

2024-2025

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Qualification en Endocrinologie, diabétologie et nutrition**

**Evolution du bilan  
thyroïdien chez les sujets  
âgés et leur pronostic**

**MARGUERETTAZ Sidonie**

Née le 04 juillet 1995 à ANNECY (74)

Sous la direction de Mme BRIET Claire

Membres du jury

Pr RODIEN Patrice | Président

Dr BRIET Claire | Directeur

Pr ANNWEILER Cédric | Membre

Dr MOAL Valérie | Membre

Soutenue publiquement le :  
30 janvier 2025





## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Sidonie MARGUERETTAZ  
déclare être pleinement conscient(e) 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.

signé par l'étudiant(e) le **12/12/2024**

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu (e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé(e) si j'y manque ».*

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

---

**Doyen de la Faculté** : Pr Cédric ANNWEILER

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie** : Pr  
Sébastien FAURE

**Directeur du département de médecine** : Pr Vincent DUBEE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine

DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILLET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOUREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie

PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
<b><u>MAÎTRES DE CONFÉRENCES</u></b>		
AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie

BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan- Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFJESSICA	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine



POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
<b>PLP</b>		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

# REMERCIEMENTS

Je remercie tout particulièrement ma directrice de thèse, Madame Claire BRIET, pour sa disponibilité, ses conseils avisés et son soutien tout au long de ce projet.

Je souhaite également remercier mon président de thèse, Monsieur Patrice RODIEN.

Je remercie sincèrement Monsieur Cédric ANNWEILER et Madame Valérie MOAL d'avoir accepté d'être présent dans mon jury de thèse.

A toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

Aux services d'endocrinologie adulte et pédiatrique du CHU d'Angers, de néphrologie du CH du Mans, d'endocrinologie du CHU de Rennes.

A mes co internes,

A mes parents, à ma sœur,

A mon amoureux,

A mes proches,



# PLAN

## INTRODUCTION

### 1. Particularités structurales et fonctionnelles de la glande thyroïde chez le sujet âgé

- 1.1. Modifications anatomiques et histologiques
- 1.2. Modifications physiologiques

### 2. Hypothyroïdie du sujet âgé

- 2.1. Etiologies
- 2.2. Clinique
- 2.3. Diagnostic biologique
- 2.4. Substitution de l'hypothyroïdie périphérique et centrale

## OBJECTIF DE NOTRE TRAVAIL

## MÉTHODES

## RÉSULTATS

### 4. Description de la population GERIATHYR\_2023

### 5. Evolution de la TSH, T4L, T3L avec l'âge dans le groupe HDJ

- 5.1. Répartition de la TSH, T4L, T3L par dizaine d'âge
- 5.2. Rapports TSH/T4L, TSH/T3L, TSH/(T4L/T3L) analysés en fonction de l'âge
- 5.3. Variation de la TSH, T4L, T3L en fonction du nombre de problèmes aigus

### 6. Etat général, aptitudes fonctionnelles et mortalité en fonction des hormones thyroïdiennes dans les groupes HDJ et Hospitalisation programmée

- 6.1. Liens entre la fonction thyroïdienne et l'état général
- 6.2. Relation entre la fonction thyroïdienne et aptitudes globales
- 6.3. Relation entre la fonction thyroïdienne et la mortalité

## DISCUSSION

### 1. Variations du bilan thyroïdien en fonction de l'âge

- 1.1. Les résultats de la TSH
- 1.2. Les résultats de T4L et T3L

### 2. Impacts pronostiques des variations de l'hormonémie thyroïdienne chez les sujets âgés

- 2.1. Etat général : fonction rénale, statuts nutritionnel et émotionnel
- 2.2. Etat fonctionnel : force de préhension et vitesse de marche
- 2.3. Espérance de vie : mortalité, délais entre le bilan thyroïdien et le décès.

### 3. Les forces et les limites de notre étude

## CONCLUSION



# EVOLUTION DU BILAN THYROÏDIEN CHEZ LES SUJETS AGES ET LEUR PRONOSTIC

L'interprétation de la TSH a fait l'objet de recommandations françaises récentes chez les sujets âgés, mais les études basées sur ces recommandations sont divergentes. De plus, il existe peu de données sur les niveaux de T3L et T4L chez les sujets âgés. L'objectif de ce travail est d'étudier les modifications de TSH T4L et T3L dans cette population, et d'en extraire des facteurs pronostics.

Notre travail est une étude observationnelle rétrospective à partir de la base de données du CHU d'Angers concernant les patients admis en HDJ hôpital de jour (HDJ) et en hospitalisation programmée de gériatrie entre le 1<sup>er</sup> février 2022 et le 31 décembre 2023. Les patients avec une pathologie thyroïdienne ou à risque d'interférence ont été exclus.

963 patients de plus de 70 ans ont été inclus, 696 en HDJ et 267 en hospitalisation programmée. Nos résultats mettent en évidence le fait que, dans la population d'HDJ, la moyenne de TSH augmente de manière significative avec l'âge tout en restant dans la norme du laboratoire, y compris le 97<sup>ème</sup> percentile. La moyenne de T4L et T3L est quant à elle globalement stable pour toutes les catégories d'âge. Quelle que soit leur catégorie d'âge, une amélioration de la vitesse de marche est observée chez les sujets qui ont les taux de T4L les plus bas et une meilleure force de préhension chez ceux qui ont des taux de T3L les plus haut. De plus, des valeurs de T3L et de TSH parmi les plus élevées sont synonymes d'une fonction rénale conservée et d'état nutritionnel préservé.

Si la TSH augmente bien avec l'âge dans notre étude, cette augmentation reste dans la norme, y compris pour la limite supérieure de la norme dans cette population de sujet âgés indemne de pathologies thyroïdiennes et de problèmes aigus. Les résultats de notre étude s'écartent donc des objectifs de TSH recommandés par l'HAS chez les sujets âgés qui suggère comme norme supérieur le chiffre de la dizaine d'âge. Les taux de T3L et T4L ne varient pas avec l'âge, mais semblent plus en rapport avec l'état général des sujets âgés.

Mots clés : **Fonction thyroïdienne, vieillissement, intervalle de référence, pronostic.**

## INTRODUCTION

Le vieillissement de la population française s'accélère, ce qui en fait un vrai enjeu de santé publique. L'OMS définit comme âgé toute personne de plus de 65 ans (1). La société française de gérontologie s'accorde sur l'âge de 75 ans, âge à partir duquel l'état de santé des sujets se dégrade de manière significative impliquant une dépendance fonctionnelle. Ainsi, d'après les dernières estimations de l'INSEE datant de 2024, une personne sur dix a plus de 75 ans soit 10,4% des Français contre 9% en 2013 (2).

### 1. Particularités structurales et fonctionnelles de la glande thyroïde chez le sujet âgé

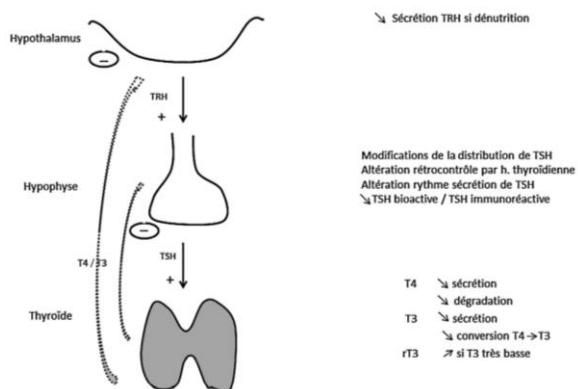
#### 1.1. Modifications anatomiques et histologiques

D'un point de vue anatomique, le volume thyroïdien reste inchangé contrairement à la nodulogénèse qui s'accroît avec l'âge (3). Histologiquement, il existe un remaniement du tissu thyroïdien chez le sujet âgé : les thyrocytes entament un processus d'involution, les micro-follicules et les infiltrats lymphoïdes se développent. Le vieillissement cellulaire thyroïdien est marqué par une augmentation de l'inflammation, l'apoptose des cellules souches limitant le renouvellement cellulaire (4); des modifications de l'épigénétique peuvent aussi être identifiées (5).

#### 1.2. Modifications physiologiques

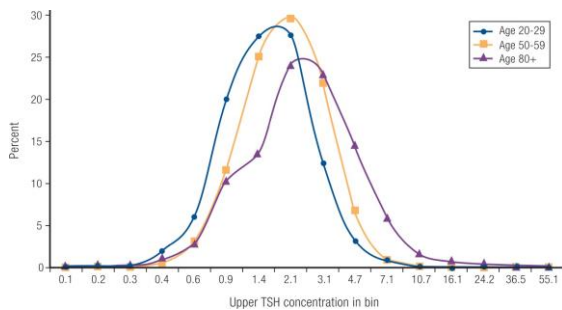
La production de la T4L diminue avec l'âge liée à une réduction des apports iodés chez les personnes âgées mais aussi à une moindre captation de la T4L par les thyrocytes. Cette baisse de génération de T4L est compensée par la diminution de sa clairance rénale. Physiologiquement, la T3L est produite par les thyrocytes (30% du stock), ou issue de la T4L par l'action des désiodases. Il existe plusieurs formes de désiodases : de type I au niveau hépatique, rénal, thyroïdien, hypophysaire participant à la production de T3L plasmatique ; de type II au sein du système nerveux central, du muscle squelettique, de l'hypophyse, du tissu adipeux brun ayant pour rôle la production intracellulaires et plasmatique de T3L ; de type III au niveau de la peau, du système nerveux central, du placenta responsable de la dégradation de la T3L (6). La conversion de la T4L en T3L s'amointrie parallèlement à la réduction de la 5' desiodase de type I chez le sujet âgé. Le transport des hormones thyroïdiennes vers les tissus cibles se maintient via l'augmentation de la TBG. De manière controversée, le seuil de rétrocontrôle hypophysaire par les hormones thyroïdiennes serait augmenté et la diminution de l'expression des récepteurs

à la TSH serait associée à une altération de la signalisation intracellulaire. Ces modifications contribueraient à une baisse de la sensibilité des thyrocytes à la TSH (Figure 1) (7).



**Figure 1 : Modifications liées à l'âge de l'axe hypothalamo hypophyso thyroïdien**

De plus, cela aurait comme conséquence un décalage de la TSH vers des valeurs plus élevées à mesure que l'âge augmente, à une relative stabilité de la T4L, ainsi qu'une diminution de la T3L avec l'âge, comme mis en évidence chez les patients inscrits sur le registre de santé national analysés au sein de la cohorte américaine NHANES (Figure 2) (8). Néanmoins, certaines études nuancent cette théorie. En effet, la TSH moyenne est passée de 1,49 à 1,81 mU/l, tandis que la T4L est restée stable, selon une étude australienne portant sur des individus sains, sans thyroidopathie ni carence iodée ni anticorps anti TPO, ayant répondu à un questionnaire dans le cadre d'une enquête de santé publique (9). Une autre étude réalisée à partir de la cohorte de Rotterdam a mis en évidence une augmentation moyenne de 4.5 pmol/l de la T4L chez des individus hollandais tout venant âgés de plus de 65 ans sans changement retrouvé sur la TSH avec l'âge (10). Enfin, aucune évolution de la TSH et de la T4L n'a été observée dans la population de la cohorte anglaise BETS âgée de plus de 65 ans après exclusion des sujets présentant un dysfonctionnement thyroïdien initial et de ceux inclus dans le bras de traitement actif (11).



