



HAL
open science

Prise en charge de l'insuffisance thyroïdienne : analyse des critères de substitution de la cohorte du CHU d'Amiens

Nacera El Bouzegaoui

► **To cite this version:**

Nacera El Bouzegaoui. Prise en charge de l'insuffisance thyroïdienne : analyse des critères de substitution de la cohorte du CHU d'Amiens. Endocrinologie et métabolisme. 2019. dumas-02405212

HAL Id: dumas-02405212

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02405212>

Submitted on 11 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018-2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

N°2019 – 118

Spécialité : Endocrinologie-Diabétologie-Maladies Métaboliques

**PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE THYREOTROPE :
ANALYSE DES CRITERES DE SUBSTITUTION DE LA
COHORTE DU CHU D'AMIENS**

Présentée et soutenue publiquement le 25 septembre 2019

Par Mademoiselle Nacera EL BOUZEGAOU

JURY :

Président du jury :

Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Philippe CHANSON

Monsieur le Docteur Abdallah AL-SALAMEH

Madame le Docteur Sandrine JEANNE

Directrice de thèse :

Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Nutrition)

Chef du Service Endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition

*Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"
(D.R.I.M.E)*

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse !

Je vous remercie pour votre accueil dans le service, votre bienveillance tout au long de mon internat et la Metformin' attitude que vous m'avez transmise !

Soyez assuré de mon profond respect !

Monsieur le Professeur Philippe CHANSON

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques)

Chef du Service Endocrinologie et Maladies de la Reproduction

Praticien Responsable des Départements Médico-universitaires

Vous me faites l'honneur d'être dans mon jury de thèse, et ce malgré la distance, je vous en remercie infiniment !

Merci de m'avoir permis de passer 6 mois dans votre service, riches en enseignements ! Ce fut un réel plaisir pour moi de travailler au sein de votre équipe !

Vous avez mon profond respect !

Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques)

Je vous remercie de m'avoir proposé ce travail et de m'avoir encadrée !

Dire que c'est par le biais de vos cours à la faculté que j'ai choisi cette spécialité et je ne regrette absolument pas ! Merci pour tous vos enseignements durant ces années d'internat, pour votre détermination à nous faire avancer et progresser ! Vous nous avez toujours poussés au raisonnement par nous même, à la déduction et je vous en suis reconnaissante ! Vous êtes un puits de sciences que l'on aimerait tous devenir !

Monsieur le Docteur Abdallah AL-SALAMEH

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

(Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques)

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail! Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et mes sincères remerciements !

Madame le Docteur Sandrine Jeanne

Praticien Hospitalier

Chef de service Diabétologie et Endocrinologie

Plus qu'une chef, tu as été une maman, toujours bienveillante et attentionnée ! Je n'imaginai pas ce jury sans toi ! Tu m'as connue au berceau, m'a enseigné tellement de choses, je t'en suis reconnaissante ! J'ai apprécié travailler à tes côtés et au sein de ton équipe plus que soudée !

A ma famille :

- A ma chère maman, merci pour tout ! Merci pour l'éducation que tu m'as donnée mais aussi pour cette niaque que tu m'as transmise. Sans tes encouragements je n'aurai jamais pu aller aussi loin ! Des pages et des pages ne résumeraient pas l'amour et l'affection que j'éprouve pour toi ! Je t'aime et j'espère te rendre fière !

- A mes sœurs chéries : Mounia (*azizoute inou*), toujours une oreille pour m'écouter, des réponses à mes dilemmes, des soirées à refaire le monde ! Bref, la sœur que tout le monde rêverait d'avoir ! Fati, une seconde maman, bienveillante et aux conseils sages, merci d'avoir pris soin de moi lors de ce semestre parisien, je n'oublierai pas tes petites attentions, si sucrées soient-elles ! A Nezha, *alias Désirée*, à mes côtés depuis toute petite dans les moments les plus heureux et les plus tristes.

- A mes grands frères, cette réussite est aussi la vôtre : vos encouragements et votre bienveillance m'ont donné des ailes ! A mes belles-sœurs et beaux-frères ! A mes neveux et nièces chéris ! Au groupe des Boukah, merci de me faire rire au quotidien ! A toute ma famille, ici et au Maroc : merci pour tous ces moments partagés ensemble et gravés à jamais !

A mes amis et cointernes :

- A Wafa& Laila, mes sœurs de cœur, les mots ne sauraient résumer à eux seuls notre amitié ! Coup de foudre il y a 13 ans, inséparables aujourd'hui!

- A Lydia, *alias Babou*, celle qui met des paillettes dans ma vie! Merci pour tous ces moments partagés, merci de me booster chaque jour et de croire en moi!

- A Nesrine, dire que les débuts étaient hésitants, j'ai découvert une personne au grand cœur, avec qui j'ai beaucoup partagé, beaucoup ri et j'espère que ce n'est que le début d'une longue amitié ! Une dermato en amie, c'est toujours utile!

- A ma team « *mamies du bled* » : Soumaya, merci pour ta douceur et ta sagesse, même ta colère et ton étonnement m'auront marquée !! Triste que tu aies quitté la région mais les mémos sont là pour maintenir le lien! Amina, *agent 007*, merci pour ta formation CIA intense et de qualité ! Heureuse d'avoir partagé ce semestre avec toi ! Ravie de travailler dans le

même hôpital que toi, garde-moi une place dans ton bureau ! On fera Skype Potin une fois que tu seras partie...

- A Thomas, ravie d'avoir partagé ces 2 semestres avec toi ! Triste que la réa t'ait piqué ! Tes blagues et tes bombes me manqueront ! A Sébastien, la nouvelle recrue des commères ; à Elsa la fan de tisanes !

- A Maryam, *alias Mimi*, je te vois encore te moquer de moi en train de prescrire une seringue de Lasilix ! Ravie d'avoir fait ta connaissance !

- Aux bolossettes, *alias les poilues* : Ivonich pour tous nos déjeuners à midi pile, et Mathildouille la meilleure africaine que j'ai jamais connue ! Ravie d'avoir partagé ce semestre parfois horrible avec vous ! A moi la présidence du prochain CNB !

- A mes cointernes du KB: de profils et d'horizons différents, mais une entente infaillible ! Excellent semestre à vos côtés !

- Merci également à mes amis du lycée, de la fac' ou d'ailleurs : Hadia et Sonia, Ludivine, So3ad (et sa kerata..), Sanssabil et Marwa, Habiba, Fatima Zohra, Fatima D., Lina, Selin, Sara E., Andy, Bouchra, Elodie et la dream team, Valérie-Anne!

- Merci à Nathalie et Alison, merci pour votre disponibilité et votre bienveillance !

A mes chefs et collègues :

- A Marie, merci pour tes conseils et ta disponibilité ! A Agnès, merci de m'avoir réconciliée avec les pieds ! Au Dr FENDRI, j'ai beaucoup apprécié travailler à vos côtés, et je vous remercie pour tous vos apprentissages dans le domaine des nouvelles technologies ! A Hélène, tu as été la CCA que je rêve de devenir !

- A Marine, super chef de cuisine ! Merci pour ta gentillesse et ta générosité ! Ravie de travailler à tes côtés, à nous les pauses café-chocolat ! A Franklin et son inséparable tortue ; à Ornella, pour ta sérénité hors pair et nos pauses café en écho ! Merci infiniment pour tes précieux conseils et ta relecture !

- Merci à l'équipe paramédicale et aux secrétaires du service d'endocrinologie du CHU d'AMIENS, avec qui je vais prendre beaucoup de plaisir à travailler très prochainement.

- A l'équipe d'endocrinologie du GHPSO (les meilleures) : merci Tata Sylvia, Mathilde, Angie, merci à toute l'équipe paramédicale et aux secrétaires. Une équipe gravée dans mon cœur à jamais !

- A l'équipe de cardiologie du GHPSO: merci pour votre accueil.

- A l'équipe de néphrologie du CHU d'Amiens : mention spéciale pour Maité et Dimitri, le duo de choc, les meilleurs tchippeurs ! Merci pour tout ce que vous m'avez appris. Merci à l'équipe paramédicale et aux autres médecins du service.

- A l'équipe d'endocrinologie de Bicêtre : merci pour vos enseignements ! Merci au Pr YOUNG, au Dr KAMENICKY, à Sylvie, à Hélène, à Luigi, à Georgios. Merci à l'équipe paramédicale, très agréable, et aux secrétaires avec une mention spéciale pour Patricia (une maman).

