in 11% of patients (38/341) who previously had slightly increased TSH concentration.

Free thyroid hormones values (ordered in first or second line) in case of normal, low and elevated TSH according to thresholds of the Laboratory TSH, FT4 and FT3 reference intervals are represented in table 4.

Of the 1,040 patients with initial low TSH concentration, 858 (83%) had only moderately low TSH (i.e. TSH > 0.1 mIU/L), sometimes transiently as mentioned above. In these patients, 371 of the 410 FT4 tests performed (90%) had normal results. The proportion of normal FT4 was lower (71/119: 60%) in the 182 patients with suppressed TSH (i.e. TSH ≤ 0.1 mIU/L). Twenty-one patients had low FT4 concentration. Of the 1,040 patients with initial lowered TSH, 396 had both FT4 and FT3 assayed as a first- or second-line investigation. FT4 and FT3 assay results were inconsistent with each other in about a quarter of cases (91/396). These divergences mainly related to low FT3 values while the FT4 concentrations were high or normal. Among the 48 patients with elevated FT4 concentration, eight had low FT3 concentration. Seven patients had normal FT4 concentration but high FT3 levels.

In total, of the 8,958 patients with normal or moderately decreased TSH, 747 had one or more FT3 and FT4 test. A biological pattern combining normal FT4 and low FT3 was observed in 16% (n=118) of these 747 patients.

Of the 566 patients with initial high TSH concentration, 432 (76%) had only moderate (i.e. TSH < 10 mIU/L) and transient elevation (see above). FT4 and FT3 tests were prescribed respectively in 45% (256/566) and 33% (185/566) of patients with TSH > 4.78 mIU/L. FT4 concentration was normal in 89% of cases when initial TSH was less than 10 mIU/L and in 65% when initial TSH was greater than or equal to 10 mIU/L. Of the 42 patients who had overt hypothyroidism (elevated TSH and low FT4), 25 had TSH ≥ 10 mIU/L (from 10.2 to 137.8 mIU/L).

When we used reference values adapted to the patient's age, the number of patients with initial elevated TSH dropped to 310 and the share of those with normal TSH levels increased to 86%.

**Table 4. Free thyroid hormones values (ordered in first or second line) in case of normal, low and elevated TSH according to thresholds of the Laboratory TSH, FT4 and FT3 reference intervals.**

		Normal TSH n=8100 (4217 ♂ and 3883 ♀)				Moderately decreased > 0,1 mIU/L n=858 (422 ♂ and 436 ♀)				Decreased TSH < or = 0,1 mIU/L n=182 (74 ♂ and 108 ♀)				Moderately increased 4,78 < TSH < 10 mIU/L n=432 (178 ♂ and 254 ♀)				Increased TSH TSH ≥ 10 mIU/L n=134 (45 ♂ and 89 ♀)			
		FT3				FT3				FT3				FT3				FT3			
FT4	N	357	47	7	425	209	71	1	90	35	10	6	20	78	41	1	44	14	14	1	18
	↓	12	7	0	18	2	11	0	3	0	3	0	1	6	7	0	4	4	16	0	5
	↑	3	1	1	11	13	4	1	5	14	4	12	14	0	2	0	1	0	0	0	0
	No	2	0	0	7209	1	0	0	447	0	0	0	63	0	1	0	247	0	0	0	62

## 5. Discussion

Our objective was to evaluate the prescription of TSH, FT4 and FT3 tests in common situations in hospitalized adults (i.e. primary thyroid dysfunction diagnosis or monitoring of thyroid hormone replacement therapy). We therefore focused on the practices of physicians who do not specialise in thyroid functions. In order to gain an overview of both the patterns of tests ordered and the reasons for prescriptions, we studied on the one hand the laboratory data over a period of one year and, on the other hand, the medical records of all patients who had thyroid function tests over a period of one week. Together, these investigations allowed us to answer the two main questions asked: first, are TSH tests over-prescribed? Second, are FT4 and FT3 tests being ordered

inappropriately? We first noticed that 11% of adults hospitalized in short-stay care units (excluding units specializing in endocrinology) received thyroid function testing during their hospital stay. However, four percent of all prescriptions were redundant (new prescriptions a few days after normal TSH results were received). The redundant tests often took place after a patient's intra-hospital transfer. This observation led us to believe that many results were probably ignored by practitioners.

From the examination of a sample of clinical files, we estimated that of 257 prescriptions, 40% were not justified and 27% were motivated by the follow-up of patients treated with levothyroxine or patients with risk factors for thyroid disease. The remaining third were justified by clinical signs or symptoms suggestive of thyroid dysfunction which were, in the majority of cases, nonspecific and isolated. According to the National Institute for Health and Care Excellence in United Kingdom, most single common symptoms alone are not predictive of thyroid dysfunction. The decision to test should be based on an overall clinical suspicion, taking into account the nature and severity of symptoms, clinical signs and coexisting conditions (17). We noticed that the majority (86%) of patients with isolated clinical signs had normal TSH results.