**Figure 2 : Distribution de la TSH en fonction de l'âge dans la population américaine issue du NHANES**

## 2. Hypothyroïdie du sujet âgé

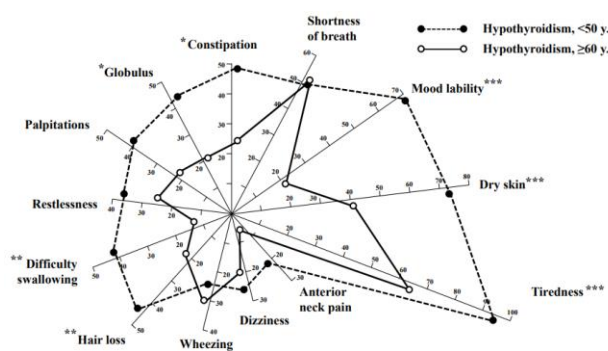
Selon la Colorado study menée dans les années 2000 aux États-Unis, 16 % des hommes de plus de 75 ans avaient une TSH supérieure à 5,1 mUI/l contre 3 % de ceux âgés de 20 ans et 21 % des femmes contre 4 % respectivement aux mêmes âges (12). En France, l'étude SU-VI-MAX publiée en 2004 retrouvait 1,9 % de la population masculine avec une TSH supérieure 5,5 mUI/l contre 3,3 % dans la population féminine (13). Ces études de cohorte ne prennent pas en compte les antécédents thyroïdiens ni l'état de santé pouvant interférer avec le bilan thyroïdien. L'hypothyroïdie centrale (ou insuffisance thyroïdienne) est plus rare avec une prévalence estimée entre un 1/20 000 et 1/80 000 avec une proportion semblant équilibrée entre les sexes (14).

### 2.1. Etiologies

La thyroïdite auto-immune représente la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie périphérique du fait d'une prévalence accrue des auto-anticorps (anti TPO et anti TG) avec l'âge, dix fois plus répandu chez la femme (15). Les autres causes d'hypothyroïdie sont surtout iatrogènes (post thyroïdectomie, post traitement radio-isotopique, induite par des médicaments notamment l'amiodarone). L'hypothyroïdie centrale quant à elle peut être expliquée par un processus intra ou supra sellaire, peut survenir dans les suites d'une chirurgie ou d'une irradiation crânienne, plus rarement être secondaire à une prise médicamenteuse (immunothérapie, mitotane), à un traumatisme crânien, à un événement vasculaire ischémique ou hémorragique (14).

## 2.2. Clinique

Chez le sujet âgé, les symptômes révélant une hypothyroïdie sont peu spécifiques et peu intenses. Ceux-ci ne reflètent souvent pas la profondeur du déficit hormonal surtout s'il est très ancien. Parmi ceux-ci, l'asthénie et la constipation sont souvent au premier plan ainsi qu'une hypothyrie, ou des troubles de la concentration. Les autres symptômes de l'hypothyroïdie peuvent être classiquement retrouvés mais avec une intensité moindre que chez les sujets plus jeunes (figure 3) (16).



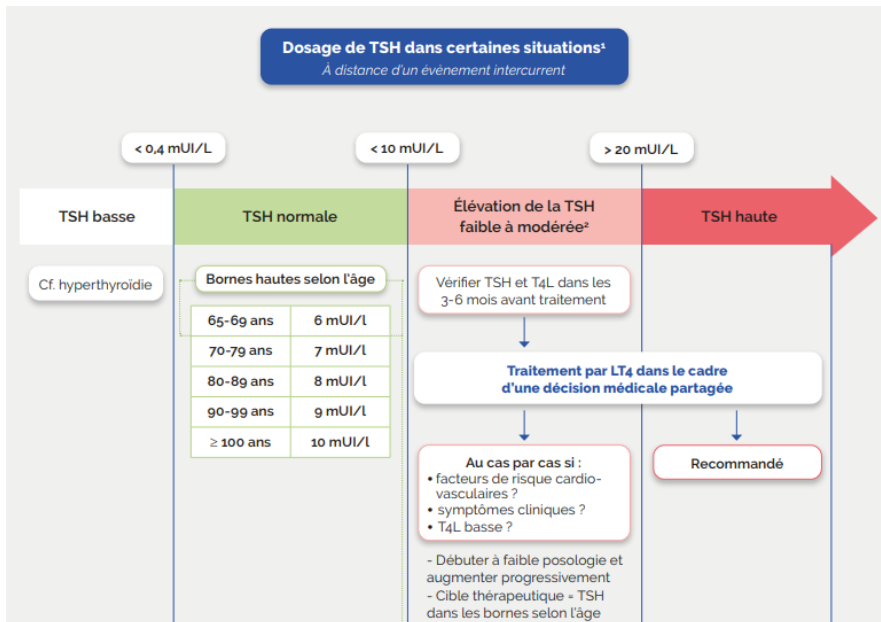
**Figure 3 : Symptômes de l'hypothyroïdie périphérique chez les patients de moins de 50 ans et de plus de 60 ans**

La présence d'un goitre homogène ou nodulaire est inconstante et dépend de l'étiologie. En cas d'hypothyroïdie centrale, des symptômes liés à l'effet de masse peuvent être associés aux signes d'hypothyroïdie : céphalées, signes de compression chiasmatique ou de déficits anté hypophysaires.

## 2.3. Diagnostic biologique

### 2.3.1. TSH

La TSH est l'examen de première intention pour rechercher une hypothyroïdie. Les recommandations de l'HAS 2023 chez l'adulte de plus de 65 ans tiennent compte de l'évolution naturelle de la TSH décrites précédemment, en particulier en introduisant des normes en fonction des dizaines de l'âge (figure 4) (17).



**Figure 4 : Recommandation HAS 2023 sur les cibles de TSH pour le diagnostic de l'hypothyroïdie chez les plus de 65 ans**

Si la TSH est élevée, un dosage de T4L a peu d'intérêt pour connaître la profondeur de l'hypothyroïdie car la TSH est corrélée à la T4L. En revanche, le dosage de T4L est recommandé afin de ne pas méconnaître des cas exceptionnels de TSH faussement élevée (macroTSH, interférence avec des anticorps hétérophiles) ou une hypothyroïdie centrale.

### 2.3.2. T3L et T4L

Les hormones thyroïdiennes (T3L et T4L) sont corrélées à l'élévation de la TSH. Une T4L dans la norme en présence d'une TSH dans la norme supérieure ou discrètement augmentée (TSH entre 4 et 10 mUI/l) signe une hypothyroïdie fruste. A l'inverse, une T4L basse en regard d'une TSH inadaptée (normale ou basse) témoigne d'une hypothyroïdie centrale. Le dosage de la T3L représente un intérêt limité en pratique clinique dans l'hypothyroïdie.

## 2.4. Substitution de l'hypothyroïdie périphérique et centrale

Le traitement de l'hypothyroïdie chez le sujet âgé, qu'elle soit centrale ou périphérique, consiste en l'administration de L-Thyroxine. La bi thérapie associant la T4L et la T3L n'a pas fait ses preuves. Dans le cas d'une hypothyroïdie périphérique, la substitution a pour objectif de ramener la TSH dans la norme du laboratoire pour la classe d'âge (18). Les sujets âgés

ont généralement des besoins diminués en T4L même en présence d'une absorption réduite. En effet, la posologie moyenne de L-Thyroxine dans le cadre d'une hypothyroïdie périphérique après 65 ans est de 1,86 µg/kg/jour versus 2,06 µg/kg/jour dans la population plus jeune\_(14). En ce qui concerne la supplémentation de l'hypothyroïdie centrale, la posologie de L-Thyroxine recommandée est de 1 à 1.2 µg/kg/jour selon la profondeur de l'insuffisance chez les plus de 60 ans selon les recommandations de l'European Thyroid Association. Il est également recommandé de tolérer une limite inférieure de la norme de T4L chez les plus de 75 ans selon ce même consensus parut en 2018 (14).

## **OBJECTIF DE NOTRE TRAVAIL**

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer les valeurs de TSH, T4L et T3L dans une cohorte de sujet âgé afin de confirmer si, comme le suggèrent les études récentes mais controversées, la TSH augmente avec l'âge et d'étudier les variations de T4L et T3L dans une population de sujets âgés sélectionnés (sans pathologies aiguës ni antécédents thyroïdien). Les objectifs secondaires de notre travail consistent à analyser si des corrélations peuvent être établies entre le niveau des hormones thyroïdiennes, l'état général des sujets âgés et leurs aptitudes globales (fonctionnelles et émotionnelles), ainsi qu'à proposer une stratégie de supplémentation optimale de l'hypothyroïdie centrale et périphérique chez les sujets de plus de 75 ans.

## MÉTHODES

### 1. Population

L'étude GERIATHYR 2023 est une étude observationnelle rétrospective portant sur des patients hospitalisés en hôpital de jour ou en court séjour pour des prises en charge non urgentes, programmées dans le service de gériatrie du Centre Hospitalier Universitaire d'Angers entre le 1er février 2022 et le 31 décembre 2023. La liste de ces patients a été extraite à partir du logiciel informatique du CHU d'Angers. Les patients présentant un antécédent thyroïdien, traités par hormones thyroïdiennes, amiodarone, anti thyroïdien de synthèse ou ayant eu une injection de produit de contraste iodé dans les 3 mois précédents l'hospitalisation ont été exclus de l'étude.

Les données collectées à partir des dossiers médicaux, outre les données d'exclusion, comprenaient :

- la durée et le motif d'hospitalisation, le nombre de problèmes aigus à l'admission.
- les données anthropométriques, le sexe (19).
- les données d'autonomie comme l'exploration de la marche (vitesse lors de la marche normale et rapide) et l'étude de la force de préhension (à partir de 3 essais au handgrip dont seules les données issues de la seconde tentative sont collectées) (19).
- la présence d'une fatigue psychique (impression d'épuisement et/ou de fatigue physique ou psychique, souvent et/ou 3 jours ou plus par semaine), le dépistage de la dépression via le MiniGDS-4, avec un score égal ou supérieur à 1 indiquant une forte probabilité de dépression, est basé sur les questions suivantes : Vous sentez-vous souvent abattu et triste ? Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ? Êtes-vous heureux la plupart du temps ? Pensez-vous que votre situation est sans espoir ?, le sentiment ressenti à l'inclusion (très malheureux, malheureux, ni l'un ni l'autre, heureux, très heureux) (19).
- le cas échéant la survenue du décès et son délai par rapport à l'entrée en hospitalisation jusqu'au 31 décembre 2023.

Pour l'étude de l'évolution du bilan thyroïdien avec l'âge, seule la population d'HDJ a été analysée, tandis que pour les corrélations liées à l'état général et fonctionnel des sujets, nous nous sommes intéressés à l'ensemble des sujets inclus.

## 2. Dosages biologiques

Les dosages biologiques ont tous été réalisés par le laboratoire du CHU d'Angers. La TSH, la T4L et la T3L ont été dosées par la méthode de dosage Atellica Simens par immuno chimiluminescence (variation intra individuelle < 2,3% et variation inter individuelle < 4,4%). La norme de TSH pour notre laboratoire lors de l'étude était comprise entre 0.55 mUI/L et 4,5 mUI/L (l'application des recommandations des normes en fonction de l'âge émise par l'HAS n'ayant débuté que en 2024), celles de la T4L entre 11.5 et 22.7 pmol/l et entre 3.5 et 6.5 pmol/l pour la T3L. Ont également pu être analysées l'albumine en g/L et la créatininémie en  $\mu\text{mol/L}$ .

## 3. Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce aux logiciels R Studio et Jamovi. Concernant les variables qualitatives, nous avons réalisé les test Chi2 et Exact de Fisher tandis que pour les variables continues, les tests de Student, Mann-Whitney et Wilcoxon ont été utilisés. Les valeurs de TSH, T3L, T4L sont représentées selon la médiane, le 2.5<sup>ème</sup> percentile et le 97.5<sup>ème</sup> percentile en sous-groupe de patients organisées par dizaine d'âge. Les nuages de points représentent les différentes corrélations avec une association considérée comme significative si  $p < 0,05$ .