- Merci au service de radiologie de m'avoir accueillie ce semestre, merci au Dr Auquier avec qui j'ai apprécié me former, merci encore !

- Enfin, hommage à celui que j'aurai aimé voir à cette soutenance ! Celui dont l'absence se fait ressentir au quotidien, celui qui m'a transmis tant d'amour ! Je te dédie cette thèse et ce parcours, puisque je te dois tout ! J'espère te rendre fier ! Repose en paix, je t'aime Abi !

RÉSUMÉ

Introduction : Les objectifs de substitution de l'insuffisance thyroïdienne (IT) ne sont pas consensuels. L'objectif principal de ce travail était de caractériser notre file active de patients insuffisants thyroïdiens et de comparer nos critères de substitution au ratio physiologique T4L/T3L.

Méthodes : nous avons mené une étude rétrospective au CHU d'Amiens. Les patients IT étaient considérés comme « bien substitués » si la T4 libre (T4L) était dans la moitié supérieure de la norme et la T3 libre (T3L) normale. Nous avons étudié les caractéristiques clinico-biologiques et le ratio T4L/ T3L chez les patients « bien substitués » et chez les patients à T3L normale.

Résultats : 124 patients ont été inclus entre le 01/07/2016 et le 31/07/2018. L'IT était due à un adénome hypophysaire chez 100 patients. La dose-poids moyenne de lévothyroxine était de 1.34µg/kg/jour. Le ratio T4L/T3L moyen était de 4.04, avec un ratio physiologique (entre 3.10 et 3.30) chez 10 patients.

36% des patients étaient considérés comme bien substitués : la TeBG était significativement plus élevée ($p=0.028$) et les triglycérides plus bas ($p=0.044$) ; le ratio était plus élevé chez les femmes que chez les hommes: 4.54 versus 3.94 ($p=0.034$).

101 patients avaient une T3L normale : la T3L était significativement plus basse chez les patients obèses ($p<0.01$). Les patients avec une T3L supérieure à la médiane calculée avaient un ratio T4L/T3L plus proche du ratio physiologique ($p<0.01$).

Conclusion : La supplémentation de l'IT demeure un défi pour l'endocrinologue. Il semble pertinent de cibler une T3L proche ou supérieure à la médiane, sans tenir compte de la T4L, pour s'approcher du ratio T4L/T3L physiologique.

Mots-clés : insuffisance thyroïdienne, lévothyroxine, T4 libre, T3 libre, ratio T4L/T3L

ABSTRACT

Introduction: There is no consensus about biological targets in patients with central hypothyroidism (CH). The main objective of this work was to characterize our patients with CH.

Design: We conducted a retrospective study at the University Hospital of Amiens. Patients with CH were considered “well substituted” if the free thyroxine (FT4) was in the upper half of the reference interval and the free triiodothyronine (FT3) within the normal range. We studied the FT4 / FT3 ratio in "well-substituted" patients, and the determinants of FT3 in patients with normal FT3.

Results: 124 patients were included between 01/07/2016 and 31/07/2018. CH was due to pituitary adenoma in 100 patients. The average dose-weight of levothyroxine was 1.34 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{day}$. The average FT4 / FT3 ratio was 4.04. 10 patients had a physiological ratio (between 3.10 and 3.30). 36% of the patients were considered “well substituted”: they had a significantly higher TeBG ($p = 0.028$) and lower triglycerides ($p = 0.044$). The ratio was physiological among 2 patients, and was higher in women than men in the “well substituted” group: 4.54 versus 3.94 ($p = 0.034$). 101 patients had FT3 within the normal range: FT3 was significantly lower in obese patients ($p < 0.01$). Patients with FT3 higher than the calculated median had a FT4/FT3 ratio closer to the physiological ratio.

Conclusion: Treatment of CH remains a challenge for the endocrinologist. It seems relevant to target a FT3 close or higher than the median, without considering the FT4 to obtain a physiological FT4/FT3 ratio.

Key-words: central hypothyroidism, levothyroxine, free thyroxine, free triiodothyronine, FT4/FT3 ratio

Table des matières

RÉSUMÉ	16
ABSTRACT	17
LISTE DES ABREVIATIONS	20
INTRODUCTION	21
1. Définition	21
2. Physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien.....	21
3. Physiopathologie de l'insuffisance thyroïdienne	28
4. Diagnostic.....	28
5. Etiologies.....	31
6. Traitement	32
7. Objectif du travail.....	35
MATERIEL ET METHODES	37
1. Population de l'étude.....	37
2. Recueil des données	37
3. Considérations éthiques.....	38
4. Analyses statistiques	38
RESULTATS	41
1. Caractéristiques générales de la population	41
2. Comparaison du groupe « bien substitué » au groupe « insuffisamment substitué » ...	44
3. Etude du ratio T4L/T3L dans le groupe « bien substitué ».....	49
4. Facteurs déterminant la T3L chez les patients à T3L normale	51
DISCUSSION	53
1. Caractéristiques générales	53
2. Comparaison des groupes « bien substitué » et « insuffisamment substitué »	56
3. Etude du ratio T4L/T3L dans le groupe « bien substitué ».....	58
4. Facteurs déterminant la T3L chez les patients à T3L normale	59
5. Forces et limites de l'étude.....	60
6. Perspectives	61
CONCLUSION	63
ANNEXES	64
BIBLIOGRAPHIE	66

LISTE DES ABREVIATIONS

3T1AM : 3-iodothyronamine

ATA : *American Thyroid Association*

CHU : centre hospitalier universitaire

CPK : créatinine phosphokinase

D1 : désiodase de type 1/ **D2** : désiodase de type 2/ **D3** : désiodase de type 3

DIO1, DIO2 : gènes codant respectivement pour la désiodase de type 1 et type 2

DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

ETA : *European Thyroid Association*

FSH : hormone folliculostimulante

GH : hormone de croissance

hCG : hormone chorionique gonadotrope humaine

HDL-c : lipoprotéines de haute densité

IGF-1 : *Insulin-Like Growth Factor 1*

IL2 : interleukine de type 2

IMC : indice de masse corporelle

LDL-c : lipoprotéines de faible densité

LH : hormone lutéinisante

LT3: liothyronine/ **LT4**: L-thyroxine

MCT8, MCT10: *monocarboxylate transporter 8 et 10*

NGS : *Next Generation Sequencing*

OATP1: *Organic Anion Transporting Polypeptide 1*

PTU : propylthiouracile

rT3 : *reverse T3*

T2 : 3,3'-diiodothyronine

T3 : triiodothyronine ; **T3L** : T3 libre ; **T3T** : T3 totale

T4 : thyroxine ; **T4L** : T4 libre ; **T4T** : T4 totale

TBG : *thyroxine binding globulin*

TeBG : *Testosterone Estradiol Binding Globulin*

TG : triglycérides

TRE : *T3 Response Element*

TRH : thyroélibérine/ **TRH-R** : récepteur de la TRH

TSH : thyroestimuline

TTR : transthyrétine

INTRODUCTION

1. Définition

L'insuffisance thyroïdienne, aussi appelée hypothyroïdie centrale, est un état d'hypothyroïdie lié à un défaut de stimulation de la thyroïde, par la thyroïdostimuline (TSH) (1,2). Elle est due à une atteinte anatomique ou fonctionnelle, soit hypophysaire (hypothyroïdie secondaire) soit hypothalamique (hypothyroïdie tertiaire) entraînant une altération de la sécrétion de TSH (1). Elle survient à tous les âges et est le plus souvent acquise. Il existe de rares formes congénitales, révélées soit à la naissance soit dans l'enfance.

A la différence de l'hypothyroïdie périphérique, elle touche autant les hommes que les femmes (3). Elle peut être isolée ou associée à d'autres déficits hypophysaires. Sa prévalence varie entre 1/80000 et 1/120000 (4). C'est une cause rare d'hypothyroïdie, à raison de 1/1000 (5). Sa prévalence reste faible, même dans des populations cibles : 0.6% lors de dyslipidémies (6) et ne justifie donc pas son dépistage systématique.

2. Physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien

2.1 Hormones thyroïdiennes

- Synthèse des hormones thyroïdiennes :

Elle se fait sous le contrôle de la TSH hypophysaire, au niveau du thyrocyte à partir d'un acide aminé : la tyrosine. La totalité de la T4 provient de la thyroïde. Seule 20 % de la T3 est produite au niveau thyroïdien (7), le reste de la T3 provient de la désiodation périphérique de la T4 par les désiodases. Chez le sujet sain, la thyroïde produit essentiellement de la T4 avec un ratio de production T3/T4 à 1/14 (8).

Chez les sujets sains, le ratio plasmatique T4L/T3L le plus pertinent est compris entre 3.10 et 3.30 (9). Ce dernier est augmenté chez les patients traités par lévothyroxine (10).

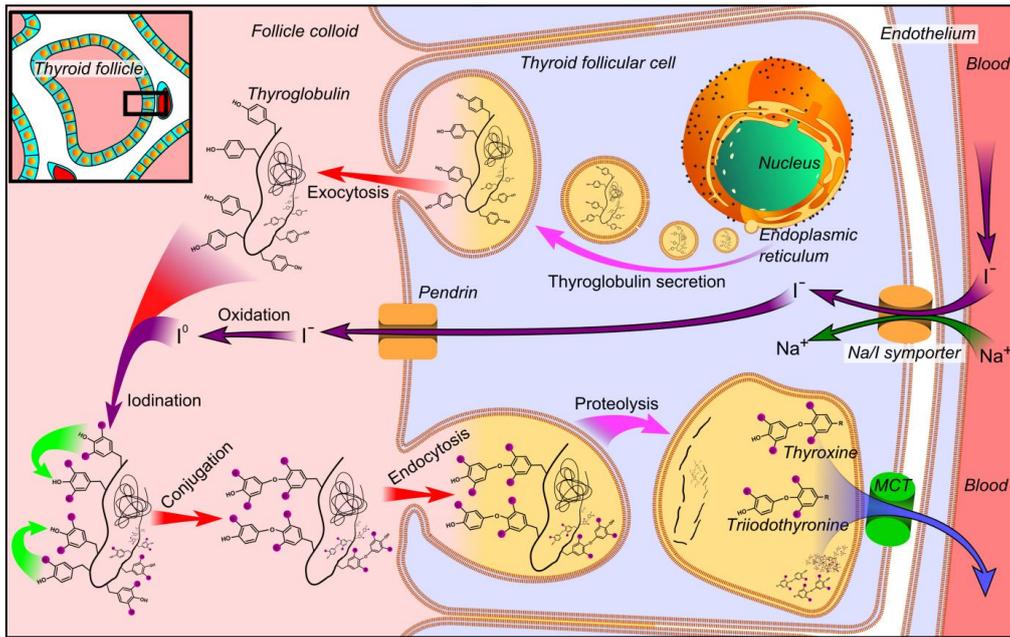


Figure 1. Synthèse des hormones thyroïdiennes ; d'après Walter et al.(11)

Les hormones thyroïdiennes sont hydrophobes. 99% des hormones thyroïdiennes circulent liées à des protéines porteuses (TBG, albumine, TTR...); les fractions libres représentent 0.2% de la T4 totale et 0.5% de la T3 totale approximativement. Les protéines de liaison permettent le maintien des concentrations de T4L et T3L dans des limites étroites. Elles garantissent une disponibilité immédiate et permanente pour les tissus, tout en les protégeant des variations brutales.

La T4 est métabolisée en T3 (40%), en reverse T3 (rT3) (40%) et conjuguée, désaminée (20%). La T3 produite dans la cellule y reste ou rejoint la circulation. La proportion de T3 issue de la production locale varie d'un tissu à l'autre. Les réactions de production mais aussi de dégradation de T3 ayant lieu en intracellulaire, le niveau de T3L plasmatique n'est pas forcément le reflet de la concentration tissulaire en T3 (7).

Les taux plasmatiques de T3 sont régulés par 2 systèmes (8): l'axe hypothalamo-hypophysaire et les désiodases.

- Action des hormones thyroïdiennes :

La T3 d'origine thyroïdienne pénètre dans la cellule par le biais de transporteurs spécifiques : MCT8, MCT10 et OATP. Dans le noyau cellulaire, la T3 produite en intra-cellulaire se fixe au récepteur aux hormones thyroïdiennes (TR) qui présente 2 formes : α ou β , réparties de manière inégale entre les tissus (7). La T3 régule ainsi l'expression de gènes cibles.

Si on connaît essentiellement les effets génomiques de la T3, il existe certains effets des hormones thyroïdiennes survenant en quelques minutes, ne pouvant pas être nucléaires : il s'agit des effets non génomiques (8,12). La T3 n'est donc pas la seule hormone active, puisque la T4, la rT3, les autres métabolites peuvent exercer des effets sur des cibles membranaires ou intracellulaires.

Plusieurs cibles membranaires sont décrites (13,14) :

- Interaction avec l'intégrine AVB3 membranaire : activation de cascades intracellulaires, aboutissant à la régulation de l'expression de gènes cibles. Cette voie est impliquée dans la régulation de l'angiogénèse et la prolifération tumorale.
- Interaction avec un isoforme tronqué de TR α , membranaire : action sur le cytosquelette avec régulation des niveaux d'actine.
- Isoforme tronqué de TR α impliqué dans la prolifération des cellules osseuses, c'est un effet T3-dépendant.
- Activation par la T3 de la pompe ionique membranaire (Na/K ATPase, Na/H⁺)
- Une action mitochondriale de la T2 est aussi décrite.

Les hormones thyroïdiennes conduisent à des métabolites, appelés thyronamines, à partir de réactions de désiodation et décarboxylation et des dérivés acétiques (acide tri-iodoacétique (Triac) et tétra-iodoacétique (Tétrac)) (15). Ces métabolites sont détectables dans le sérum des humains et des animaux. L'un des plus étudiés, est le 3T1AM qui interagit avec un récepteur couplé aux protéines G, TAAR1 mais aussi à d'autres récepteurs (16). Il entraîne une baisse de la température corporelle, des effets chronotrope et inotrope négatifs, une baisse du cholestérol et des triglycérides. Le 3T1AM a aussi des effets pancréatiques et hépatiques. La production des métabolites semble se faire en extra-thyroïdien, comme en témoigne leur présence chez des patients ayant subi une thyroïdectomie totale. Les taux de 3T1AM sont significativement plus élevés chez les patients substitués en comparaison à des témoins sains, et ces taux restent élevés après arrêt de la substitution pendant 6 jours, témoignant d'une

demi-vie longue (17). Il n'y a pas d'explication claire sur ces différences observées, les mécanismes exacts de biosynthèse du 3T1AM ne sont pas encore totalement élucidés.

2.2 Désiodases

Les désiodases sont des séléno-protéines, et sont au au nombre de 3 :

- La **désiodase de type 1** (D1) transforme la T4 en T3 mais aussi la T4 en rT3. Elle est membranaire. On la retrouve au niveau du foie, du rein, de la thyroïde, de l'hypophyse. La D1 est stimulée par la TSH, la T3, l'AMP cyclique, l'hormone de croissance (18) ; elle est inhibée par le PTU.
- La **désiodase de type 2** (D2) transforme la T4 en T3. Elle se situe au niveau du réticulum endoplasmique. On la retrouve au niveau du système nerveux central, de l'hypophyse, de la thyroïde, du tissu adipeux et du muscle. Elle est stimulée par la TSH (19).
- La **désiodase de type 3** (D3), membranaire, est retrouvée au niveau du cerveau, de la peau, du placenta et du pancréas. Elle transforme la T4 en rT3 et la T3 en T2. Elle est activée par les hormones thyroïdiennes, sauf au niveau du placenta (19).

Les caractéristiques moléculaires et biochimiques de la D2 en ont fait l'enzyme idéale pour la production de T3. Son activité est régulée par son substrat principal, la T4 et sa demi-vie est d'environ 20-30 minutes en présence de T4. D1 a une demi vie plus longue (> 12 heures) (20). Environ 65% de la T3 est issue de la désiodation par la D2, et 35% par la D1 mais ceci reste incertain (8).

On a longtemps pensé que la D1 était l'origine principale de T3 extra-thyroïdienne. Chez les patients traités par lévothyroxine, l'administration de PTU entraîne une baisse significative de T3L, ce qui confirme que la D1 contribue également au maintien de la T3 sérique.

Dans les tissus produisant de la T3 par la D1, les concentrations en T3 entre la cellule et le plasma sont rapidement équilibrées par rapport aux tissus exprimant la D2, en raison de sa localisation membranaire.