The majority of the 9,727 selected patients (75%) were over 60 years old. In the ten departments that order 78% of the thyroid function tests, the mean age of patients ranged between 49 and 86 years old. We noticed an increase in the frequency of prescriptions with age. More than 20% of all inpatients over 80 years old had thyroid function tests compared to 3% of those under 40. The increase in the prescribing rate with age cannot be explained solely by the higher frequency of thyroid dysfunction (mainly hypothyroidism) in the elderly (9,10). This increase could be in part linked to the increase in systematic prescriptions with the age of patients. Because a high level of vigilance is necessary (16) in order to detect thyroid dysfunction in the elderly, and given its morbid consequences in this population, we assumed that many hospital practitioners prefer to systematically screen elderly patients. This practice is not recommended by the French Endocrine Society (16). Moreover, this study highlighted the high cost for low effectiveness of routine screening which had already been demonstrated (18). Indeed, out of 102 patients who underwent routine screening, only seven presented an abnormal concentration of TSH. However, this abnormal TSH result was close to the limits of the reference interval, possibly transient and associated with a normal FT4 result, when this test was prescribed. The proportion of systematic screening varied between departments, reaching 60% in one department. We assumed that these heterogeneous medical practices combined with the variable proportion of elderly patients in the different care units explained the wide disparity between prescribing rates observed in each department (from 14 to 100%).

The equal number of men and women who had thyroid function tests was surprising given the higher prevalence of thyroid dysfunction in women (11). We speculated that this sex ratio of 1:1 was related to often systematic prescriptions in age groups (60-80 years old) where men were over-represented among inpatients. Indeed, men had more normal TSH levels than women (85% vs. 81%) and the number of women with TSH > 10 mIU/L was twice as high as that of men.

A total of 9,706/9,727 patients had at least one TSH test prescription with a normal result in more than 80% of cases. The proportion of normal TSH varied among clinical departments from 75% to 89%. In the entire

selected population, initial TSH results  $<0.55$  mIU/L or  $>4.78$  mIU/L were observed in 11% (1,040/9,706) and in 6% (566/9,706) of patients, respectively. The vast majority of abnormal TSH concentration was  $>0.1$  mIU/L and  $<10$  mIU/L. FT4 assays, performed in patients with moderately decreased TSH, revealed normal FT4 levels in 90% of cases. This proportion was 89% where there was a moderate increase in TSH concentration. Few patients had overt hyperthyroidism or hypothyroidism.

According to the European Thyroid Association, the interpretation of elevated TSH levels in elderly patients should take into account the physiological increase in TSH with age (16). In clinical practice, for reasons of simplicity, the French Society of Endocrinology recommends using the value of the decade of the patient's age divided by 10 as an upper threshold for patients aged 60 and above. When we used this cut-off, the number of patients with TSH considered elevated dropped from 566 to 310.

In first-line investigations, while there is no reason to perform FT4 and FT3 assays in common situations, more than 11% of patients had an FT4 test ordered. Half of these patients had both FT4 and FT3 tests ordered. A similar percentage (12.5%) was reported by the authors of a study conducted at the University Hospital of Rouen (12). TSH concentration was normal in 72% of cases. We noted variable ordering strategies according to departments. The one-step strategy (free thyroid hormones in first-line investigations) was widely used in departments that also had the highest rate of prescriptions without clinical justification. By comparing the frequency of different combinations of tests with the data reported by the general fund of the French health insurance fund (15), we found that the proportion of TSH testing prescribed alone was slightly higher in our hospital than in French outpatients overall (83 vs. 79%). On the other hand, FT3 assay prescriptions were more frequent (9% of associated TSH, FT4 and FT3 tests vs. 8% in outpatients). This last result confirmed the previously reported over-prescription of FT3 tests by hospital practitioners (15). While FT3 assays are of interest in a limited number of cases, 1,144 FT3 tests were nevertheless requested over one year. In 62% of cases, FT3 tests were unnecessary since the patients had either normal or increased TSH (1). In addition, many results have proven to be uninterpretable. The results of FT3 tests were indeed frequently inconsistent with those of FT4. With the exception of seven FT3 assays that allowed the diagnosis of T3 toxicosis in patients with normal FT4 concentration, most of the 390 FT3 assays requested in first- or second-line investigations for patients with low TSH were probably non-contributory.

Unless there is a strong suspicion of thyroid disease, thyroid function tests are not advised in hospitalized patients (16,19–21). Indeed, acute illnesses and the effects of some drugs often make the interpretation of thyroid function tests difficult. Non-thyroidal illness syndrome (NTIS), previously named euthyroid sick syndrome, refers to a syndrome that is a complex continuum of endocrine disorders both peripheral and central, unrelated to thyroid dysfunction (22). NTIS was initially described in critically ill patients in intensive care units. There is however accumulating evidence that a large proportion of acutely but not critically ill patients and patients hospitalized for acute psychiatric illnesses have various degrees of NTIS (23,24). The incidence of NTIS was indeed estimated from about 11% to 18% in non-selected hospitalized patients (25) and up to 62% in patients with severe illnesses such as cardiac, stroke or other acute illnesses like pneumonia. Its frequency increases with age (26). It would affect about 62% to 65% of elderly patients hospitalized for acute illness (27,28).

Disturbances in thyroid function tests depend on the severity and the disease phase (i.e. acute or chronic) (22). During the course of the illness, several patterns of abnormalities may appear. The association of normal to moderately decreased TSH values, normal FT4 and low FT3 values is considered the most common abnormality (29). In our study, this association was observed in 16% of patients. The association of low TSH and low FT4 values, which was observed in 20 patients, is usually seen when the severity of the illness increases or when it enters a chronic phase (30). The incidence of low FT3 and low FT4 concentrations in NTIS varies among studies. The results of FT3 and FT4 assays in patients with NTIS are indeed dependent upon the method (31). Disturbances in thyroid function tests are reversible in most cases. Transient elevations in TSH may occur during recovery from non-thyroid diseases (22). The majority of patients recover a normal thyroid hormone profile a few days to a few months after their recovery (29). We noticed in this study that 44% of the 341 patients whose abnormal TSH concentration was checked recovered normal TSH concentration in a few days.