## RÉSULTATS

### 4. Description de la population GERIATHYR\_2023

Sur les 1373 patients inclus, 963 individus indemnes de pathologies thyroïdiennes et non exposés à des substances interférant avec la fonction thyroïdienne ont été sélectionnés. Parmi eux, 696 venaient dans le cadre d'un hôpital de jour et 267 pour une hospitalisation programmée.

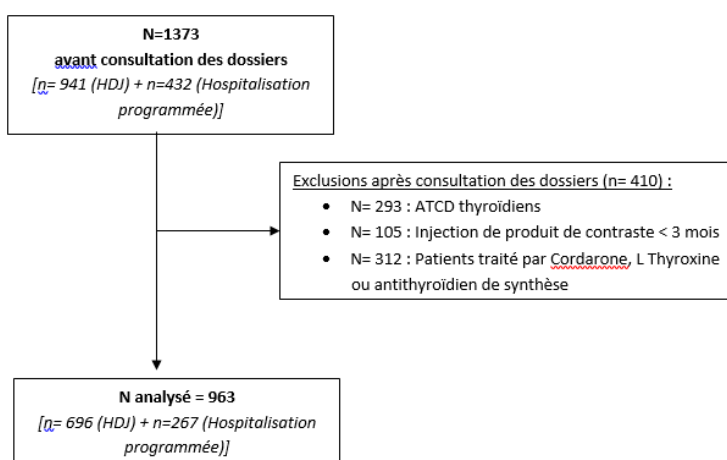


Figure 5 : Organigramme de l'étude

Les patients venus en HDJ représentaient 72% de l'ensemble des participants. Ils étaient significativement plus jeunes avec un âge moyen de 83.25 ans que ceux venus en hospitalisation programmée âgés en moyenne de 86.31 ans ( $p < 0.01$ ). Aussi, la population des plus de 90 ans prédominait dans le groupe hospitalisation programmée (25.84%) en comparaison à celui de l'HDJ (7.61%) ( $p < 0.01$ ). La proportion de femmes était similaire entre les deux groupes, de même que les paramètres anthropométriques. Comme attendu, le groupe HDJ avait significativement moins de problèmes aigus que la population venue en hospitalisation programmée ( $p < 0.01$ ). De manière significative, il y avait plus de décès ( $p < 0.01$ ), et survenait dans un délai plus court ( $p < 0.01$ ) chez les patients venant en hospitalisation programmée par rapport à ceux d'HDJ. La créatinine, reflet de la fonction rénale, différait entre les deux groupes de façon non significative ( $p = 0.56$ ) tandis que l'albumine semblait significativement plus élevée (38.1 g/l) dans le groupe HDJ par rapport à celui des hospitalisations programmées (33.49 g/l) ( $p < 0.01$ ) (tableau 1).

Variable	Population (HDJ) n = 696	Population (Hospitalisation programmée) n=267	Population totale n = 963	p-value
AGE (années), Moyenne (DS)	83.25 (5.06)	86.31 (5.88)	84.1 (5.47)	< 0.01
NOMBRE DE PATIENTS PAR TRANCHES D'AGE (années), n (%)				< 0.01
Entre 80 et 89 ans	416 (59.77%)	145 (54.31%)	561 (58.26%)	
Entre 70 et 79 ans	223 (32.04%)	53 (19.85%)	276 (28.66%)	
Plus de 90 ans	53 (7.61%)	69 (25.84%)	122 (12.67%)	
Moins de 70 ans	4 (0.57%)	0 (0.0%)	4 (0.42%)	
SEXE, n (%)				0.97
Femme	378 (54.31%)	144 (53.93%)	522 (54.21%)	
Homme	318 (45.69%)	123 (46.07%)	441 (45.79%)	
POIDS (kg), Moyenne (DS)	68.25 (14.5)	67.52 (16.37)	68.05 (15.02)	0.37
TAILLE (cm), Moyenne (DS)	159.8 (9.83)	161.16 (12.07)	160.17 (10.5)	< 0.01
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), Moyenne (DS)	26.82 (7.31)	25.54 (5.19)	26.48 (6.83)	< 0.01
MOTIF HOSPITALISATION				< 0.01
Trouble neuropsychiatrique	503 (72.27%)	63 (23.6%)	566 (58.77%)	
Trouble locomoteur	190 (27.3%)	115 (43.07%)	305 (31.67%)	
Autre	2 (0.29%)	63 (23.6%)	65 (6.75%)	
Défaillance d'organe	1 (0.14%)	19 (7.12%)	20 (2.08%)	
Problème socio-familial	0 (0%)	7 (2.62%)	7 (0.73%)	
NOMBRE DE PROBLEME, Moyenne (DS)	0.06 (0.3)	1.1 (1.28)	0.35 (0.86)	< 0.01
DECES, n (%)				< 0.01
Non	659 (94.68%)	187 (70.04%)	846 (87.85%)	
Oui	37 (5.32%)	80 (29.96%)	117 (12.15%)	
DELAIS ENTRE ENTREE HOSPITALISATION ET DECES (jours), Moyenne (DS)	296.32 (162.9)	142.08 (158.12)	191.28(174.58)	< 0.01
CREATININE (µmol/l), Moyenne (DS)	80.92 (30.76)	83.72 (39.54)	81.69 (33.43)	0.56
ALBUMINE (g/l), Moyenne (DS)	38.1 (3.77)	33.49 (5.79)	36.82 (4.88)	< 0.01

**Tableau I : Caractéristiques des patients âgé exprimé en moyenne et déviation standard (DS), ou en nombre (n) et pourcentage. Un test de Student a été utilisé pour comparer les populations d'HDJ et d'hospitalisation programmée.**

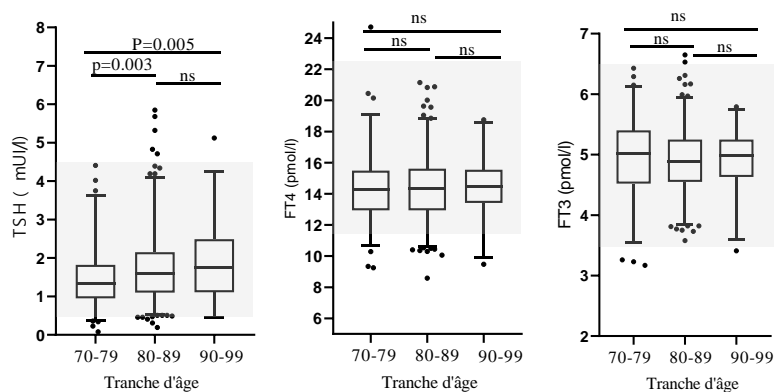
Les moyennes de TSH étaient très proches entre les deux secteurs globalement comparables soit  $1,71 \pm 0,98$  mU/l pour le secteur HDJ et  $1,73 \pm 0,93$  mU/l pour l'hospitalisation programmée sans

que cela ne soit significatif ( $p=0.46$ ). La moyenne de T4L était significativement inférieure dans le secteur HDJ à  $14,4\pm 2.06$  pmol/l comparée à l'hospitalisation programmée :  $14,95\pm 2.42$  pmol/l ( $p<0.01$ ). La moyenne de T3L était significativement plus élevée dans le secteur HDJ à  $4,92\pm 0.54$  pmol/l vis-à-vis de l'hospitalisation programmée à  $4,57\pm 0.78$  pmol/l ( $p<0.01$ ).

## 5. Evolution de la TSH, T4L, T3L avec l'âge dans le groupe HDJ

### 5.1. Répartition de la TSH, T4L, T3L par dizaine d'âge

Notre analyse a mis en évidence le fait que la médiane de TSH augmentait significativement avec l'âge passant de  $1.52\pm 0.94$  mUI/l chez les 70-79 ans à  $1.78\pm 0.98$  mUI/l dans le groupe 80-89 ans et  $1.93\pm 0.98$  mUI/l chez les plus de 90 ans ( $p<0.01$ ).

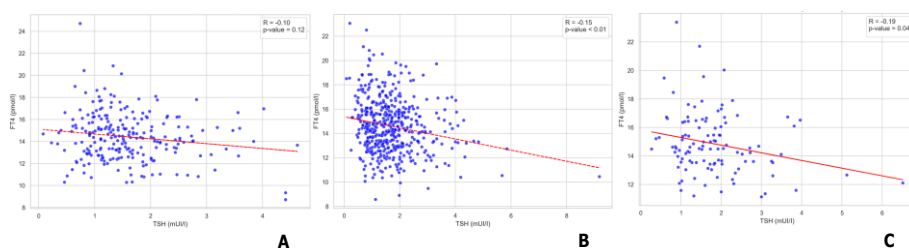


**Figure 6: Evolution des médianes de TSH, T4L, T3L en fonction des tranches d'âge. La partie grisée représentant les normes du laboratoire, les barres représentent les 2,5 et 97,5ème percentile.**

Les médianes de T4L n'étaient pas statistiquement différentes selon les tranches d'âge, de  $14.43\pm 2.16$  pmol/l chez les de 70-79 ans à  $14.38\pm 2.06$  pmol/l chez les 80-89 ans et  $14.58\pm 1.46$  pmol/l chez les plus de 90 ans ( $p=0.27$ ). Les médianes de T3L ne diminuaient pas avec l'âge passant de  $4.97\pm 0.6$  pmol/l chez les 70-79 ans à  $4.89\pm 0.51$  pmol/l chez les 80-89 et  $4.9\pm 0.48$  pmol/l chez les plus de 90 ans ( $p=0.25$ ) (Figure 6).

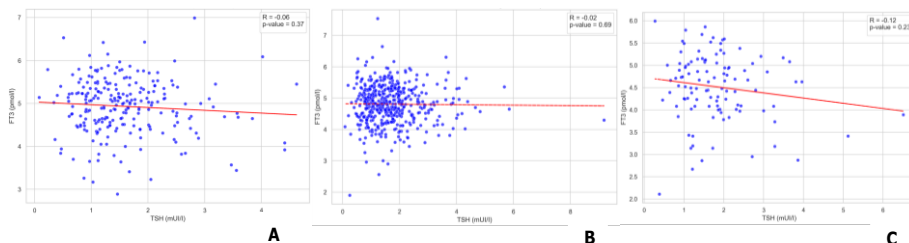
## 5.2. Rapports TSH/T4L, TSH/T3L, TSH/(T4L/T3L) analysés en fonction de l'âge

La variation de la régulation de la TSH est étudiée par les rapports TSH/T4L, TSH/T3L et TSH/(T4L/T3L). Le ratio TSH/T4L augmentait significativement avec l'âge :  $0,10 \pm 0,06$  dans le groupe des 70-79 ans ;  $0,12 \pm 0,08$  dans le groupe des 80-89 ans et  $0,13 \pm 0,07$  chez les plus de 90 ans ( $p < 0,01$ ). D'ailleurs, il existait une relation inverse entre la TSH et la T4L dans les groupes 80-89 ans ( $r = -0,15$  ;  $p < 0,01$ ) et 90-99 ans ( $r = -0,19$  ;  $p < 0,05$ ) (Figure 7).



**Figure 7 : Corrélations entre la TSH et la T4L dans les groupes 70-79 ans (A), 80-89 ans (B) et 90-99 ans (C)**

De même, le ratio TSH/T3L augmentait significativement avec l'âge :  $0,3 \pm 0,16$  dans le groupe des 70-79 ans ;  $0,36 \pm 0,21$  dans le groupe des 80-89 ans et  $0,37 \pm 0,25$  chez les plus de 90 ans ( $p < 0,01$ ). En revanche, aucune association significative n'a été mise en évidence concernant l'évolution de la T3L avec la TSH indépendamment du groupe d'âge (Figure 8).