Les désiodases font l'objet d'une régulation pré et post-transcriptionnelle. La régulation des désiodases est médiée par les hormones thyroïdiennes de façon tissu-spécifique: les désiodases de type 1 et 3 sont activées en cas d'hyperthyroïdie, alors qu'en cas d'hypothyroïdie la désiodase de type 2 est activée. Les tissus exprimant la D2 comme le

cerveau sont donc « protégés » contre le déficit léger en T4. Il est rapporté qu'en cas d'hyperthyroïdie la production de T3 médiée par la D2 est d'environ 30%, alors qu'elle est de 70% en cas d'hypothyroïdie. Il semble que la D1 exerce une action plutôt systémique dans l'homéostasie des hormones thyroïdiennes, alors que la D2 exerce une action locale (8).

La transcription du gène codant pour D2 (DIO2) est également régulée négativement par la T3, alors que celle du gène DIO1 est régulée positivement. D'autres mécanismes interviennent dans la régulation de la D2 : l'ubiquitination qui inactive l'enzyme, proportionnellement à la concentration en T4, réversible par dés-ubiquitination (40), le stress du réticulum endoplasmique et les acides biliaires.

Les anticorps anti-récepteurs de la TSH stimulent les désiodases (19). D'autres facteurs stimulent ou inhibent les désiodases (Figure 2).

On peut donc en déduire qu'au cours de l'insuffisance thyroïdienne, la T3 baisse aussi par manque de stimulation des désiodases par la TSH.

Les cellules thyroïdiennes sont capables d'augmenter l'expression de D2 pour maintenir une production élevée de T3 à des concentrations élevées de T4. Ceci va donc dépasser le phénomène d'ubiquitination induit par l'élévation de la T4 en périphérie et permettre de freiner la TSH pour diminuer les concentrations de T4 et T3 (21).

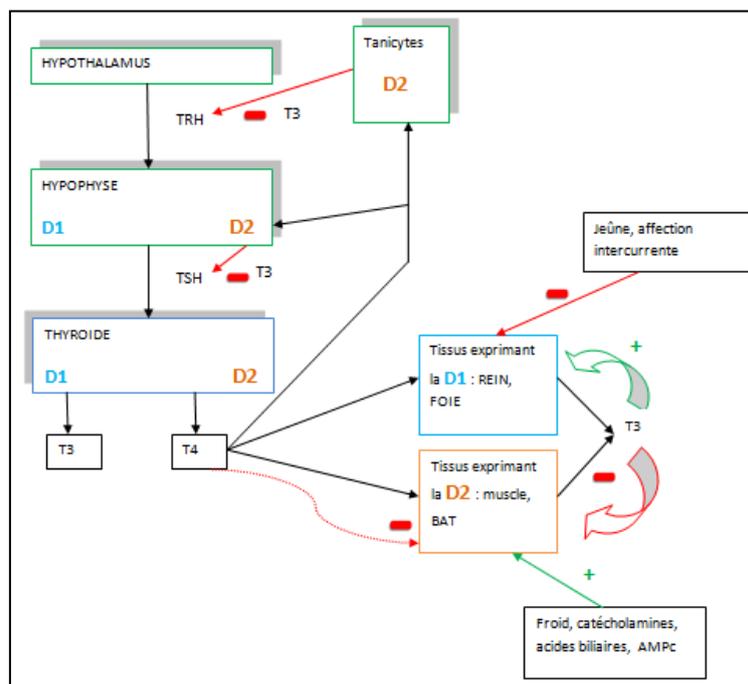


Figure 2. Localisation et régulation des désiodases (résumé non exhaustif)

2.3 Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire

La TSH est une glycoprotéine hétérodimérique synthétisée par les cellules thyrotropes et composée de deux sous-unités : la sous-unité α commune à la FSH, la LH et l'hCG, et la sous-unité β spécifique de la TSH. Elle est sécrétée en situation physiologique, de manière pulsatile, selon un rythme circadien (22) avec une augmentation des taux au cours des premières heures de la nuit (+50%). L'insuffisance thyrotrope se caractérise par l'absence de pic nocturne, alors que les taux de TSH diurnes sont normaux (23).

Les pulses ne sont pas induits par la TRH : il y a maintien des pulses en cas de section de la tige pituitaire ; l'injection continue de TRH ne modifie pas la pulsativité (de même que la somatostatine ou la dopamine). En revanche, l'injection de naloxone fait disparaître les pulses. Les opiacés exercent un effet positif sur la TSH, au moins en aigu. La dopamine exerce un effet positif sur la TRH (24). La somatostatine, son analogue l'octréotide, la dopamine, les glucocorticoïdes, la GH et d'autres médicaments inhibent la sécrétion de TSH (figure 3). Toutefois ces effets ne sont pas majeurs : la TSH diminue mais se normalise rapidement par le rétrocontrôle positif des hormones thyroïdiennes dans les cas d'un axe thyrotrope indemne.

La TSH est glycosylée sous le contrôle de la TRH, permettant la facilitation de l'hétérodimérisation, le repliement des sous-unités et la stabilité de la molécule. La glycosylation permet de moduler son activité biologique (25).

La TSH stimule toutes les étapes de production et sécrétion des hormones thyroïdiennes, elle a également un effet trophique sur le tissu thyroïdien.

Les hormones thyroïdiennes, inhibent la sécrétion de TSH et de TRH. L'expression de la sous-unité β de la TSH est régulée, via la séquence TRE, par la T3 issue de la désiodation de la T4 via la voie D2. A l'inverse, la TSH est augmentée par de légères diminutions de ces hormones.

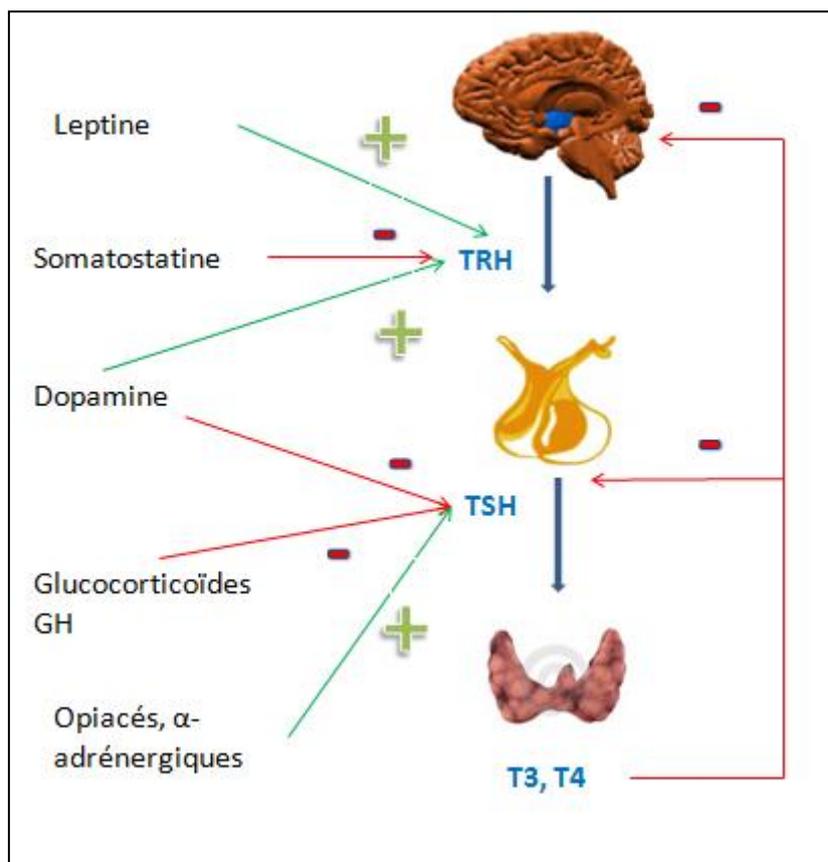


Figure 3. Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (résumé non exhaustif)
Les glucocorticoïdes ont aussi un effet hypothalamique inhibant (non reporté sur le schéma)

La TRH est sécrétée de manière pulsatile ; elle dérive de la pro-TRH, un peptide sécrété par les neurones para-ventriculaires hypothalamiques ; il est également présent au niveau hypophysaire, des îlots pancréatiques et de l'appareil génital. La production de pro-TRH est activée en cas d'hypothyroïdie et inhibée en cas d'hyperthyroïdie. La TRH stimule la sécrétion de TSH. La stimulation chronique par la TRH augmente la glycosylation de la TSH, qui lui confère sa bioactivité.