In the elderly, however, the French Society of Endocrinology recommends systematically checking low or elevated TSH values (16). The inter-assay interval and the requested tests nevertheless depend on clinical situation, initial TSH values and cardiovascular context. The European Thyroid Association recommends waiting two to three months before checking for elevated TSH levels in asymptomatic patients (4). After confirmation of non-transient increases in TSH concentration in elderly patients, unlike in younger patients, no additional examination is recommended (16). In practice, the results of FT4 assays do not modify the management of these patients. In the event of a strong suspicion of thyrotoxicosis, or in cases of suppressed TSH, the TSH control must be rapidly carried out by combining it with an FT4 assay and, if necessary, an FT3 assay. In other cases, and especially if TSH is moderately decreased, TSH monitoring alone is recommended a few days to a few weeks after resolution of the acute underlying problem. In our hospital, when FT4 and FT3 were not requested as first-line tests, additional investigations and repeat tests were frequently and immediately performed. The median inter-assay interval was two days. In 75% of cases, additional investigations occurred within one to five days. These data lead us to think that most additional investigations were carried out without regard to the TSH concentration level and the clinical context.

In conclusion, many of our hospital practitioners do not follow the guidelines in their usual medical practice. By comparing their medical practices with the French recommendations (1,2), we estimated that more than half of the thyroid function tests were ordered unnecessarily. We included in this estimate: the systematic TSH assays (about 40% of TSH tests), the redundant explorations (429 prescriptions), the useless FT4 tests when TSH was normal (55% of the 1,868 FT4 tests) and the often unnecessary FT3 tests (most of the 1,144 FT3 tests). This estimate did not take into account the numerous tests that were difficult to interpret because of probable NTIS. Quantifying the cost of over-prescription in hospital environments is complex because it is necessary to consider not only the costs of reagents but also the additional costs in human and technical resources. Even if it cannot be easily quantified, the financial impact of inappropriate testing is probably not negligible. Reducing the number of unnecessary tests appears to be a necessity. In addition, limiting the number of unnecessary free thyroid hormone assays could also reduce the number of discordant results which lead to additional investigations, without benefit to the patient or the need for specialist advice or consultation.

## 6. References

1. Ertel-Pau V, Lindecker-Cournil V, Schramm S. Rapport HAS Pertinence des soins-Hypothyroïdie. 2019 mars. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/rapport\\_pertinence\\_hypothyroidie\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/rapport_pertinence_hypothyroidie_vf.pdf)
2. MLIKA-CABANNE N, DUROCHER A. Rapport ANAES - Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte. 2000 févr. [https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/hyperthy\\_rap.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/hyperthy_rap.pdf)
3. SFE, HAS. Recommandations professionnelles. Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. 2007. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/hypothyroidies\\_frustes\\_-\\_recommandations\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/hypothyroidies_frustes_-_recommandations_vf.pdf)
4. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013;2(4):215-28.
5. Persani L, Brabant G, Dattani M, Bonomi M, Feldt-Rasmussen U, Fliers E, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(5):225-37.
6. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2015;4(3):149-63.
7. CNAM. Les actes de biologie médicale : analyse des dépenses en 2008 et 2009. 2010 déc. [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Points\\_de\\_repere\\_n\\_\\_33-1.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n__33-1.pdf)
8. Kluesner JK, Beckman DJ, Tate JM, Beauvais AA, Kravchenko MI, Wardian JL, et al. Analysis of current thyroid function test ordering practices. *J Eval Clin Pract*. avr 2018;24(2):347-52.
9. Werhun A, Hamilton W. Thyroid function testing in primary care: overused and under-evidenced? A study examining which clinical features correspond to an abnormal thyroid function result. *Fam Pract*. 1 avr 2015;32(2):187-91.
10. Valeix P, Dos Santos C, Castetbon K, Bertrais S, Cousty C, Hercberg S. Statut thyroïdien et fréquences des dysthyroïdies chez les adultes inclus dans l'étude SU.VI.MAX en 1994-1995. *Ann Endocrinol*. déc 2004;65(6):477-86.
11. Estaquio C, Valeix P, Leenhardt L, Modigliani E, Boutron-Ruault M-C, Chérié-Challine L, et al. Maladies thyroïdiennes dans la cohorte SU.VI.MAX : estimation de leur incidence, 1994-2002. *BEH*. nov 2009;(41):445-8.
12. Kasonga F, Cassinari K, Brunel V, Fraissinet F, Ziegler F. The suitable prescription of the thyroid blood test in the diagnosis of dysthyroidism: a retrospective study in Rouen University Hospital. *Ann Biol Clin (Paris)*. juill 2018;76(4):421-8.
13. Kluesner JK, Beckman DJ, Tate JM, Beauvais AA, Kravchenko MI, Wardian JL, et al. Analysis of current thyroid function test ordering practices. *J Eval Clin Pract*. avr 2018;24(2):347-52.
14. Schneider C, Feller M, Bauer DC, Collet T-H, da Costa BR, Auer R, et al. Initial evaluation of thyroid dysfunction - Are simultaneous TSH and fT4 tests necessary? Shimomura T, éditeur. *PLOS ONE*. 30 avr 2018;13(4):e0196631.