**Figure 8 : Corrélations entre la TSH et la T3L dans les groupes 70-79 ans (A), 80-89 ans (B) et 90-99 ans (C)**

Enfin, il existait une différence statistiquement significative entre le ratio TSH/(T4L/T3L) des différents groupes d'âge :  $0,51 \pm 0,26$  dans le groupe des 70-79 ans ;  $0,60 \pm 0,38$  dans le groupe des 80-89 ans et  $0,61 \pm 0,32$  chez les plus de 90 ans ( $p < 0,05$ ). Le ratio TSH/(T4L/T3L) augmentait donc significativement selon l'âge.

### 5.3. Variation de la TSH, T4L, T3L en fonction du nombre de problèmes aigus

Nous savons que le nombre de problème aigu influence l'interprétation du bilan thyroïdien. Une association significative était retrouvée entre le taux de T4L et la T3L avec le nombre de problèmes aigus : la T4L moyenne augmentait significativement de  $14,42 \pm 2,1$  pmol/l dans la population sans problème à  $15,07 \pm 1,75$  pmol/l chez les patients présentant quatre problèmes ou plus ( $p < 0.01$ ). La T3L moyenne diminuait significativement de  $4,93 \pm 0,57$  pmol/l chez les individus sans problème contre  $3,9 \pm 0,85$  pmol/l chez les sujets présentant quatre problèmes ou plus ( $p < 0.01$ ). Aucun lien significatif entre la TSH et le nombre de problème aigu n'a été mis en évidence.

## 6. Etat général, aptitudes fonctionnelles, mortalité en fonction des hormones thyroïdiennes dans les groupes HDJ et Hospitalisation programmée

### 6.1. Liens entre la fonction thyroïdienne et l'état général

#### 6.1.1. Relation entre la fonction thyroïdienne et l'activité rénale

Dans notre cohorte, il existait une association positive entre la TSH et la créatinine ( $r = 0.09$  ;  $p < 0.05$ ) et une corrélation inverse entre le taux de T3L et la créatininémie ( $r = -0.10$  ;  $p < 0.01$ ). En revanche, nous n'avons pas observé de corrélation significative entre les niveaux de T4L avec la fonction rénale et ce, quelque que soit la tranche d'âge étudiée ( $r = -0.02$  ;  $p = 0.55$ ) (Figure 9).

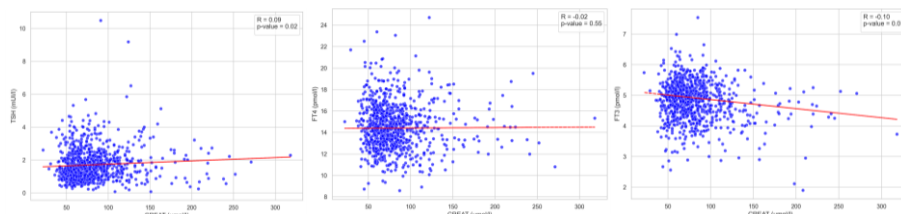


Figure 9 : Corrélations entre TSH, T4L, T3L et la créatinine

### 6.1.2. Relation entre la fonction thyroïdienne et le statut nutritionnel

Le statut nutritionnel a été évalué par l'IMC et l'albumine. Il existait une corrélation positive entre la T3L et l'albumine ( $r=0.17$  ;  $p<0.01$ ). En revanche, aucune association significative n'a été établie entre la TSH et la T4L avec l'albumine (Figure 10)

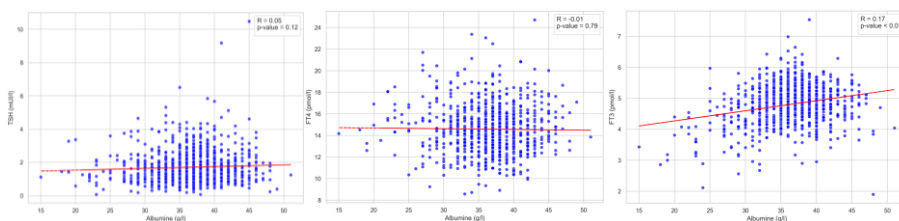


Figure 10 : Corrélations entre TSH, T4L, T3L et l'albumine

La TSH était corrélée positivement à l'IMC ( $r = 0,11$  ;  $p < 0,01$ ). Aucune relation significative n'a été observée entre la T3L et la T4L avec l'IMC (Figure 11).

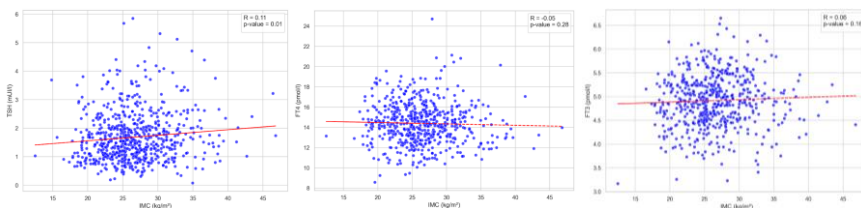
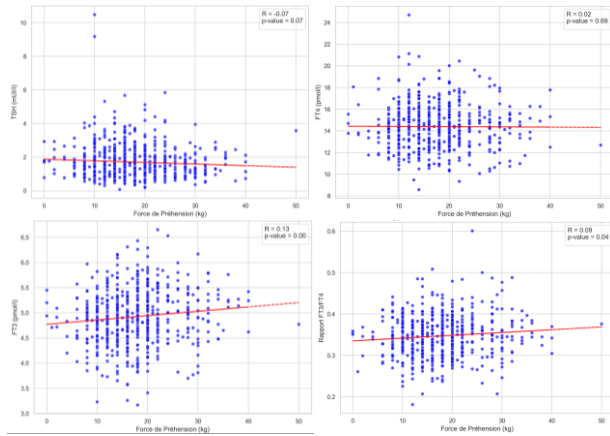


Figure 11 : Corrélations entre TSH, T4L, T3L et l'IMC

## 6.2. Relation entre la fonction thyroïdienne et aptitudes globales

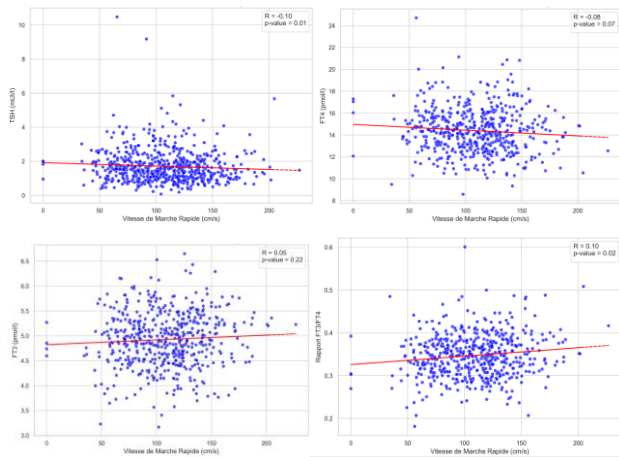
### 6.2.1. Relation entre la fonction thyroïdienne et les aptitudes fonctionnelles

Nous avons observé une corrélation positive entre le taux de T3L et la force de préhension ( $r=0.13$  ;  $p<0.01$ ) et une association positive entre le rapport T3L/T4L et la force de préhension ( $r=0.09$  ;  $p<0.05$ ). En revanche, il n'existait pas corrélation entre la T4L et la TSH et la force de préhension ( $r=0.02$  ;  $p=0.69$  et  $r=-0.07$  ;  $p=0.07$  respectivement) (Figure 12).



**Figure 12 : Corrélations entre TSH, T4L, T3L, T3L/T4L et la force de préhension**

Dans notre cohorte, la TSH était corrélée négativement avec la vitesse de marche ( $r=-0.10$  ;  $p<0.01$ ) et nous avons observé une association positive entre le rapport T3L/T4L et la vitesse de marche ( $r=0.10$  ;  $p<0.05$ ). Néanmoins, il n'a pas été retrouvé d'association entre la T4L ou la T3L, et la vitesse de marche ( $r=-0.08$  ;  $p=0.07$  et  $r=0.05$  ;  $p=0.22$  respectivement) (Figure 13).



**Figure 13 : Corrélations entre TSH, T4L, T3L, T3L/T4L et vitesse de marche rapide**

### 6.2.2. Relation entre la fonction thyroïdienne et la santé émotionnelle

Aucune corrélation significative entre la fatigue, le bien être psychique évalué par le mini GDS-4, les sentiments (malheureux/heureux) avec les hormones thyroïdiennes était ressortie dans notre étude (Figure 14).

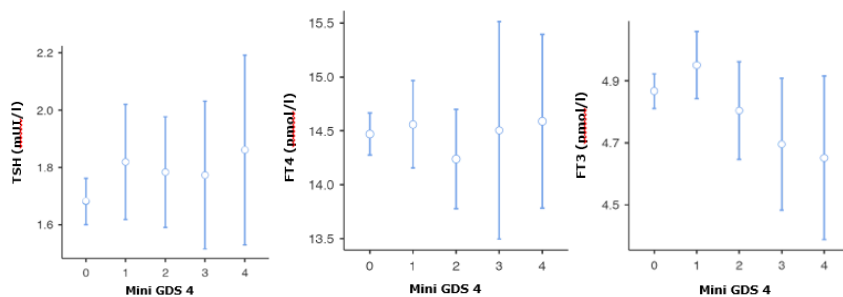


Figure 14 : Absence de corrélation significative entre le Mini GDS 4 et la T4L, la T3L, TSH.

### 6.3. Relation entre la fonction thyroïdienne et la mortalité

Nous nous sommes intéressés à la corrélation entre les valeurs de TSH, T4L et T3L et le risque de décès. D'une part, l'analyse en quartile a illustré un risque de décès le plus élevé lorsque la T3L se situait dans le premier quartile (0.079-1.06 pmol/l) soit 28,71 % contre 10,05 % dans le 2e quartile (1.06-1.54pmol/l), 4,98 % dans le 3ème (1.56-2.05pmol/l) et 6,6 % dans le 4ème (2.05-10.48 pmol/l) ( $p < 0.01$ ). Aucune différence significative n'a été démontré entre les quartiles de TSH et T4L dans la survenue du décès. De manière attendue, les valeurs médianes de T3L étaient significativement plus basses à  $4,32 \pm 0,82$  pmol/l dans le groupe des patients décédés contre  $4,88 \pm 0,59$  dans le groupe des survivants ( $P < 0,01$ ). De même, le 2.5<sup>ème</sup> percentile et le 97.5<sup>ème</sup> percentile de T3L étaient plus basses chez les personnes décédées par rapport aux survivants (Figure 15).