Le rétrocontrôle des hormones thyroïdiennes fait intervenir les tanicytes, cellules gliales situées au pourtour du 3^{ème} ventricule, lieu de la désiodation par D2 de T4 en T3 qui est acheminée vers l'hypothalamus entraînant la répression du gène codant pour la TRH (26,27).

La large variabilité inter-individuelle des taux de TSH et T4L (28) laisse penser que chaque individu à son propre niveau de régulation hypothalamo-hypophyso-thyroïdien

(29). On estime que 45 à 65% des variations de la fonction thyroïdienne sont déterminées génétiquement, et que le reste est fonction de facteurs individuels et environnementaux (tabagisme, statut iodé, IMC..) (29). Plusieurs variants de gènes intervenant dans la synthèse, le transport, le métabolisme et l'action des hormones thyroïdiennes ont été décrits. On peut citer des variants dans le gène codant pour le récepteur de la TSH, les récepteurs aux hormones thyroïdiennes, les transporteurs mais également les désiodases (29).

3. Physiopathologie de l'insuffisance thyroïdienne

3 grands mécanismes physiopathologiques peuvent aboutir à une insuffisance thyroïdienne (1) :

- Défaut de stimulation par la TRH hypothalamique.
- Diminution de la TSH hypophysaire: mutation de la sous-unité β ou perte des cellules thyroïdiennes par un processus compressif.
- Anomalie de glycosylation de la TSH liées à un défaut de sécrétion de TRH ou un défaut de transmission du signal de la TRH: la forte teneur en acide sialique de la TSH entraîne une baisse de sa bioactivité (30). Ces anomalies de bioactivité ne sont pas mesurées en pratique courante ; elles se traduisent par l'absence d'élévation des hormones thyroïdiennes après test à la TRH, malgré de fortes augmentations des taux de TSH.

Ces 3 mécanismes peuvent être associés. Les insuffisances thyroïdiennes congénitales sont le plus souvent liées à un déficit quantitatif de la TSH, alors que les formes acquises associent un déficit quantitatif et qualitatif (31). L'origine hypothalamique des altérations qualitatives a été démontrée par la correction de la bioactivité de la TSH par l'administration chronique de TRH (32).

4. Diagnostic

Le diagnostic clinique d'insuffisance thyroïdienne est parfois difficile à évoquer. Les signes sont peu marqués et aspécifiques, l'hypothyroïdie étant moins profonde que dans les atteintes périphériques. Les signes cliniques peuvent être masqués par les signes des autres déficits

anté-hypophysaires associés (33). L'insuffisance thyroïdienne s'accompagne d'une détérioration de la qualité de vie des patients (34).

Le diagnostic biologique repose sur l'association d'une T4 libre basse et d'une TSH inappropriée. La TSH est variable: elle peut être basse, normale ou modérément élevée; respectivement 19, 70 et 11% dans le travail de Ferreti portant sur 37 patients insuffisants thyroïdiens (35). La T3 libre est souvent normale (35) par augmentation de l'activité de la D2 et donc peu utile au diagnostic. La T4T et la T3T sont également peu utiles pour le diagnostic (33,35).

Plusieurs outils ont été proposés dans les formes « frustes » où la T4L est dans les limites inférieures de la norme :

- **Evaluation longitudinale** : la diminution d'au moins 20 % de la T4L (avec la même trousse de dosage) chez un patient suivi pour pathologie hypothalamo-hypophysaire serait un argument pour l'insuffisance thyroïdienne (33). Ce seuil a été déterminé en tenant compte d'une variation normale, intra-individuelle d'environ 10% (28).
- Réponse anormale au **test à la TRH** : celui-ci montre une absence d'élévation des hormones thyroïdiennes. Il n'est pas utilisé en pratique, en raison d'une mauvaise valeur prédictive négative (36) : il était normal chez 9 des 11 enfants atteints d'insuffisance thyroïdienne. Ce test peut permettre de différencier l'origine hypothalamique de l'origine hypothalamique mais il n'est pas toujours concluant (4) et n'est donc pas recommandé. On peut l'utiliser en cas de doute diagnostique (31).
- Le **cycle de TSH**, peu utilisé, montre une absence de pic nocturne de TSH et nécessite l'hospitalisation des patients (37). Le cycle était aboli chez 10 des 11 enfants insuffisants thyroïdiens (14).
- Ferreti et al. ont étudié les **marqueurs indirects** pouvant aider à l'évaluation de la fonction thyroïdienne dans l'insuffisance thyroïdienne (CPK, bilan lipidique, TeBG, récepteurs solubles de l'interleukine 2 (IL2)...): seuls les récepteurs solubles de l'IL2 semblaient corrélés aux concentrations en hormones thyroïdiennes et notamment en cas de surdosage mais ne sont pas dosés en pratique courante. Ceci est expliqué par l'activation des lymphocytes par les hormones thyroïdiennes (38).

- Jostel et son équipe ont proposé le calcul du « **TSH index** » basé sur la relation logarithmique entre TSH et T4L dans une large population de référence (39). Le TSH index est une TSH ajustée sur la T4L (comme une calcémie corrigée serait ajustée sur la protidémie). Le «TSH index» permet de détecter un déficit précoce en TSH puisqu'il était anormal chez 21.9% des patients ayant une TSH et une T4L normales.
- Une équipe brésilienne (40) rapporte que la mise en évidence **d'anomalies de la fonction cardiaque** (durée de contraction isovolumétrique, durée de contraction isovolumétrique/durée totale d'éjection et index de performance myocardique) permet le diagnostic d'insuffisance thyroïdienne, notamment à un stade précoce où les concentrations de T4L sont encore dans les limites de la normale. Ces anomalies sont réversibles après introduction d'un traitement par lévothyroxine. Ces anomalies ne sont tout de même pas spécifiques, notamment chez des patients présentant une cardiopathie.
- **Diminution de la bioactivité de la TSH** : elle est étudiée *in vitro*, mais non mesurée en pratique courante.
- **Réponse à la TSH recombinante** : les patients ayant une insuffisance thyroïdienne non traitée ont une moindre élévation de la T4L par rapport aux témoins après injection de 0.9mg de TSH recombinante. Ce test n'est cependant pas forcément discriminant (41).
- Le groupe de travail de l'*European Thyroid Association* (ETA) (42) a proposé chez ces patients, de débiter un **traitement d'épreuve** par lévothyroxine pendant 3 mois et d'en évaluer le bénéfice clinique. Ceci est discutable puisqu'il est difficile de conclure à l'efficacité du traitement devant des signes cliniques non spécifiques. Nous pourrions également nous poser la question d'un effet placebo.

L'ETA dans ses Guidelines de 2018, recommande la confirmation sur 2 prélèvements (42), et l'élimination des diagnostics différentiels (Figure 4). Un des principaux diagnostics différentiels est la dyshormonémie des affections non thyroïdiennes : il faut donc s'assurer de l'absence de pathologies intercurrentes et utiliser le dosage de T3L qui est diminué dans la dyshormonémie des affections non thyroïdiennes et le plus souvent normal dans l'insuffisance

thyroïdienne débutante (43). Une T3L basse isolément doit faire rechercher une dys-hormonémie des affections non thyroïdiennes ou un défaut de désiodase (42).

Dyshormonémie des affections non thyroïdiennes
Hypothyroïxémie gestationnelle isolée
Anomalies techniques ou interférences ou déficit en TBG
Médicaments réduisant la sécrétion de TSH (dopamine, glucocorticoïdes, antiépileptiques, metformine...)
Prématurité (survenue plus tardive du pic de TSH)
Mutations de MCT8 (syndrome d'Allan-Herndon-Dudley)
Mutations du récepteur de la TRH α (résistance aux hormones thyroïdiennes α)
Mutation de la sous-unité β de la TSH avec bioactivité conservée mais perte de l'immunoréactivité de la TSH
Bilan de transition après traitement d'une hyperthyroïdie ou arrêt du traitement freinateur ou substitutif

Figure 4. Diagnostics différentiels d'une insuffisance thyroïdienne diagnostiquée par le couple TSH/T4L (d'après Persani et al.)(40)

5. Etiologies

5.1 Causes congénitales

Le développement des méthodes de séquençage de gènes, notamment NGS (42), a permis d'élargir la liste des mutations responsables dans l'insuffisance thyroïdienne congénitale. Certaines sont à l'origine d'insuffisance thyroïdienne isolée : il s'agit de la mutation du gène codant pour le récepteur de la TRH, de la mutation de la sous-unité β de la TSH (44). D'autres mutations sont à l'origine des déficits hypophysaires multiples. Les causes sont résumées dans la figure 4.