15. CNAM. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance Maladie pour 2021. p. 83-7. [https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2020-07\\_rapport-propositions-pour-2021\\_assurance-maladie.pdf](https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2020-07_rapport-propositions-pour-2021_assurance-maladie.pdf)
16. Goichot B, Raverot V, Klein M, Vija Racaru L, Abeillon-Du Payrat J, Lairez O, et al. Management of thyroid dysfunctions in the elderly. French Endocrine Society consensus statement 2019. Long version. *Ann Endocrinol.* juin 2020;81(2-3):89-100.
17. NICE guidance - Thyroid disease: assessment and management. 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng145/chapter/Recommendations#investigating-suspected-thyroid-dysfunction-or-thyroid-enlargement>
18. Kobeh D, Janin H, Regueme SC, Bourdel-Marchasson I. Faut-il faire un dosage systématique de la TSH à l'admission en court séjour gériatrique ? *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* avr 2018;18(104):95-101.
19. Garber J, Cobin R, Gharib H, Hennessey J, Klein I, Mechanick J, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* nov 2012;18(6):988-1028.
20. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol.* oct 2015;3(10):816-25.
21. Baskin HJack, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Endocr Pract.* nov 2002;8(6):457-69.
22. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol.* avr 2010;205(1):1-13.
23. Premachandra BN, Kabir MA, Williams IK. Low T3 syndrome in psychiatric depression. *J Endocrinol Invest.* juin 2006;29(6):568-72.
24. Sabeen S, Chou C, Holroyd S. Abnormal thyroid stimulating hormone (TSH) in psychiatric long-term care patients. *Arch Gerontol Geriatr.* août 2010;51(1):6-8.
25. Tognini S, Marchini F, Dardano A, Polini A, Ferdeghini M, Castiglioni M, et al. Non-thyroidal illness syndrome and short-term survival in a hospitalised older population. *Age Ageing.* janv 2010;39(1):46-50.
26. Sehgal V, Jit Singh Bajwa S, Sehgal R, Bajaj A. Clinical Conundrums in Management of Hypothyroidism in Critically Ill Geriatric Patients. *Int J Endocrinol Metab.* 5 janv 2014 ;12(1). <https://sites.kowsarpub.com/ijem/articles/17654.html>
27. Iglesias P, Muñoz A, Prado F, Guerrero MT, Macías MC, Ridruejo E, et al. Alterations in thyroid function tests in aged hospitalized patients: prevalence, aetiology and clinical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* juin 2009;70(6):961-7.
28. Simons RJ, Simon JM, Demers LM, Santen RJ. Thyroid dysfunction in elderly hospitalized patients. Effect of age and severity of illness. *Arch Intern Med.* juin 1990;150(6):1249-53.
29. Pantalone KM, Nasr C. Approach to a low TSH level: Patience is a virtue. *Cleve Clin J Med.* nov 2010;77(11):803-11.

30. Plikat K, Langgartner J, Buettner R, Bollheimer LC, Woenckhaus U, Schölmerich J, et al. Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. *Metabolism*. févr 2007;56(2):239-44.
31. DeGroot LJ. The Non-Thyroidal Illness Syndrome. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., éditeurs. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285570/>

## Conclusion

Les bilans biologiques thyroïdiens représentent un poste de dépenses important pour l'assurance maladie qui rembourse une part des actes externes réalisés par les établissements publics de santé et par les laboratoires privés. Malgré la mise en place par l'HAS, de recommandations concernant les stratégies de diagnostic et de surveillance des dysthyroïdies, les sur-prescriptions en matière d'exploration biologique fonctionnelle de la thyroïde semblent être une réalité en ville comme à l'hôpital (4). Même si l'évaluation de la pertinence des prescriptions fait partie intégrante des missions du biologiste médical, le laboratoire qui travaille en flux continu pour les actes de grande routine ne peut analyser la cohérence de toutes les prescriptions. Nous avons cependant souhaité avoir un aperçu de la fréquence, dans notre établissement, des prescriptions de bilans thyroïdiens et de leur pertinence globale.

Notre étude rétrospective, réalisée au CHU d'Angers, nous a permis d'observer dans la majorité des cas le respect d'une partie des recommandations avec la prescription en première intention d'une TSH isolée. Cependant les bilans prescrits sans stratégie et « en bloc » en associant systématiquement la TSH et la T4L voire la T3L sont encore trop nombreux. De plus, bien que l'exploration de la fonction thyroïdienne n'est généralement pas appropriée au cours d'une hospitalisation notamment si le patient est hospitalisé pour une pathologie aiguë ou sévère, plus d'un patient hospitalisé sur dix dans notre étude a bénéficié d'un bilan thyroïdien au décours de son hospitalisation. L'analyse de la pertinence des prescriptions, nous a permis de mettre en évidence la pratique d'un dépistage systématique dans certains services cliniques, notamment chez les patients les plus âgés. La recommandation de dosage systématique de TSH chez la personne âgée, souhaitée par le Conseil National de Gériatrie, n'a cependant été retenue ni par l'HAS ni par la Société Française d'Endocrinologie dans ses récentes recommandations (2,18). Enfin, notre étude a également mis en évidence une part non négligeable de prescriptions « redondantes », au cours d'une même hospitalisation. Les prescriptions inadaptées ou inutiles peuvent avoir des conséquences d'une part sur la qualité de la prise en charge des patients et d'autre part sur la saturation des plateaux techniques de biologie.