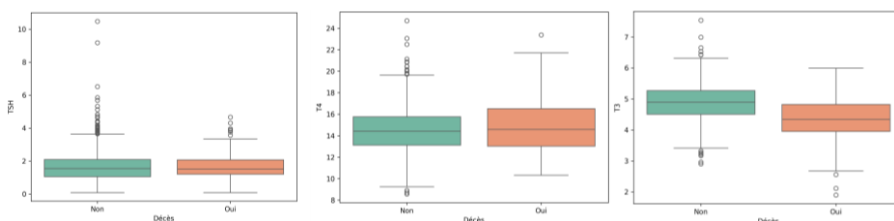
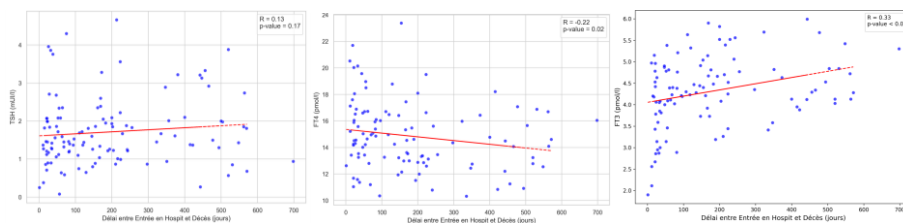


Figure 15 : Distributions de la TSH, T4L, T3L en fonction du statut de décès

D'autre part, nous avons retrouvé une corrélation positive entre la valeur de T3L et le délai de survenue du décès ( $r=0.33$  ;  $p<0.01$ ) ainsi qu'une association négative entre la T4L et le délai de survenue du décès ( $r=-0.22$  ;  $p<0.05$ ). Il n'a pas été identifié d'interdépendance entre la TSH et le temps de latence avant le décès ( $r=0.13$  ;  $p=0.17$ ) (figure 15).



**Figure 16 : Corrélations entre TSH, T4L, T3L et délais entre l'entrée en hospitalisation et le décès**

## DISCUSSION

### 1. Variations du bilan thyroïdien en fonction de l'âge

#### 1.1. Les résultats de la TSH

Notre étude met en évidence une augmentation significative de la TSH avec l'âge. Cependant, cette augmentation reste dans la norme du laboratoire, y compris le 97<sup>ème</sup> percentile. Ceci diffère des résultats de l'étude de Raverot conduite en 2020 au cours de laquelle la TSH de 156 025 patients de plus de 60 ans dosée au CHU de Lyon a été pris en compte. 50,5% des TSH chez les femmes et 65,1 % des TSH chez les hommes sont supérieures à 4 mUI/l, norme supérieure de leur laboratoire. Chez les femmes, le 97.5<sup>ème</sup> percentile de TSH varie de 5.20 mUI/l dans la tranche 70-80 ans, à 5.23 mUI/l dans la catégorie 80-90 ans et 5.71 mUI/l chez les plus de 90 ans. Chez les hommes, le 97.5<sup>ème</sup> percentile de TSH correspond à 4,55 mUI/l dans la tranche 70-80 ans, 4,61 mUI/l chez les 80-90 ans et 4,89 mUI/l dans l'intervalle 90-108 ans. La médiane de TSH dans cette étude est inchangée selon les différentes classes d'âge (20). De façon assez proche, l'étude rétrospective de Ehrendkantz publiée en 2015 menée sur 465 593 individus vivant aux Etats Unis dans des conditions normoiodées, ne présentant ni pathologie thyroïdienne ni interférence iatrogénique ni hospitalisation dans les 24 heures précédant le prélèvement, a fait ressortir une borne supérieure de TSH à 6.80 mUI/l entre 61 et 80 ans et à 7.55 mUI/l chez les plus de 80 ans (21). Les résultats de la littérature sur le sujet ne sont néanmoins pas homogènes. Certaines études ne mettent pas en évidence de relation causale entre la TSH et l'âge. Dans l'étude de Birmingham, éditée en 2018, Roberts retrouve une certaine stabilité de la TSH en fonction de l'âge avec une variabilité inférieure ou égale à 0.5 mUI/l chez 61% des individus âgés, non sélectionnés, consultant dans le cadre de soins primaires et ayant un apport en iode suffisant (11). Les mêmes résultats sont retrouvés dans l'étude longitudinale de Baltimore s'intéressant à des sujets ambulatoires déclaré en bonne santé, avec dans le groupe d'âge moyen de 75.7 ans une TSH inchangée après 8.2 ans de suivi et dans le groupe d'âge moyen égal à 84.6 ans une TSH moyenne initiale de 3.3. mUI/l mesurée 4.9 ans plus tard à 3.2 mUI/l (22). Dans l'étude de Hoogendoorn publiée en 2006 portant sur 5167 hollandais sélectionnés aléatoirement, dépourvus d'antécédents thyroïdiens exposés à une carence iodée dans l'enfance, avait au contraire montré une TSH moyenne qui diminuait avec l'âge passant de 1.46 mUI/l (IC 95% 1.36 à 1.57) dans la tranche d'âge comprise entre 18 et 24 ans à 1,07 mUI/L (IC 95% 0.92 à 1.24) chez les plus de 85 ans

(23). A partir de ces études de la littérature, le consensus de la société française d'endocrinologie a proposé une norme supérieure de TSH correspondant à la dizaine d'âge (24).

Notre analyse réalisée au CHU d'Angers révèle, certes, une médiane de TSH qui augmente avec l'âge, sans modification du 97<sup>ème</sup> percentile représentant la norme supérieure de la TSH. Cette divergence peut être expliquée par la différence de statut en iode, en particulier le risque de déficience iodée plus important dans les villes les plus continentales avec l'autonomisation de la glande thyroïde qui en résulte (25). Le mode de recrutement différent des patients doit aussi être pris en compte dans l'interprétation de ces études, les patients étant « tout venant » (hospitalisés et ambulatoires), sans que l'état des comorbidités, du statut thyroïdien et auto immun, des thérapeutiques ne soient connus dans les études de cohortes. Dans notre étude, pour analyser les variations du bilan thyroïdien, nous avons sélectionné les patients pour lesquels l'hospitalisation de jour a été programmée, et avons exclu les facteurs principaux pouvant induire une perturbation du bilan hormonal thyroïdien. Même si nous pouvons supposer que ces patients venant pour bilan de chute ou mémoire avaient une certaine fragilité, ils sont suffisamment stables pour venir en ambulatoire.

## 1.2. Les résultats de T4L et T3L

Dans notre étude, la médiane de T4L reste globalement stable pour toutes les catégories d'âge. Nos observations sont en accord avec l'étude de Van Den Beld publiée en 2005 dans laquelle il n'y avait pas de modification de T4L au sein d'une population ambulatoire constituée d'homme néerlandais autonomes âgés de plus de 73 ans (26). Le même constat est fait à partir des données issues de cohortes australiennes, américaines et anglaises (9,11,22). Au travers d'une étude de grande envergure conduite aux Pays Bas à partir d'échantillon venant des laboratoires de ville, Jansen a mis en évidence une augmentation de la limite supérieure de la T4L dans la tranche d'âges 70-80 ans avant une stabilisation chez les 80-90 ans tandis que la limite inférieure de la norme reste stable à tous les âges (27). De plus, la médiane de T3L reste globalement stable dans notre étude à l'image de l'étude de Mammen et al, réalisée à partir de la cohorte de Baltimore s'intéressant à une population âgée en bonne santé, dans laquelle la T3L ne diffère pas selon l'âge (-0.01 pg/ml/an). Au contraire, Hermann et al, dans une étude au sein d'une population allemande en bonne santé, a mis en évidence une T3L qui diminue à mesure que l'âge augmente passant de 101 ng/dl chez les 75-84 ans à 96 ng/dl chez les 85-103 ans. Au cours de cette même étude datant des années 80, les auteurs ont comparé le bilan thyroïdien des

personnes âgées en bonne santé par rapport à celles grabataires : la T4L augmente avec la dégradation de l'état général des sujets passant de 2.23 ng/dl à 2.57 ng/dl tandis que l'inverse s'est produit avec la T3L allant de 190 ng/dl à 70 ng/dl (28). Ces résultats se superposent à ceux révélés par notre étude.

## **2. Impacts pronostiques des variations de l'hormonémie thyroïdienne chez les sujets âgés**

### **2.1. Etat général : fonction rénale, statut nutritionnel et émotionnel**

Pour de nombreux auteurs, il existe un lien étroit entre le fonctionnement rénal et l'axe thyroïdienne. En effet, Wei a constaté une corrélation positive entre le niveau de T3L et la dégradation de la fonction rénale : 41.8% des sujets présentant une T3L comprise entre 4,47 et 4,81 pmol/L ont une fonction rénale altérée (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) contre 69,9 % avec une T3L entre 5,21 et 6,8 pmol/L (29). Cela peut être expliqué par la diminution de l'expression de la désiodase de type I, reflet du pool plasmatique de T3L, parallèlement à l'altération de la fonction rénale. Ce point confirme la corrélation négative entre le niveau de T3L et la fonction rénale que nous avons observé dans notre étude. En revanche, l'étude de Meuwese remet en question la causalité des hormones thyroïdiennes dans la détérioration de la fonction rénale avec le temps. En effet, à l'inclusion, la fonction rénale la plus altérée est observée chez les sujets ayant des taux plus élevés de TSH, comme le suggère d'ailleurs nos résultats, et des taux plus faibles T4L et de T3L. En outre, leurs observations à l'issue du suivi sont superposables à ceux initiaux avec une clairance rénale moyenne à 53,7 ml/min chez les hypothyroïdiens, une clairance à 59,5 ml/min chez les euthyroïdiens et à 61,5 ml/min dans le groupe en hyperthyroïdie (30). Au plan nutritionnel, nous avons observé que plus hautes sont la TSH et la T3L, meilleure est la condition nutritionnelle des sujets âgés, évaluée par l'albumine et l'IMC. Nos résultats vont de pair avec l'étude de Goichot réalisée en 1994 à partir de 440 sujets âgés de plus de 65 ans vivant dans le Bas Rhin qui retrouve des niveaux de T3L corrélés à l'IMC, d'une part, une association entre la TSH et les apports en protéiques, d'autre part (31). Aucune corrélation significative n'est mise en évidence entre la T4L et le profil diététique dans les deux études. Au plan émotionnel, conformément à nos analyses, Ostan n'a pas retrouvé d'association entre le score GDS et le statut thyroïdien (32).

## 2.2. Etat fonctionnel : force de préhension et vitesse de marche

Le dysfonctionnement de la thyroïde peut influencer le pronostic fonctionnel du sujet âgé et ainsi impacter son autonomie. Bano a trouvé que plus la T4L est élevée, plus faible est la vitesse de marche (33). En d'autres termes, le taux de T4L est corrélé positivement à l'index de fragilité. Aussi, dans l'étude de Simonsick, les individus qui présente une T4L faible (0.76 à 0.99 ng/dl pour les femmes et 0.76 à 0.90 ng/dl pour les hommes) ont une forme physique favorable à une meilleure mobilité (34). Nos analyses vont dans le sens de ces deux études sans pour autant que nos corrélations ne soit significative. De plus, une T3L basse semble témoigner d'une altération des capacités motrices avec une association négative entre la T3L et le risque de sarcopénie évalué par le grip test. L'hypothèse peut être que les sujets les plus fragiles ont une augmentation de concentrations de la rT3 mais nous n'avons pas pu étudier ce paramètre dans notre travail. De même, Ceresini décrit une T3L corrélée positivement au score SPPB qui évalue l'équilibre, la vitesse de marche et le lever de chaise, sans toutefois démontrer d'association entre la T4L et les performances physiques chez les sujets âgés de plus de 65 ans euthyroidiens (35). L'étude longitudinale multicentrique de Okoye conclut sur l'intérêt de l'utilisation du rapport T3L/T4L comme marqueur biochimique prédictif de la fragilité chez le sujet âgé (36) en accord avec nos résultats. En effet, dans notre étude, un rapport T3L/T4L abaissé est synonyme d'une vitesse de marche moins rapide et d'une force de préhension plus faible. Ostan fait le même constat avec un rapport T3L/T4L positivement associé au score ADL qui évalue l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne (32). Chez les patients âgés sans thyroidopathie, une diminution de la T3L et de la T4L peut être la conséquence d'une diminution de la désiodase de type II en lien avec la perte de masse maigre observée avec l'âge. Concernant la TSH, nous avons constaté que plus la TSH se situe dans les valeurs hautes de la norme, plus lente est la vitesse de marche. Cela est compatible avec le modèle murin knock out pour la désiodase de type II, caractérisé par des taux de TSH et de T4L élevés et des valeurs normales de T3L, qui présente une vitesse de marche réduite par rapport au modèle sauvage (37). D'ailleurs, Bano montre sous la forme d'une courbe en U inversé une relation négative entre les TSH comprise entre 0.1 et 4 mUI/l et la vitesse de marche, une vitesse optimale correspondant aux TSH autour de 4 mUI/l et une corrélation négative pour les valeurs de TSH situées entre 4 et 7.3 mUI/l (33). Ce travail va à l'encontre de l'étude de Simonsick au cours duquel une TSH supérieure à 10 mUI/l est synonyme d'une vitesse de marche significativement plus élevée chez des individus âgés de 70 à 79 ans par rapport à celle des sujets présentant une TSH basse entre 0.45 et 1.44 mUI/l ce qui a permis de conclure que l'hypothyroïdie subclinique n'interfère pas avec la capacité fonctionnelle des sujets. En

revanche, contrairement à notre étude, le stress aigu n'a pas été pris en compte lors du dosage de la TSH (38).