Associée à d'autres déficits anté-hypophysaires	Déficit de facteur de transcription : PROP1, PIT1, HESX1, LHX3, LHX4
	Résistance à la leptine, déficit en leptine
	Syndrome d'interruption de la tige
	Lésion hypothalamique
	Hamartome
Cliniquement isolée	Mutation de la sous-unité β de la TSH
	Résistance à la TRH : mutation du récepteur de la TRH (associé à un déficit en PRL)
	Mutation d'IGSF1 (liée à l'X) : macro-orchidie et possible déficit lactotrope

Figure 5. Etiologies des insuffisances thyroïdiennes congénitales (d'après Grunenwald et Al.)(2)

5.2 Causes acquises

Les causes acquises sont plus fréquentes, elles sont dominées par la compression tumorale liée à l'adénome hypophysaire qui représente environ 50% des insuffisances thyroïdiques (31,45). La radiothérapie est également responsable d'insuffisance thyroïdique, avec 65% d'insuffisances thyroïdiques rapportées après irradiation cérébrale (22) ; l'effet est dose-dépendant (46). Les différentes causes sont résumées dans la figure 5.

Lésions invasives ou compressives (macroadénomes hypophysaires, craniopharyngiomes, gliomes, méningiomes, métastases, selle turcique vide, anévrismes carotidiens, kyste de la poche de Rathke)
Causes iatrogènes (chirurgie, irradiations, médicaments)*
Traumatismes crâniens
Accidents vasculaires (apoplexie hypophysaire, syndrome de Sheehan, hémorragie sous arachnoïdienne, infarctus cérébral)
Hypophysites auto-immunes
Lésions infiltratives (sarcoïdose, hémochromatose, histiocytose X)
Lésions infectieuses (tuberculose, syphilis, mycoses)
Causes idiopathiques

Figure 6. Etiologies des insuffisances thyroïdiques acquises (d'après Grunenwald et Al.)(2) * Causes médicamenteuses : rétinoïdes, dopamine, glucocorticoïdes, metformine... Certains médicaments n'entraînent pas d'insuffisance thyroïdique, puisque le feed-back des hormones thyroïdiennes permet de compenser (29).

6. Traitement

6.1 Modalités

Le traitement repose sur une supplémentation en lévothyroxine. Son principal avantage est sa demi-vie longue (6-8 jours), permettant une seule prise quotidienne avec des taux relativement stables (8). Les doses sont similaires à celles utilisées dans l'hypothyroïdie périphérique (4), l'ETA recommande une dose de 1.2 à 1.6 µg/kg/jour, à ajuster selon l'âge, le sexe et les autres déficits associés. Chez les patients âgés, présentant une insuffisance thyroïdique ancienne et/ou à risque cardiaque, il est recommandé de débiter le traitement à faibles doses et d'augmenter progressivement avec contrôle biologique 4 à 6 semaines après la dose cible. Le traitement des formes frustes, n'est pas systématique chez les patients de plus de 75 ans (42). Les formes frustes sont définies par une T4L dans la limite inférieure de la

norme et sont donc diagnostiquées par le biais des outils précédemment décrits. Cependant, certains sujets sains peuvent avoir une T4L dans les limites inférieures de la normale sans avoir d'insuffisance thyroïdienne.

La monothérapie par T3L seule n'est pas recommandée. Elle nécessiterait plusieurs prises par jour en raison d'une demi-vie courte (25). Des études chez le rongeur ont montré que pour normaliser la TSH dans l'hypothyroïdie périphérique, des doses supra-physiologiques étaient nécessaires. La T3 étant la principale hormone active, ce traitement expose au risque de surdosage. A ce jour, il n'y a pas assez de preuves sur l'efficacité et la tolérance de ce traitement.

Le traitement par TRH a également été abandonné en raison de son coût et sa limitation aux causes hypothalamiques (4). Beck-Peccoz et al. ont étudié l'administration orale de 40mg de TRH par jour pendant 1 mois chez des patients présentant une insuffisance thyroïdienne d'origine hypothalamique : cela a permis la normalisation du bilan thyroïdien mais des études complémentaires sont nécessaires pour définir la dose optimale et prévenir le phénomène de désensibilisation des cellules thyroïdiennes que l'on rencontre lors des traitements au long cours par TRH (32).

Le traitement par TSH recombinante n'a pas été testé dans l'insuffisance thyroïdienne.

Il faut être vigilant chez les patients à risque d'hypopituitarisme, à la potentielle existence d'une insuffisance corticotrope qu'il faut compléter avant l'insuffisance thyroïdienne du fait d'un risque de décompensation.

6.2 Objectifs biologiques de traitement

Les critères de « bonne supplémentation » ne sont pas consensuels, Koulouri et al. rapportent que les patients insuffisants thyroïdiens sont moins bien substitués que les patients avec une hypothyroïdie périphérique (47).

- **TSH** :

La TSH ne peut être utilisée pour adapter le traitement puisque la TSH est souvent basse et que des faibles doses de lévothyroxine suffisent à freiner la TSH, et ce, avant résolution des symptômes (22,33).

Il persiste un rétrocontrôle des hormones thyroïdiennes sur la TSH, ainsi Shimon a défini que 98% des patients avec une TSH < 0.1 avaient une T4L normale et qu'une TSH > 1 signifiait un traitement insuffisant (48). Ceci n'est valable que si la TSH n'est pas d'emblée freinée.

- **T4L** :

La T4L est le meilleur marqueur d'une supplémentation adéquate (35), avec un pic dans les 2-4h qui suivent la prise de lévothyroxine, d'où l'intérêt de faire le dosage soit avant la prise soit au moins 4h après (49).

Bien que certains auteurs préconisent la normalisation de la T4L, la majorité préconise une T4L dans la moitié supérieure de la norme. Il n'y a pas de rationnel clairement établi mais une étude a montré que les patients traités pour une hypothyroïdie périphérique avaient des taux de T4L plus élevés que les témoins euthyroïdiens à TSH égales (34) et des T3L plus basses (50). Alexopoulou et al. rapportent que la moitié des patients insuffisants thyroïdiens, avec une T4L normale avait une T3L basse (33). Ceci peut expliquer l'intérêt d'avoir une T4L dans la moitié supérieure. Les patients avec une T4L dans la moitié supérieure de la norme avaient un meilleur score de Zulewski (annexe 1) témoignant de moindres signes d'hypothyroïdie (49), une amélioration du bilan lipidique et de la composition corporelle (51). A l'inverse, les patients avec une T4L dans la moitié inférieure avaient une température corporelle plus basse et des taux de T3L plus bas (34).

Chez les patients ayant une fonction thyroïdienne normale en pré chirurgie hypophysaire ou radiothérapie, Persani et al. proposent de cibler des taux de T4L similaires à ceux en pré thérapeutique (3). Ceci est discutable puisque l'absence de stimulation des désiodases par la TSH risque de ne pas aboutir à des taux de T3L préopératoires.

- **T3L** :

Si elle a peu d'intérêt pour le diagnostic, la T3L est utile pour dépister un surdosage (35,48). Les experts de l'ETA recommandent les dosages de TSH et T3L, en plus de la T4L, en cas de suspicion de sous- ou surdosage (42). En pratique, il est difficile d'évoquer un sous-dosage puisque les signes cliniques sont aspécifiques. De plus, la T3L plasmatique n'est pas forcément le reflet de la T3L tissulaire.

6.3 Impact des autres axes hypophysaires

En cas d'insuffisance thyroïdienne non isolée, les autres substitutions hormonales peuvent entraîner des changements de dose de lévothyroxine et nécessitent un contrôle des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes :

- La GH active la désiodase de type 2. L'ETA recommande une augmentation des doses de lévothyroxine lors de l'instauration d'un traitement par GH (42). Il faut rester vigilant aux taux de T3L pour éviter un surdosage (25).
- Les glucocorticoïdes induisent une diminution de la TSH, mais c'est un effet mineur. Il s'agit d'un mécanisme multifactoriel, hypothalamique et hypophysaire.
- Les œstrogènes, oraux ou transdermiques, augmentent les besoins en lévothyroxine par augmentation de la TBG (33).