L'Académie Nationale de Médecine dans son rapport de 2013 relatif à la pertinence des stratégies médicales en évoquant « les examens complémentaires formulés en bloc », « les prescriptions dites floues dans le style « bilan thyroïdien » » et « les répétitions inutiles d'analyses » parle de « microdérives du quotidien qui produisent les macrodéficits » (63). Devant plus de 4 000 dosages de TSH et plus de 2 000 dosages d'hormones thyroïdiennes inutiles ou non contributifs, réalisés en un an selon notre estimation, la juste prescription apparaît comme un enjeu majeur dans un contexte économique contraint.

Quelques publications rapportent la mise en place d'outils destinés à améliorer les pratiques en matière de prescription de bilans thyroïdiens. Parmi ces outils sont cités entre autres : un renforcement du dialogue clinico-biologique par différents moyens (réunion, distribution de plaquettes aide-mémoire), la mise en place d'outils d'aide à la prescription sur des supports papier ou par le biais d'une prescription connectée, ou encore la mise en place d'une gestion informatisée pour le traitement ou non des demandes (64-67). L'efficacité de la réalisation sous conditions des hormones thyroïdiennes au moyen d'un algorithme décisionnel, via le système informatique du laboratoire, a été rapportée (64,66). Dans ces laboratoires, le dosage de T4L est conditionné

au résultat de TSH et celui de T3L est réalisé sur justification clinique. Bien qu'efficace, cette prescription séquentielle nécessite un consensus au sein de l'établissement et peut être difficile à mettre en place d'un point de vue organisationnel et technique.

La prescription électronique est souvent citée comme étant une aide à la régulation des prescriptions (68). C'est probablement le cas si et seulement si un paramétrage approprié permet de limiter la redondance et la prescription d'examens réalisés en bloc. Or dans notre cas le système n'a pas été configuré avec un objectif de maîtrise des prescriptions. Dans un contexte contraint sur le plan économique et exigeant en termes de qualité des soins, il nous appartient de nous interroger collectivement sur les outils qu'il serait nécessaire de mettre en place pour assurer une plus juste prescription. Il serait souhaitable, selon nous, qu'il y ait, d'une part, une volonté institutionnelle de maîtrise des examens biologiques, et, d'autre part, une réelle instance de pilotage de la stratégie de la juste prescription au sein de notre établissement.

# Bibliographie

**Cette partie bibliographique ne concerne que les références citées en introduction et en conclusion, les références de l'article sont répertoriées à la suite de celui-ci.**

1. Fragu P. Le regard de l'histoire des sciences sur la glande thyroïde (1800-1960). Ann Endocrinol (Paris). 60(1).
2. Ertel-Pau V, Lindecker-Cournil V, Schramm S. Rapport HAS Pertinence des soins-Hypothyroïdie [Internet]. 2019. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/rapport\\_pertinence\\_hypothyroidie\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/rapport_pertinence_hypothyroidie_vf.pdf)
3. MLIKA-CABANNE N, DUROCHER A. Rapport ANAES - Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte. [Internet]. 2000. Disponible sur: [https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/hyperthy\\_rap.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/hyperthy_rap.pdf)
4. CNAM. Les actes de biologie médicale: analyse des dépenses en 2008 et 2009 [Internet]. 2010. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Points\\_de\\_repere\\_n\\_\\_33-1.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n__33-1.pdf)
5. Cours des comptes - Communication à la commission des affaires sociales du sénat - Biologie médicale [Internet]. 2013 juill p. 126. Disponible sur: [https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/rapport\\_biologie\\_medicale.pdf](https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/rapport_biologie_medicale.pdf)
6. Perrin A, Boutten A, Franck P, Giannoli Jm, Vassault A. Interpretative analysis of ISO 15189 standard: Post-examination phase aspects. Ann Biol Clin (Paris). févr 2012;70(1):127-36.
7. NF EN ISO 15189 - Laboratoires de biologie médicale - Exigences concernant la qualité et la compétence. Afnor; 2012.
8. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, MacKenzie F, Beckett GJ, Wilkinson E. Interlaboratory/intermethod differences in functional sensitivity of immunometric assays of thyrotropin (TSH) and impact on reliability of measurement of subnormal concentrations of TSH. Clin Chem. mars 1995;41(3):367-74.
9. Item 246 - Hyperthyroïdie [Internet]. SFE. Disponible sur: <http://sfendocrino.org/article/398/item-246-ndash-hyperthyroidie>
10. Henny J. Etablissement et validation des intervalles de référence au laboratoire de biologie médicale. Ann Biol Clin. 2011;(69):229-37.
11. Schlienger J, Sapin R. Difficultés d'interprétation du bilan thyroïdien. Conditions physiopathologiques particulières. Immuno-Anal Biol Spéc. janv 1999;14(1):47-51.
12. Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. Thyroid. janv 2003;13(1):3-3.
13. Schlienger J-L, Sapin R, Vinzio S, Luca F, Goichot B. Qu'est-ce qu'un taux de TSH élevé? Immuno-Anal Biol Spéc. juin 2007;22(3):160-6.
14. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow Individual Variations in Serum T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> in Normal Subjects: A Clue to the Understanding of Subclinical Thyroid Disease. J Clin Endocrinol Metab. mars 2002;87(3):1068-72.

15. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013;2(4):215-28.
16. Favresse J, Burlacu M-C, Maiter D, Gruson D. Interferences With Thyroid Function Immunoassays: Clinical Implications and Detection Algorithm. *Endocr Rev*. 1 oct 2018;39(5):830-50.
17. Nomenclature des Actes de Biologie Médicale [Internet]. Disponible sur: [http://www.codage.ext.cnamts.fr/f\\_mediam/fo/nabm/DOC.pdf](http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/fo/nabm/DOC.pdf)
18. Goichot B, Raverot V, Klein M, Vija Racaru L, Abeillon-Du Payrat J, Lairez O, et al. Management of thyroid dysfunctions in the elderly. French Endocrine Society consensus statement 2019. Long version. *Ann Endocrinol*. juin 2020;81(2-3):89-100.
19. Item 248 - Hypothyroïdie [Internet]. SFE. Disponible sur: <http://www.s fendocrino.org/article/399/item-248-ndash-hypothyroidie>
20. SFE, HAS. Recommandations professionnelles. Hypothyroïdies frustes chez l'adulte: diagnostic et prise en charge. [Internet]. 2007. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/hypothyroidies\\_frustes\\_-\\_recommandations\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/hypothyroidies_frustes_-_recommandations_vf.pdf)
21. Garber J, Cobin R, Gharib H, Hennessey J, Klein I, Mechanick J, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. nov 2012;18(6):988-1028.
22. Huber G, Staub J-J, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective Study of the Spontaneous Course of Subclinical Hypothyroidism: Prognostic Value of Thyrotropin, Thyroid Reserve, and Thyroid Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juill 2002;87(7):3221-6.
23. Rodondi N, den Elzen WPJ, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. *JAMA*. 22 sept 2010;304(12):1365.
24. Gencer B, Collet T-H, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Heart Failure Events: An Individual Participant Data Analysis From 6 Prospective Cohorts. *Circulation*. 28 août 2012;126(9):1040-9.
25. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 29 juin 2017;376(26):2534-44.
26. Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, de Montmollin M, Aujesky D, et al. Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2 oct 2018;320(13):1349.
27. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The Incidence and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Europe: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 mars 2014;99(3):923-31.
28. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical Thyroid DiseaseScientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management. *JAMA*. 14 janv 2004;291(2):228-38.
29. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol*. janv 2005;152(1):1-9.
30. Biondi B. Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction on the Heart. *Ann Intern Med*. 3 déc 2002;137(11):904.

31. Bjergved L, Jørgensen T, Perrild H, Carlé A, Cerqueira C, Krejbjerg A, et al. Predictors of Change in Serum TSH after Iodine Fortification: An 11-Year Follow-Up to the DanThyr Study. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2012;97(11):4022-9.
32. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, Beilby JP, Lim EM, et al. Age-Related Changes in Thyroid Function: A Longitudinal Study of a Community-Based Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2012;97(5):1554-62.
33. van den Beld AW, Kaufman J-M, Zillikens MC, Lamberts SWJ, Egan JM, van der Lely AJ. The physiology of endocrine systems with ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol.* août 2018;6(8):647-58.
34. Chaker L, Korevaar TIM, Medici M, Uitterlinden AG, Hofman A, Dehghan A, et al. Thyroid Function Characteristics and Determinants: The Rotterdam Study. *Thyroid.* sept 2016;26(9):1195-204.
35. Strich D, Karavani G, Edri S, Gillis D. TSH enhancement of FT4 to FT3 conversion is age dependent. *Eur J Endocrinol.* juill 2016;175(1):49-54.
36. Waring AC, Harrison S, Samuels MH, Ensrud KE, LeBlanc ES, Hoffman AR, et al. Thyroid Function and Mortality in Older Men: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2012;97(3):862-70.
37. Hegedüs L, Perrild H, Poulsen LR, Andersen JR, Holm B, Schnohr P, et al. The Determination of Thyroid Volume by Ultrasound and Its Relationship to Body Weight, Age, and Sex in Normal Subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 1983;56(2):260-3.
38. Hintze G, Windeler J, Baumert J, Stein H, Köbberling J. Thyroid volume and goitre prevalence in the elderly as determined by ultrasound and their relationships to laboratory indices. *Acta Endocrinol (Copenh).* janv 1991;124(1):12-8.
39. Higgins K. Thyroid Disorders in the Elderly. *Clin Geriatr Med.* mai 2018;34(2):259-77.
40. Doucet J, Trivalle Ch, Chassagne Ph, Perol M-B, Vuillermet P, Manchon N-D, et al. Does Age Play a Role in Clinical Presentation of Hypothyroidism? *J Am Geriatr Soc.* sept 1994;42(9):984-6.
41. Yamato M, Wada K, Fujimoto M, Hosomi K, Hayashi T, Oita A, et al. Association between N-desethylamiodarone/amiodarone ratio and amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* mars 2017;73(3):289-96.
42. Leenhardt L. Suivi de la TSH et amiodarone. Disponible sur: <https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2010/12/09.pdf>
43. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The Effects of Amiodarone on the Thyroid. *Endocr Rev.* 1 avr 2001;22(2):240-54.
44. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2018;7(2):55-66.
45. Kinoshita S, Hosomi K, Yokoyama S, Takada M. Time-to-onset analysis of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *J Clin Pharm Ther.* févr 2020;45(1):65-71.
46. Zych J, Guerriaud M, Michiels Y. Amiodarone et dysthyroïdie. *Actual Pharm.* déc 2019;58(591):46-8.
47. Burch HB. Drug Effects on the Thyroid. Ingelfinger JR, éditeur. *N Engl J Med.* 2019;381(8):749-61.
48. HAS. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées [Internet]. 2016. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/suivi\\_orientation\\_femmes\\_enceintes\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/suivi_orientation_femmes_enceintes_synthese.pdf)