Ces données sur les corrélations entre T4L, T3L et état fonctionnel peuvent donner des arguments pour les objectifs de traitement de l'insuffisance thyroïdienne. Si l'objectif de T4L est trop élevé, cela pourrait avoir un effet délétère sur le plan fonctionnel avec notamment un risque de chute accrue.

### **2.3. Espérance de vie : mortalité, délais entre le bilan thyroïdien et le décès.**

Les hormones thyroïdiennes tiennent un rôle central dans le processus de longévité. D'ailleurs, nous avons appris au travers de nos analyses que les décès survenaient d'autant plus tôt que la T3L était basse et que la T4L était haute. De plus, notre étude suggère qu'un faible niveau de T3L (premier quartile) est significativement associé à une mortalité accrue, tandis que les niveaux plus élevés de T3L (2e, 3e et 4e quartiles) semblent être protecteurs. Les centenaires et les supra centenaires (105 ans et plus) de l'étude d'Ostan ont une mortalité accrue en présence d'un taux de T4L situé dans les valeurs hautes de la norme (32). De plus, Atzmon a rapporté l'augmentation des valeurs de TSH associée à une longévité extrême chez les juifs ashkénazes centenaires par rapport à des témoins plus jeunes de même ethnie (39). De manière intéressante, des modèles murins ont mis en évidence l'implication des hormones thyroïdiennes dans l'apparition de certaines maladies liées à l'âge, comme le cancer et le diabète sucré (40). Ainsi, l'équilibre thyroïdien est peut-être un des secrets de la longévité en garantissant un vieillissement harmonieux.

## **3. Les forces et les limites de notre étude**

Les résultats obtenus à partir de notre cohorte concernant les valeurs pronostiques de T4L et de T3L chez les sujets âgés sont pour certains discordants ou non conformes à ceux de la littérature, à l'instar des constatations que nous avons faites sur la distribution des valeurs de TSH. Cela indique que pour interpréter ces valeurs, d'autres éléments auraient été pertinents à regarder tels que les antécédents rhumatologiques ou orthopédiques, le mode de vie, le lien avec le IMC. De même, dans notre étude, la marche n'a été caractérisé que par sa vitesse tandis que d'autres tenaient compte du rythme, de la variabilité du pas, de la marche en tandem. La fonction rénale est basée sur la créatinine et non la clairance ce qui constitue sans doute une cause d'erreur. L'analyse des valeurs de TSH, T4L, T3L a été réalisé à partir des patients ambulatoires venus en HDJ considérés comme stables, limitant les potentielles interférences de l'état général des sujets sur leur bilan thyroïdien et permettant ainsi une meilleure reproductibilité. Par ailleurs, la

puissance de notre étude est moindre du fait d'un faible effectif, en particulier concernant la population des sujets les plus âgés. Enfin, il s'agit d'une étude rétrospective sans groupe contrôle faite à partir de dossiers informatisés. Cela peut induire certaines limites susceptibles d'interférer avec les résultats : méconnaissance et non prise en compte des examens avec injection d'iode réalisés en dehors du CHU, absence d'indications sur le statut en iode et le statut auto immunitaire avec les anticorps anti TPO non connus. Enfin, certaines de nos analyses sont basées sur des données déclaratives comme celles relatives au sentiment ou à la fatigue et non sur des échelles validées de qualité de vie.

## CONCLUSION

Dans notre étude portant sur des sujets âgés de plus de 70 ans, sélectionnés et stables, la TSH semble bien corrélée significativement à l'âge tout en restant dans la norme du laboratoire comprise entre 0,55 et 4,5 mUI/l. Ainsi, la question de la cible supérieure de la TSH adoptée dans le consensus de la Société Française d'Endocrinologie permet principalement de limiter le diagnostic d'hypothyroïdie fruste chez les sujets âgés et, ainsi, d'en réduire sa médicalisation, sans conséquence toutefois sur son traitement discuté seulement au-delà de 10 mUI/l (17). De plus, nous n'avons pas observé de différence significative de T4L et T3L avec l'âge, même si la T4L semblait davantage plus basse chez les sujets âgés comparée à la population plus jeune. De plus, un rapport T3L/T4L élevé semble protéger les individus du déclin fonctionnel lié à l'âge. En d'autres termes, un objectif minoré de la T4L pour substituer une d'hypothyroïdie centrale peut permettre de préserver l'autonomie des personnes âgées. Enfin, dans le futur, peut-on imaginer que le profil génétique devienne déterminant dans la personnalisation de la cible de TSH pour l'hypothyroïdie périphérique et de la T4L pour l'hypothyroïdie centrale (41) ?

## BIBLIOGRAPHIE

1. OMS. Vieillesse et santé. 1 oct 2024;
2. INSEE. Population par âge. 27 févr 2018;
3. Schlienger JL, Goichot B, Grunenberger F, Sapin R. Fonction et dysfonctions thyroïdiennes des personnes âgées. *Rev Médecine Interne*. août 1996;17(8):653-60.
4. Retornaz F, Castinetti F, Molines C, Oliver C. La thyroïde de la personne âgée (Partie 1). *Rev Médecine Interne*. oct 2013;34(10):623-7.
5. Sterenborg RBTM, Steinbrenner I, Li Y, Bujnis MN, Naito T, Marouli E, et al. Multi-trait analysis characterizes the genetics of thyroid function and identifies causal associations with clinical implications. *Nat Commun*. 30 janv 2024;15(1):888.
6. Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. In: Terjung R, éditeur. *Comprehensive Physiology* [Internet]. 1<sup>re</sup> éd. Wiley; 2016 [cité 17 déc 2024], p. 1387-428. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c150027>
7. Bowers J, Terrien J, Clerget-Froidevaux MS, Gothié JD, Rozing MP, Westendorp RGJ, et al. Thyroid Hormone Signaling and Homeostasis During Aging. *Endocr Rev*. 1 août 2013;34(4):556-89.
8. Cappola AR, Auchus RJ, El-Hajj Fuleihan G, Handelsman DJ, Kalyani RR, McClung M, et al. Hormones and Aging: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 14 juill 2023;108(8):1835-74.
9. 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.
10. 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.
11. Roberts L, McCahon D, Johnson O, Haque MS, Parle J, Hobbs FR. Stability of thyroid function in older adults: the Birmingham Elderly Thyroid Study. *Br J Gen Pract*. oct 2018;68(675):e718-26.

12. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med.* 28 févr 2000;160(4):526.
13. 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.
14. 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.
15. Mariotti S, Chiovato L, Franceschi C, Pinchera A. Thyroid autoimmunity and aging. *Exp Gerontol.* sept 1998;33(6):535-41.
16. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Andersen S, et al. Hypothyroid Symptoms Fail to Predict Thyroid Insufficiency in Old People: A Population-Based Case-Control Study. *Am J Med.* oct 2016;129(10):1082-92.
17. HAS. Prise en charge des hypothyroïdie chez l'adulte. 2023;
18. Gavigan C, Abbey EJ, McGready J, Simonsick EM, Mammen JS. Levothyroxine Dosing in Older Adults: Recommendations Derived From The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Endocr Pract.* août 2023;29(8):612-7.
19. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1 mars 2001;56(3):M146-57.
20. Raverot V, Bonjour M, Abeillon Du Payrat J, Perrin P, Roucher-Boulez F, Lasolle H, et al. Age- and Sex-Specific TSH Upper-Limit Reference Intervals in the General French Population: There Is a Need to Adjust Our Actual Practices. *J Clin Med.* 14 mars 2020;9(3):792.
21. Ehrenkranz J, Bach PR, Snow GL, Schneider A, Lee JL, Ilstrup S, et al. Circadian and Circannual Rhythms in Thyroid Hormones: Determining the TSH and Free T4 Reference Intervals Based Upon Time of Day, Age, and Sex. *Thyroid.* août 2015;25(8):954-61.

22. Mammen JS, McGready J, Ladenson PW, Simonsick EM. Unstable Thyroid Function in Older Adults Is Caused by Alterations in Both Thyroid and Pituitary Physiology and Is Associated with Increased Mortality. *Thyroid*. nov 2017;27(11):1370-7.
23. Hoogendoorn EH, Hermus AR, De Vegt F, Ross HA, Verbeek AL, Kiemeny LA, et al. Thyroid Function and Prevalence of Anti-Thyroperoxidase Antibodies in a Population with Borderline Sufficient Iodine Intake: Influences of Age and Sex. *Clin Chem*. 1 janv 2006;52(1):104-11.
24. 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.
25. AFSSA (Agence sanitaire de sécurité des aliments). Évaluation de l'impact nutritionnel de l'introduction de composés iodés dans les produits agroalimentaires. 2005.
26. Van Den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, Grobbee DE, Lamberts SWJ. Thyroid Hormone Concentrations, Disease, Physical Function, and Mortality in Elderly Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 déc 2005;90(12):6403-9.
27. Jansen HI, Dirks NF, Hillebrand JJ, Ten Boekel E, Brinkman JW, Buijs MM, et al. Age-Specific Reference Intervals for Thyroid-Stimulating Hormones and Free Thyroxine to Optimize Diagnosis of Thyroid Disease. *Thyroid*. 1 nov 2024;34(11):1346-55.
28. Herrmann J, Heinen E, Kröll HJ, Rudorff KH, Kröskemper HL. Thyroid function and thyroid hormone metabolism in elderly people low T3-syndrome in old age? *Klin Wochenschr*. avr 1981;59(7):315-23.
29. Wei L, Bai Y, Zhang Y, Yong Z, Zhu B, Zhang Q, et al. Thyroid function and age-related decline in kidney function in older Chinese adults: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. déc 2022;22(1):221.
30. Meuwese CL, Gussekloo J, De Craen AJM, Dekker FW, Den Elzen WPJ. Thyroid Status and Renal Function in Older Persons in the General Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 août 2014;99(8):2689-96.