Au CHU d'Amiens, nous considérons comme critères de bonne supplémentation : une T4L dans la moitié supérieure de la norme associée à une T3L normale.

7. Objectif du travail

Les critères de supplémentation de l'insuffisance thyroïdienne ne sont pas consensuels. Nous appellerons dans notre étude les patients « bien substitués » ceux qui répondent à nos critères de substitution, à savoir : T4L dans la moitié supérieure de la norme et T3L normale.

L'objectif principal est de caractériser notre file active de patients insuffisants thyroïdiens. Les objectifs secondaires sont :

- **étudier le ratio T4L/T3L chez les patients « bien substitués »**
- **étudier les facteurs déterminants la T3L chez les patients avec une T3L normale et la répartition du ratio T4L/T3L dans ce groupe**

MATERIEL ET METHODES

1. Population de l'étude

Nous avons mené une étude rétrospective de recherche non interventionnelle, monocentrique. La population de l'étude est constituée d'une cohorte de patients atteints d'insuffisance thyroïdienne, suivis dans le service d'Endocrinologie du CHU d'Amiens, sur la période du 01 juillet 2016 au 31 juillet 2018.

Les critères d'inclusion étaient :

- Insuffisance thyroïdienne, définie par l'association T4L basse et TSH inadaptée, déjà substituée
- Age > 18 ans
- De sexe féminin ou masculin

Les critères d'exclusion étaient :

- Hypothyroïdie périphérique pré-existante, quelle que soit la cause
- Découverte d'insuffisance thyroïdienne

Les critères de non inclusion étaient :

- Patients pour lesquels les données du bilan thyroïdien n'étaient pas disponibles ou étaient issues de laboratoires extérieurs (kit de dosage différent).

2. Recueil des données

Le recueil de données a été fait de manière rétrospective sur le logiciel du CHU d'AMIENS, Dx Care.

Les données recueillies étaient :

- Phénotypiques : âge, sexe, poids, taille, cause de l'insuffisance thyroïdienne, antécédent de chirurgie hypothalamo-hypophysaire, radiothérapie cérébrale ou hypophysaire, présence ou non d'autres suppléments hypophysaires.

- Relatives à la substitution en hormones thyroïdiennes : dose de lévothyroxine, bilan thyroïdien : T3L, T4L et TSH. Les valeurs de référence étaient respectivement 0.221-0.397 ng/dL ; 0.76- 1.46 ng/dL ; 0.4- 4 mUI/L.
Les dosages ont utilisé une technique immunoenzymatique chimioluminescente avec le kit *LOCI Vista 500 Siemens*.
Le critère « bien substitué » était défini par une T4L dans la moitié supérieure de la normale, à savoir 1.10 ng/dL et une T3L normale.
- Relatives au retentissement de la substitution : pression artérielle, fréquence cardiaque, TeBG, bilan lipidique complet.

3. Considérations éthiques

Notre travail a été déclaré à la direction de recherche clinique et d'innovation (DRCI) du CHU d'AMIENS dans le cadre de la Commission de Recherche « hors Loi Jardé ». Les données ont été enregistrées de manière anonyme.

4. Analyses statistiques

Les variables quantitatives sont décrites en moyennes et écarts type. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage. Les moyennes ont été comparées par le test de Welch en cas de distribution normale, dans le cas contraire les distributions des variables quantitatives ont été comparées par le test de Mann-Whitney.

Une valeur p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative pour l'ensemble des tests.

Pour comparer le groupe « bien substitué » au groupe « insuffisamment substitué », nous avons réalisé une régression logistique, avec comme variables explicatives la dose-poids, le sexe et la taille. Nous avons introduit dans le modèle statistique les variables qui avaient une p-value inférieure à 0.16 lors de l'analyse univariée.

Nous ne disposons pas des médianes et moyennes pour les valeurs de T3L et T4L par le laboratoire Siemens, nous avons donc fait une approximation mathématique en utilisant la courbe de répartition des témoins de l'article de Plouvier et al. (52) et en appliquant une loi

log-normale aux valeurs de nos dosages. Pour valider cette formule log-normale d'approximation, les valeurs de médiane et moyenne de T3L du kit utilisé dans le travail de Plouvier et al. (52) ont été calculées et comparées aux valeurs de l'article. On retrouve une moyenne de T3L calculée à 4.95 pmol/L contre une moyenne de T3 mesurée à 4.91 pmol/L, et une médiane de T3L calculée à 4.93 pmol/L pour une médiane mesurée à 4.87 pmol/L.

Le calcul pour notre kit de dosage donne :

- Une moyenne de T3L à 4.605 pmol/L (soit 0.299 ng/dL) et une médiane à 4.554 pmol/L (soit 0.297 ng/dL).
- Une moyenne de T4L à 13,76 pmol/l (soit 1.069 ng/dL) et une médiane à 13,57 pmol/l (soit 1.054 ng/dL).

Les analyses ont été réalisées sur le site (<https://www.pvalue.io>), interface graphique du logiciel de statistique R.

RESULTATS

1. Caractéristiques générales de la population

Les caractéristiques principales de notre population sont résumées dans le tableau 1.

**Données phénotypique :*

124 patients ont été inclus. L'insuffisance thyroïdienne est isolée chez 30 patients (24%). 57 patients ont une insuffisance corticotrope (46%) et 41 patients sont supplémentés sur le plan gonadotrope (33%). 11 patients ont un traitement par hormone de croissance (8.9%).

L'insuffisance thyroïdienne est le plus souvent secondaire à un adénome hypophysaire (81%). Les autres étiologies sont détaillées dans la figure 7.

92 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical, 46 ont eu une radiothérapie.

Une grande partie des patients (48%) est en obésité : l'IMC moyen de notre population est de 30.5 kg/m². La médiane de l'IMC est à 29.6 kg/m².

**Données thérapeutiques :*

Tous les patients sont sous lévothyroxine seule, avec une dose-poids journalière moyenne à 1.34µg/kg/jour. La répartition des doses-poids journalières est représentée par la figure 8.

L'insuffisance thyroïdienne est considérée comme « bien substituée » selon nos critères chez 45 patients, soit 36.3% de notre population.

La TSH moyenne est à 0.43 mUI/L, elle est indosable chez 32 patients et inférieure à 1mUI/L chez 71 patients. La médiane de T3L est de 0.263 ng/dL (pour une médiane normale calculée à 0.299 ng/dL) ; la médiane de T4L est de 1.04 ng/dL (pour une médiane normale calculée à 1.054 ng/dL). La T4L est au-dessus de la norme chez 4 patients. Le ratio T4L/T3L moyen est de 4.04 (pour une normale selon la littérature entre 3,1 et 3,3), avec des ratios variant de 1.97 à 7.46. 95 patients (76.6%) ont un ratio supérieur à la norme.

**Retentissement :*

Les données concernant le retentissement sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques générales de la population d'insuffisants thyroïdiens

Patients insuffisants thyroïdiens	n=124
Données phénotypiques	
Age (années)	55.1 ± 15.3
Sexe ratio H/F	72/52
IMC (kg/m ²)	30.5 ± 6.56
Traitement chirurgical	92 (74%)
Traitement par radiothérapie	46 (37%)
Nombre de déficit associé 0/1/2/3/4 (n patients)	30/43/24/23/4
Insuffisance corticotrope	57 (46%)
Supplémentation gonadotrope	41 (33%)
Supplémentation somatotrope	11 (8.9%)
Données thérapeutiques	
Dose journalière de lévothyroxine (µg/jour)	117 ± 44.4
Dose-poids journalière de lévothyroxine (µg/kg/j)	1.34 ± 0.49
Dose journalière pour surface corporelle de lévothyroxine (µg/m ²)	56.5 ± 19.5
TSH (0.4-4 mUI/L)	0.430 ± 0.75
T4L (N 0.76-1.46 ng/dL)	1.05 ± 0.23
T3L (N 0.221-0.397 ng/dL)	0.265 ± 0.05
Ratio T4L/T3L (N 3.1-3.3)	4.04 ± 1.04
Retentissement	
Pression artérielle systolique (mmHg)	129 ± 13.7
Pression artérielle diastolique (mmHg)	76.9 ± 10.1
Fréquence cardiaque (bpm)	70.7 ± 11
TeBG (N H 10-57 ; F 18-144 nmol/L)	38.1 ± 25.6
Cholestérol total (g/L)	2.06 ± 0.43
HDL- cholestérol (g/L)	0.485 ± 0.12
LDL-cholestérol (g/L)	1.28 ± 0.40
Triglycérides (g/L)	1.76 ± 2.07

Les variables qualitatives sont présentées en nombre de patients et pourcentage ; les variables quantitatives sont présentées avec moyenne et écart-type. Bpm : battements par minute. N= normes ; H= hommes ; F= femmes.