49. Mestman JH. Hyperthyroidism in Pregnancy: Clin Obstet Gynecol. mars 1997;40(1):45-64.
50. Borson-Chazot F, Caron P. Thyroïde et grossesse. MCEd [Internet]. janv 2017;(86). Disponible sur: [https://www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2017/jndes\\_2017\\_borson.pdf](https://www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2017/jndes_2017_borson.pdf)
51. d'Herbomez M, Forzy G, Sapin R, Houze de l'Aulnoit D, Lepers S, Caron P. Valeurs de référence des hormones thyroïdiennes maternelles (thyrotropine et T4 libre) aux 2e et 3e trimestres de grossesse : impact des méthodologies de FT4. Ann Endocrinol (Paris). oct 2005;66(5):504.
52. Glinoe D. The Regulation of Thyroid Function in Pregnancy: Pathways of Endocrine Adaptation from Physiology to Pathology. Endocr Rev. juin 1997;18(3):404-33.
53. Mandel SJ, Spencer CA, Hollowell JG. Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. janv 2005;15(1):44-53.
54. Liu H, Shan Z, Li C, Mao J, Xie X, Wang W, et al. Maternal Subclinical Hypothyroidism, Thyroid Autoimmunity, and the Risk of Miscarriage: A Prospective Cohort Study. Thyroid. nov 2014;24(11):1642-9.
55. Negro R, Schwartz A, Stagnaro-Green A. Impact of Levothyroxine in Miscarriage and Preterm Delivery Rates in First Trimester Thyroid Antibody-Positive Women With TSH Less Than 2.5 mIU/L. J Clin Endocrinol Metab. 1 oct 2016;101(10):3685-90.
56. Korevaar TIM, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VWV, de Rijke YB, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. janv 2016;4(1):35-43.
57. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal Thyroid Deficiency during Pregnancy and Subsequent Neuropsychological Development of the Child. N Engl J Med. 19 août 1999;341(8):549-55.
58. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. Eur Thyroid J. 2014;3(2):76-94.
59. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. oct 2016;26(10):1343-421.
60. Economidou F, Douka E, Tzanela M, Nanas S, Kotanidou A. Thyroid function during critical illness. HORMONES. 15 avr 2011;10(2):117-24.
61. DeGroot LJ. The Non-Thyroidal Illness Syndrome. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., éditeurs. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285570/>
62. Langouche L, Jacobs A, Van den Berghe G. Nonthyroidal Illness Syndrome Across the Ages. J Endocr Soc. 1 déc 2019;3(12):2313-25.
63. Fliers E, Guldenaar SE, Wiersinga WM, Swaab DF. Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(12):4032-6.
64. Plikat K, Langgartner J, Buettner R, Bollheimer LC, Woenckhaus U, Schölmerich J, et al. Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. Metabolism. févr 2007;56(2):239-44.

65. Mornex R. Académie Nationale de médecine - Améliorer la pertinence des stratégies médicales [Internet]. 2013 p. 13-4. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2013/07/2-Rapport-Pertinence-des-strat%C3%A9gies-m%C3%A9dicales-27-mars1.pdf>
65. Gilmour JA, Weisman A, Orlov S, Goldberg RJ, Goldberg A, Baranek H, et al. Promoting resource stewardship: Reducing inappropriate free thyroid hormone testing. *J Eval Clin Pract.* juin 2017;23(3):670-5.
66. Notas G, Kampa M, Malliaraki N, Petrodaskalaki M, Papavasileiou S, Castanas E. Implementation of thyroid function tests algorithms by clinical laboratories: A four-year experience of good clinical and diagnostic practice in a tertiary hospital in Greece. *Eur J Intern Med.* août 2018;54:81-6.
67. Saillour-Glénisson F, Michel P, Daucourt V. Évaluation médico-économique de la mise en œuvre de recommandations de prescription des examens biologiques explorant la fonction thyroïdienne. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique.* 2005.
68. Zaepfel S, Fontaine M, Agi D, Pecquet M. Establishment of indicators to improve clinical analysis prescribing patterns. *Ann Biol Clin (Paris).* sept 2017;75(5):549-55.
70. Soulard J. La pertinence des actes de biologie au CH de Valence: Quels outils pour favoriser la juste prescription? [Internet]. 2014 déc p. 44-7. Disponible sur: <http://documentation.ehesp.fr/memoires/2014/edh/soulard.pdf>