31. Goichot B, Schlienger J, Grunenberger F, Pradignac A, Sapin R. Thyroid hormone status and nutrient intake in the free-living elderly. Interest of reverse triiodothyronine assessment. *Eur J Endocrinol.* mars 1994;130(3):244-52.
32. Ostan R, Monti D, Mari D, Arosio B, Gentilini D, Ferri E, et al. Heterogeneity of Thyroid Function and Impact of Peripheral Thyroxine Deiodination in Centenarians and Semi-Supercentenarians: Association With Functional Status and Mortality. *J Gerontol Ser A.* 16 mai 2019;74(6):802-10.
33. Bano A, Chaker L, Darweesh SKL, Korevaar TIM, Mattace-Raso FUS, Dehghan A, et al. Gait patterns associated with thyroid function: The Rotterdam Study. *Sci Rep.* 14 déc 2016;6(1):38912.
34. Simonsick EM, Chia CW, Mammen JS, Egan JM, Ferrucci L. Free Thyroxine and Functional Mobility, Fitness, and Fatigue in Euthyroid Older Men and Women in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* juill 2016;71(7):961-7.
35. Ceresini G, Marina M, Lauretani F, Maggio M, Serra MF, Meschi T, et al. Physical performance across the thyroid function values within the normal range in adult and older persons. *Aging Clin Exp Res.* mars 2019;31(3):385-91.
36. Okoye C, Arosio B, Carino S, Putrino L, Franchi R, Rogani S, et al. The Free Triiodothyronine/Free Thyroxine Ratio Is Associated with Frailty in Older Adults: A Longitudinal Multisetting Study. *Thyroid.* 1 févr 2023;33(2):169-76.
37. Báñez-López S, Bosch-García D, Gómez-Andrés D, Pulido-Valdeolivas I, Montero-Pedrazuela A, Obregon MJ, et al. Abnormal Motor Phenotype at Adult Stages in Mice Lacking Type 2 Deiodinase. Wiche G, éditeur. *PLoS ONE.* 1 août 2014;9(8):e103857.
38. Simonsick EM. Subclinical Hypothyroidism and Functional Mobility in Older Adults. *Arch Intern Med.* 23 nov 2009;169(21):2011.
39. Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, Surks MI, Gabriely I. Extreme Longevity Is Associated with Increased Serum Thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2009;94(4):1251-4.

40. Gauthier BR, Sola-García A, Cáliz-Molina MÁ, Lorenzo PI, Cobo-Vuilleumier N, Capilla-González V, et al. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. *Aging Cell*. nov 2020;19(11):e13260.

41. Kuś A, Sterenborg RBTM, Haug EB, Galesloot TE, Visser WE, Smit JWA, et al. Towards Personalized TSH Reference Ranges: A Genetic and Population-Based Approach in Three Independent Cohorts. *Thyroid®*. 1 août 2024;34(8):969-79.

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 :</b> Modifications liées à l'âge de l'axe hypothalamo hypophyso thyroïdien .....	17
<b>Figure 2 :</b> Distribution de la TSH en fonction de l'âge dans la population américaine issue du NHANES .....	18
<b>Figure 3 :</b> Symptômes de l'hypothyroïdie périphérique chez les patients de moins de 50 ans et de plus de 60 ans.....	19
<b>Figure 4 :</b> Recommandation HAS 2023 sur les cibles de TSH pour le diagnostic de l'hypothyroïdie chez les plus de 65 ans.....	20
<b>Figure 5 :</b> Organigramme de l'étude.....	24
<b>Figure 6 :</b> Evolution des médianes de TSH, T4L, T3L en fonction des tranches d'âge. La partie grisée représentant les normes du laboratoire, les barres représentent les 2,5 et 97,5ème percentile.....	26
<b>Figure 7 :</b> Corrélations entre la TSH et la T4L dans les groupes 70-79 ans, 80-89 ans et 90-99 ans.....	27
<b>Figure 8 :</b> Corrélations entre la TSH et la T3L dans les groupes 70-79 ans, 80-89 ans et 90-99 ans.....	27
<b>Figure 9 :</b> Corrélations entres TSH, T4L, T3L et la créatinine.....	28
<b>Figure 10 :</b> Corrélations entres TSH, T4L, T3L et l'albumine.....	29
<b>Figure 11 :</b> Corrélations entres TSH, T4L, T3L et l'IMC.....	29
<b>Figure 12 :</b> Corrélations entres TSH, T4L, T3L, T3L/T4L et la force de préhension.....	30
<b>Figure 13 :</b> Corrélations entres TSH, T4L, T3L, T3L/T4L et vitesse de marche rapide.....	30
<b>Figure 14 :</b> Absence de corrélation significative entre le Mini GDS 4 et la T4L, la T3L, TSH....	31
<b>Figure 15 :</b> Distributions de la TSH, T4L, T3L en fonction du statut de décès.....	31

Mis en forme : Police :11 pt, Gras

Mis en forme : Police :11 pt

**Figure 16** : Corrélations entres TSH, T4L, T3L et délais entre l'entrée en hospitalisation et le décès.....32

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau I** : Caractéristiques des patients âgé exprimé en moyenne et déviation standard (DS), ou en nombre (n) et pourcentage. Un test de Student a été utilisé pour comparer les populations d'HDJ et d'hospitalisation programmée.....25

## TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE.....	4
<b>PLAN.....</b>	<b>13</b>
<b>EVOLUTION DU BILAN THYROÏDIEN CHEZ LES SUJETS AGES ET LEUR PRONOSTIC .....</b>	<b>15</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>16</b>
<b>1. Particularités structurales et fonctionnelles de la glande thyroïde chez le sujet âgé .....</b>	<b>16</b>
1.1. Modifications anatomiques et histologiques.....	16
1.2. Modifications physiologiques .....	16
<b>2. Hypothyroïdie du sujet âgé .....</b>	<b>18</b>
2.1. Etiologies .....	18
2.2. Clinique .....	19
2.3. Diagnostic biologique.....	19
2.3.1. TSH.....	19
2.3.2. T3L et T4L.....	20
2.4. Substitution de l'hypothyroïdie périphérique et centrale .....	20
<b>OBJECTIF DE NOTRE TRAVAIL .....</b>	<b>21</b>
<b>MÉTHODES.....</b>	<b>22</b>
<b>1. Population.....</b>	<b>22</b>
<b>2. Dosages biologiques .....</b>	<b>23</b>
<b>3. Statistiques.....</b>	<b>23</b>
<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>24</b>
<b>4. Description de la population GERIATHYR_2023 .....</b>	<b>24</b>
<b>5. Evolution de la TSH, T4L, T3L avec l'âge dans le groupe HDJ .....</b>	<b>26</b>
5.1. Répartition de la TSH, T4L, T3L par dizaine d'âge.....	26
5.2. Rapports TSH/T4L, TSH/T3L, TSH/(T4L/T3L) analysés en fonction de l'âge .....	27
5.3. Variation de la TSH, T4L, T3L en fonction du nombre de problèmes aigus.....	28
<b>6. Etat général, aptitudes fonctionnelles, mortalité en fonction des hormones thyroïdiennes dans les groupes HDJ et Hospitalisation programmée.....</b>	<b>28</b>
6.1. Liens entre la fonction thyroïdienne et l'état général .....	28
6.1.1. Relation entre la fonction thyroïdienne et l'activité rénale .....	28
6.1.2. Relation entre la fonction thyroïdienne et le statut nutritionnel .....	29
6.2. Relation entre la fonction thyroïdienne et aptitudes globales .....	29
6.2.1. Relation entre la fonction thyroïdienne et les aptitudes fonctionnelles .....	29
6.2.2. Relation entre la fonction thyroïdienne et la santé émotionnelle.....	31
6.3. Relation entre la fonction thyroïdienne et la mortalité .....	31
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>33</b>
<b>1. Variations du bilan thyroïdien en fonction de l'âge.....</b>	<b>33</b>
1.1. Les résultats de la TSH .....	33
1.2. Les résultats de T4L et T3L.....	34
<b>2. Impacts pronostiques des variations de l'hormonémie thyroïdienne chez les sujets âgés.....</b>	<b>35</b>
2.1. Etat général : fonction rénale, statut nutritionnel et émotionnel .....	35
2.2. Etat fonctionnel : force de préhension et vitesse de marche.....	36
2.3. Espérance de vie : mortalité, délais entre le bilan thyroïdien et le décès.....	37
<b>3. Les forces et les limites de notre étude .....</b>	<b>37</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>38</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>39</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>44</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>45</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>46</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>4748</b>

## ANNEXES

### Annexe 1 : Les critères de fragilités selon Linda Fried :

- **Weight loss:** "In the last year, have you lost more than 10 pounds unintentionally (i.e., not due to dieting or exercise)?" If yes, then frail for weight loss criterion. At follow-up, weight loss was calculated as:  $(\text{Weight in previous year} - \text{current measured weight}) / (\text{weight in previous year}) = K$ . If  $K \geq 0.05$  and the subject does not report that he/she was trying to lose weight (i.e., unintentional weight loss of at least 5% of previous year's body weight), then frail for weight loss = Yes.
- **Exhaustion:** Using the CES-D Depression Scale, the following two statements are read. (a) I felt that everything I did was an effort; (b) I could not get going. The question is asked "How often in the last week did you feel this way?" 0 = rarely or none of the time (<1 day), 1 = some or a little of the time (1-2 days), 2 = a moderate amount of the time (3-4 days), or 3 = most of the time. Subjects answering "2" or "3" to either of these questions are categorized as frail by the exhaustion criterion.
- **Physical Activity:** Based on the short version of the Minnesota Leisure Time Activity questionnaire, asking about walking, chores (moderately strenuous), mowing the lawn, raking, gardening, hiking, jogging, biking, exercise cycling, dancing, aerobics, bowling, golf, singles tennis, doubles tennis, racquetball, calisthenics, swimming. Kcals per week expended are calculated using standardized algorithm. This variable is stratified by gender.  
*Men:* Those with Kcals of physical activity per week <383 are frail.  
*Women:* Those with Kcals per week <270 are frail.
- **Walk Time**, stratified by gender and height (gender-specific cutoff a medium height).  

<i>Men</i>	<i>Cutoff for Time to Walk 15 feet criterion for frailty</i>
Height $\leq$ 173 cm	$\geq$ 7 seconds
Height > 173 cm	$\geq$ 6 seconds
<i>Women</i>	
Height $\leq$ 159 cm	$\geq$ 7 seconds
Height > 159 cm	$\geq$ 6 seconds
- **Grip Strength**, stratified by gender and body mass index (BMI) quartiles:  

<i>Men</i>	<i>Cutoff for grip strength (Kg) criterion for frailty</i>
BMI $\leq$ 24	$\leq$ 29
BMI 24.1-26	$\leq$ 30
BMI 26.1-28	$\leq$ 30
BMI > 28	$\leq$ 32
<i>Women</i>	
BMI $\leq$ 23	$\leq$ 17
BMI 23.1-26	$\leq$ 17.3
BMI 26.1-29	$\leq$ 18
BMI > 29	$\leq$ 21

### Annexe 2 : Mini GDS 4

<b>Poser les questions au patient en lui précisant que, pour répondre, il doit se resituer dans le temps qui précède, au mieux une semaine, et non pas dans la vie passée ou dans l'instant présent</b>		
<b>1.</b> Vous sentez vous découragé(e) et triste ?	Oui	Non
<b>2.</b> Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?	Oui	Non
<b>3.</b> Etes-vous heureux(se) la plupart du temps ?	Oui	Non
<b>4.</b> Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ?	Oui	Non
<b>Cotation :</b> Question 1 : oui : 1, non : 0 Question 2 : oui : 1, non : 0 Question 3 : oui : 0, non : 1 Question 4 : oui : 1, non : 0		
<b>Si le score est supérieur ou égal à 1 : forte probabilité de dépression.</b> <b>Si le score est égal à 0 : forte probabilité d'absence de dépression.</b>		

Yesavage JA: Geriatric depression scale. Psychopharm Bulletin 1988;24:709 -710.

Clément JP, Nassif RF, Léger JM, Marchan F: Mise au point et contribution à la validation d'une version française brève de la Geriatric Depression Scale de Yesavage. L'Encéphale 1997;XXIII:91-99.