# Table des figures

## 1. Figures de l'introduction

Figure 1. Représentation schématique de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien.....	13
Figure 2. Représentation des principaux types d'interférences pouvant être observés lors du dosage de la TSH (a) ou des hormones thyroïdiennes libre (b), d'après <i>Favresse et al</i> (16). ....	16
Figure 3. Stratégie diagnostic d'une hypothyroïdie selon les recommandations de l'HAS (2). ....	20
Figure 4. Stratégie diagnostique d'une hyperthyroïdie selon les recommandations de l'HAS (3). ....	23
Figure 5. Variations de la TSH en fonction de l'hCG durant la grossesse (semaines de gestation en abscisse), d'après <i>Glinoe</i> (52). ....	29
Figure 6. Modifications quantitatives des hormones thyroïdiennes durant la grossesse (en pourcentage par rapport aux valeurs de référence, en ordonnée), selon le terme (semaines de gestation, en abscisse), d'après <i>Mandel et al</i> (53). ....	29
Figure 7. Métabolisme de la thyroxine lors du syndrome de basse T3. L'inhibition de la 5' désiodase diminue la conversion de la T4 en T3, et diminue le métabolisme de la reverse T3, d'après <i>Economidou et al</i> (60). ....	32
Figure 8. Illustration de la réponse de la TSH à une pathologie aiguë. Représentation de profils de concentrations sérique de TSH nocturne d'un volontaire sain (healthy) et de deux patients ayant une pathologie en phase aiguë (acute phase) ou chronique (chronic phase) d'après <i>Langouche et al</i> (62). ....	33

## 2. Figures de l'article

Fig. 1. Distribution by sex and age of the selected population compared to that of the reference population.....	37
Fig. 2. Combinations of first-line tests and TSH results. ....	40

## Table des tableaux

<b>Table 1. Prescribing rate of thyroid function tests by age group. ....</b>	<b>37</b>
<b>Table 2. Detailed analysis of one week: clinical justifications of ordered tests and TSH values. ....</b>	<b>38</b>
<b>Table 3. Top ten departments with the highest prescribing rate of thyroid function tests: prescription analysis and percentage of normal TSH. ....</b>	<b>39</b>
<b>Table 4. Free thyroid hormones values (ordered in first or second line) in case of normal, low and elevated TSH according to thresholds of the Laboratory TSH, FT4 and FT3 reference intervals. ....</b>	<b>41</b>



**Revue des prescriptions de bilans thyroïdiens au CHU d'Angers chez des patients hospitalisés : respect des recommandations et pertinence.**

RÉSUMÉ

Seule le dosage de la TSH est utile dans la plupart des cas, pour l'évaluation initiale de la fonction thyroïdienne ou pour le suivi des patients sous lévothyroxine. Dans le premier cas, son dosage n'est recommandé, par la Haute Autorité de Santé (HAS) que pour les patients symptomatiques ou pour ceux présentant un risque de dysfonctionnement thyroïdien. Afin d'évaluer le nombre de prescriptions inappropriées, nous avons étudié rétrospectivement 11 118 bilans biologiques thyroïdiens (TSH, T4L et T3L), réalisés sur un an, pour des adultes hospitalisés dans des unités de court séjour, au CHU d'Angers, en dehors des services d'Endocrinologie. L'âge moyen des patients était de 70,7 ans. La TSH a été prescrite seule dans 83 % des cas. Cependant, nous avons observé une tendance à la sur-prescription et notamment chez les patients les plus âgés. Le dépistage systématique chez les personnes âgées qui n'est pas préconisé par l'HAS, reste cependant très discuté et réalisé en pratique. Au total, plus d'1 patient hospitalisé sur 10 a bénéficié d'un ou plusieurs bilans thyroïdiens. A partir des données d'un échantillon de 257 prescriptions, nous avons estimé à 40% la part de bilans sans indication clinique, prescrits sur un an. Ainsi, en incluant les prescriptions de TSH systématiques, les explorations redondantes, les demandes de dosage de T4L en présence d'une TSH normale et les nombreuses demandes de T3L inutiles nous avons estimé que plus de la moitié des tests thyroïdiens prescrits étaient inutiles ou non contributifs pour les patients.

**Mots-clés : bilan thyroïdien, recommandations, sur-prescription, pertinence clinique**

**Review of prescription in the Angers University Hospital in adult hospitalized patients : compliance with recommendations and relevance of prescriptions.**

ABSTRACT

In most cases, only the TSH assay, is useful for initially evaluating thyroid function or for monitoring patients with levothyroxine treatment. In the first case, the HAS only recommends tests for symptomatic patients or for subjects at risk for thyroid dysfunction. In order to assess the amount of inappropriate prescribing, we retrospectively evaluated 11,118 prescriptions for thyroid function tests (TSH, FT4 and FT3). The prescriptions were realized over one year, for hospitalized adults in short-stay units (excluding the endocrinology department), at the university hospital of Angers. The mean age of patients was 70.7 years. TSH has been prescribed alone in 83 % of cases. However we observed an over-prescription tendency particularly for the oldest patients. Systematic screening for thyroid disease in the elderly population remains much debated, and realized in practice, despite the HAS not recommending it. A total number of 1 in 10 hospitalized patients had prescriptions for thyroid function tests. Using data from a sample of 257 prescriptions, we estimated the proportion of tests without clinical indications prescribed over one year at 40%. Therefore, we have estimated that more than half of the thyroid function tests were not useful for patients. We included in this estimate: the systematic TSH assays, the redundant explorations, the useless FT4 tests when TSH was normal and the often unnecessary FT3 tests.

**Keywords : thyroid assessment, recommendations, over-prescription, clinical relevance**