**Annexe 3 : Critères de dénutrition chez la personne âgée de plus de 70 ans selon l’HAS 2021 :**

≥ 1 critère phénotypique	+ ≥ 1 critère étiologique	Sévérité
Perte de poids : <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 5 % en 1 mois</li> <li>- ou ≥ 10 % en 6 mois</li> <li>- ou ≥ 10 % par rapport au poids habituel avant le début de la maladie</li> </ul>	Réduction de la prise alimentaire ≥ 50 % pendant plus d'1 semaine, ou toute réduction des apports pendant plus de 2 semaines par rapport : <ul style="list-style-type: none"> <li>- à la consommation alimentaire habituelle</li> <li>- ou aux besoins protéino-énergétiques</li> </ul>	Perte de poids : <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 10 % en 1 mois</li> <li>- ou ≥ 15 % en 6 mois</li> <li>- ou ≥ 15 % par rapport au poids habituel avant le début de la maladie</li> </ul>
IMC < 22 kg/m <sup>2</sup>	Absorption réduite (malabsorption/maldigestion)	IMC < 20 kg/m <sup>2</sup>
Sarcopénie confirmée	Situation d'agression (avec ou sans syndrome inflammatoire) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- pathologie aiguë</li> <li>- ou pathologie chronique</li> <li>- ou pathologie maligne évolutive</li> </ul>	Albuminémie ≤ 30 g/L

**Annexe 4 : Comparaison des patients HDJ et Hospitalisation programmée en ce qui concerne les valeurs de TSH, T4L, T3L :**

**a. Comparaison de la TSH entre les patients HDJ et Court séjour**

Secteur	TSH, Moyenne (écart type)	p-value
HDJ	1.71 (0.98)	0.48
Court séjour	1.73 (0.93)	

**b. Comparaison de la FT4 entre les patients HDJ et Court séjour**

Secteur	FT4, Moyenne (écart type)	p-value
HDJ	14.4 (2.08)	<0.01
Court séjour	14.95 (2.42)	

**c. Comparaison de la FT3 entre les patients HDJ et Court séjour**

Secteur	FT3, Moyenne (écart type)	p-value
HDJ	4.92 (0.54)	<0.01
Court séjour	4.57 (0.78)	

## Annexe 5 : Evolution de la TSH, T4L, T3L avec l'âge (patients HDJ) :

a. Evolution de la TSH selon l'âge

Âge	TSH, Moyenne (écart type)	p-value
Moins de 70 ans	1.24 (0.98)	< 0.01
Entre 70 et 79 ans	1.52 (0.94)	
Entre 80 et 89 ans	1.78 (0.98)	
Plus de 90 ans	1.93 (0.98)	

a. Evolution de la FT4 selon l'âge

Âge	FT4, Moyenne (écart type)	p-value
Moins de 70 ans	11.18 (2.74)	0.27
Entre 70 et 79 ans	14.43 (2.16)	
Entre 80 et 89 ans	14.38 (2.06)	
Plus de 90 ans	14.58 (1.46)	

b. Evolution de la FT3 selon l'âge

Âge	FT3, Moyenne (écart type)	p-value
Moins de 70 ans	5.28 (1.48)	0.25
Entre 70 et 79 ans	4.97 (0.8)	
Entre 80 et 89 ans	4.89 (0.51)	
Plus de 90 ans	4.9 (0.48)	

## Annexe 6 : Rapports TSH/T4L, TSH/T3L, TSH/(T4L/T3L) analysés en fonction de l'âge

a. Lien entre l'âge et le rapport TSH/FT4

Âge	TSH / FT4, Moyenne (écart type)	p-value
Moins de 70 ans	0.13 (0.05)	< 0.01
Entre 70 et 79 ans	0.1 (0.06)	
Entre 80 et 89 ans	0.12 (0.08)	
Plus de 90 ans	0.13 (0.07)	

a. Lien entre l'âge et le rapport TSH/FT3

Âge	TSH / FT3, Moyenne (écart type)	p-value
Moins de 70 ans	0.28 (0.09)	< 0.01
Entre 70 et 79 ans	0.3 (0.16)	
Entre 80 et 89 ans	0.36 (0.21)	
Plus de 90 ans	0.37 (0.25)	

b. Lien entre l'âge et le rapport TSH / (FT4/FT3)

Âge	TSH / (FT4/FT3), Moyenne (écart type)	p-value
Moins de 70 ans	0.72 (0.44)	0.02
Entre 70 et 79 ans	0.51 (0.28)	
Entre 80 et 89 ans	0.6 (0.38)	
Plus de 90 ans	0.61 (0.32)	

**Annexe 7 : Variation de la TSH, T4L, T3L en fonction du nombre de problèmes aigus (patients HDJ) :**

**a. Variation de la TSH selon l'âge et le nombre de problème**

Âge	0 problème	1 problème ou plus	p-value
Moins de 70 ans	1.24	N/A	N/A
Entre 70 et 79 ans	1.52	1.62	0.81
Entre 80 et 89 ans	1.77	2.00	0.23
Plus de 90 ans	1.90	2.14	0.38

**b. Variation de la FT4 selon l'âge et le nombre de problème**

Âge	0 problème	1 problème ou plus	p-value
Moins de 70 ans	11.18	N/A	N/A
Entre 70 et 79 ans	14.39	17.00	0.07
Entre 80 et 89 ans	14.37	14.76	0.57
Plus de 90 ans	14.54	14.88	0.57

**c. Variation de la FT3 selon l'âge et le nombre de problème**

Âge	0 problème	1 problème ou plus	p-value
Moins de 70 ans	5.26	N/A	N/A
Entre 70 et 79 ans	4.98	4.11	0.04
Entre 80 et 89 ans	4.90	4.63	0.07
Plus de 90 ans	4.92	4.81	0.45

	Nombre de problèmes					p-value
	0	1	2	3	4 ou plus	
<b>TSH</b>	1.72 (0.96)	1.65 (0.87)	1.74 (1.12)	1.64 (1.02)	1.89 (1.09)	0.89

Lien entre la FT4 et le nombre de problème aigus:

	Nombre de problèmes					p-value
	0	1	2	3	4 ou plus	
<b>FT4</b>	14.42 (2.1)	15.03 (2.32)	15.62 (2.53)	15.3 (2.94)	15.07 (1.75)	< 0.01

Lien entre la FT3 et le nombre de problème aigus:

	Nombre de problèmes					p-value
	0	1	2	3	4 ou plus	
<b>FT3</b>	4.93 (0.57)	4.53 (0.77)	4.25 (0.59)	4.06 (0.54)	3.9 (0.85)	< 0.01

## Annexe 8 : Corrélations entre les quartiles TSH, T4L, T3L et le décès :

a. Corrélation entre les quartiles de la TSH et le décès

Quartiles TSH	Décès		p-value
	Non 846 (87.85%)	Oui 117 (12.15%)	
1er quartile, (0.079, 1.08]	218 (89.71%)	25 (10.29%)	0.59
2ème quartile, (1.08, 1.54]	209 (85.66%)	35 (14.34%)	
3ème quartile, (1.54, 2.05]	200 (88.11%)	27 (11.89%)	
4ème quartile, (2.05, 10.48]	219 (87.95%)	30 (12.05%)	

b. Corrélation entre les quartiles de la FT4 et le décès

Quartiles FT4	Décès		p-value
	Non 728 (87.28%)	Oui 106 (12.74%)	
1er quartile, (8.579, 13.12]	183 (87.14%)	27 (12.86%)	0.12
2ème quartile, (13.12, 14.44]	184 (89.32%)	22 (10.68%)	
3ème quartile, (14.44, 15.78]	180 (90.0%)	20 (10.0%)	
4ème quartile, (15.78, 24.71]	179 (82.87%)	37 (17.13%)	

c. Corrélation entre les quartiles de la FT3 et le décès

Quartiles FT3	Décès		p-value
	Non 728 (87.36%)	Oui 105 (12.64%)	
1er quartile, (0.079, 1.08]	149 (71.29%)	60 (28.71%)	< 0.01
2ème quartile, (1.08, 1.54]	188 (89.95%)	21 (10.05%)	
3ème quartile, (1.54, 2.05]	191 (95.02%)	10 (4.98%)	
4ème quartile, (2.05, 10.48]	198 (93.4%)	14 (6.6%)	

## Annexe 9 : Lien entre la TSH, T4L, T3L et le décès

Lien entre la TSH et le taux de décès:

	Décès		p-value
	Non	Oui	
TSH	1.71 (0.97)	1.72 (0.89)	0.70

Lien entre la FT4 et le taux de décès:

	Décès		p-value
	Non	Oui	
FT4	14.53 (2.13)	14.87 (2.57)	0.32

Lien entre la FT3 et le taux de décès:

	Décès		p-value
	Non	Oui	
FT3	4.88 (0.59)	4.32 (0.82)	< 0.01

## MARGUERETTAZ Sidonie

### Evolution du bilan thyroïdien chez les sujets âgés et leur pronostic

#### RÉSUMÉ

#### Objectif

Si l'interprétation de la TSH a fait l'objet de recommandations françaises récentes chez les sujets âgés, leurs niveaux de T3L et T4L sont moins documentés. Notre étude a pour but d'évaluer les valeurs de TSH, T3L et T4L dans cette population. L'objectif secondaire est d'évaluer les facteurs influençant ces taux.

#### Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective à partir de la base de données du CHU d'Angers concernant les patients admis en HDJ de gériatrie entre le 1<sup>er</sup> février 2022 et le 31 décembre 2023.

#### Résultats

963 patients de plus de 70 ans ont été inclus. La TSH était significativement plus élevée chez les patients de tranche d'âge 80-89 ans par rapport à ceux de 70-79 ans ; il n'y avait pas de différence entre ceux de 80-89 ans et 90-99 ans. Les valeurs de T3L et T4L n'étaient pas différentes selon les tranches d'âge. Quelle que soit leur tranche d'âge, un rapport T3L/T4L élevé semblait protéger les individus du déclin fonctionnel lié à l'âge.

#### Discussion-conclusion

Si la TSH semble bien corrélée à l'âge au moins jusqu'à 80 ans, nous n'avons pas observé de différence entre les taux de T3L et T4L qui semblent plus en rapport avec leur état général. Un objectif minoré de la T4L pour substituer une d'hypothyroïdie centrale pourrait permettre de préserver l'autonomie de nos aînés.

**Mots-clés :** Fonction thyroïdienne, vieillissement, intervalle de référence, pronostic.

### Evolution of thyroid status in elderly subjects and their prognosis

#### ABSTRACT

#### Objective

If the interpretation of TSH is the subject of recent French recommendations in elderly subjects, their T3L and T4L levels are less documented. Our study aims to evaluate the values of TSH, T3L and T4L in this population. The secondary objective is to evaluate the factors influencing these rates.

#### Material and Methods

This is a retrospective observational study based on the Angers University Hospital database concerning patients admitted to geriatric HDJ between February 1, 2022 and December 31, 2023.

#### Results

963 patients over 70 years old were included. TSH was significantly higher in patients aged 80-89 years compared to those aged 70-79 years; there was no difference between those aged 80-89 and 90-99 years. The T3L and T4L values were not different between age groups. Regardless of their age group, a high T3L/T4L ratio appeared to protect individuals from age-related functional decline.

#### Discussion-conclusion

If TSH seems to correlate well with age at least up to 80 years, we did not observe any difference between T3L and T4L levels which seem more in line with their general condition. A minor objective of T4L to replace central hypothyroidism could help preserve the autonomy of our elders

**Keywords : Thyroid function, aging, reference interval, prognosis.**