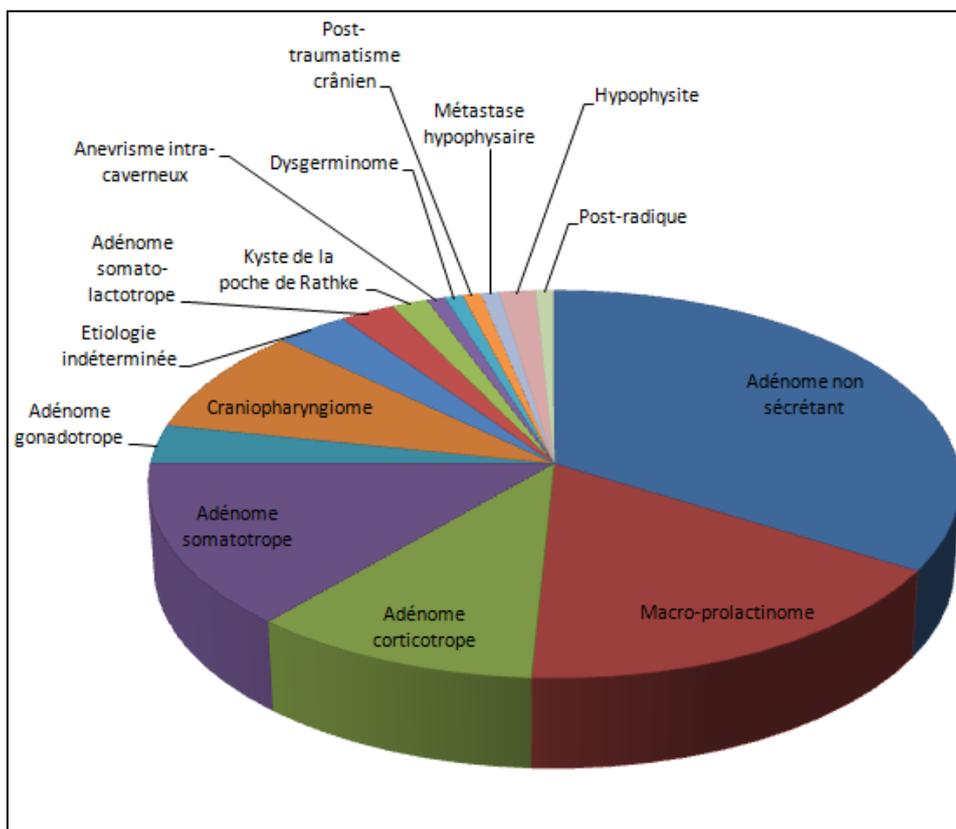


Figure 7. Etiologies de l'insuffisance thyroïdienne dans notre population

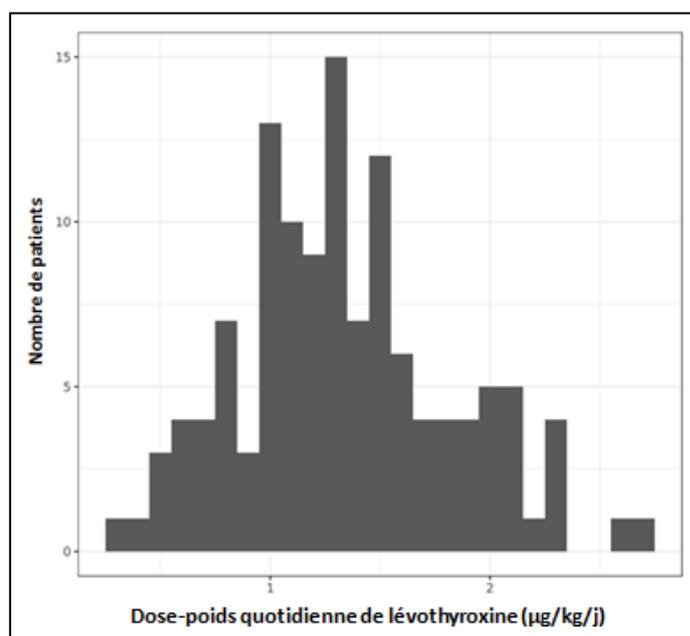


Figure 8. Répartition des doses-poids journalières de lévothyroxine (µg/kg/j)

2. Comparaison du groupe « bien substitué » au groupe « insuffisamment substitué »

Les données les plus pertinentes sont détaillées dans le tableau 2.

Tableau 2. Comparaison des groupes « bien substitué » en lévothyroxine versus « insuffisamment substitué » en analyse univariée.

	Groupe insuffisamment substitué (n= 79)	Groupe bien substitué (n= 45)	p
Données phénotypiques			
Age (années)	54.7 (±14.5)	55.9 (±16.8)	0.69
Taille (cm)	172 (±9.07)	168 (±9.22)	0.023
IMC (kg/m ²)	30.1 (±5.70)	31.2 (±7.88)	0.43
Données thérapeutiques			
Dose-poids de l-thyroxine (µg/kg/j)	1.28 (±0.444)	1.46 (±0.539)	0.063
Dose de l-thyroxine (µg/jour)	114 (±45.4)	123 (±42.4)	0.26
TSH (0.40-4 mUI/L)	0.500 (±0.850)	0.307 (±0.513)	0.12
T4L (0.76-1.46 ng/dL)	0.933 (±0.193)	1.25 (±0.143)	<0.001
T3L (0.221-0.397 ng/dL)	0.252 (±0.0499)	0.288 (±0.0383)	<0.001
Ratio T4L/T3L (N 3.1-3.3)	3.83 (±1.12)	4.40 (±0.745)	<0.01
Retentissement			
TeBG (H 10-57 ; F 18-144 nmol/L)	34.8 (±25.0)	45.6 (±25.8)	0.028
Triglycérides (g/L)	1.99 (±2.53)	1.36 (±0.697)	0.044
LDL-cholestérol (g/L)	1.28 (±0.362)	1.28 (±0.454)	0.97

Les variables quantitatives sont présentées avec moyenne et écart-type. H= hommes ; F= femmes.

**Données phénotypiques :*

Les 2 groupes ne diffèrent pas en termes d'âge, de sexe ratio, de poids ou de surface corporelle. La taille est significativement plus petite dans le groupe « bien substitué » : 168 cm versus 172 cm, $p=0.023$.

Il n'y a pas de différence entre les 2 groupes concernant l'antécédent de chirurgie ou radiothérapie, le nombre de déficit associé ou les supplémentations hypophysaires associées.

La durée de suivi dans le service n'a pas été étudiée.

**Données relatives à la substitution en hormones thyroïdiennes :*

Il n'y a pas de différence significative concernant les doses de lévothyroxine qu'elles soient en valeur absolue ($p=0.26$) ou rapportées à la surface corporelle ($p= 0.078$). La dose-poids en lévothyroxine a tendance à être plus élevée dans le groupe « bien substitué », mais ceci n'est pas significatif ($p=0.063$).

La TSH ne diffère pas entre les 2 groupes. Par définition, les taux moyens de T3L et T4L sont significativement plus élevés dans le groupe « bien substitué », respectivement 0.288 ng/dL contre 0.252 ng/dL (figure 10) et 1.25 ng/dL contre 0.933 ng/dL ($p<0.001$) (figure 11). Pour faciliter la lecture de la répartition des T3L, nous avons ajouté une figure à nuage de points (figure 12) pour la T3L bien que ceci puisse paraître redondant.

Le ratio T4L/T3L est significativement plus élevé dans le groupe « bien substitué » : 4.40 versus 3.83, $p< 0.01$. 2 patients dans le groupe « bien substitué » ont un ratio physiologique, contre 8 dans le groupe « insuffisamment substitué ». Des ratios très élevés sont observés dans les 2 groupes (figure 9).

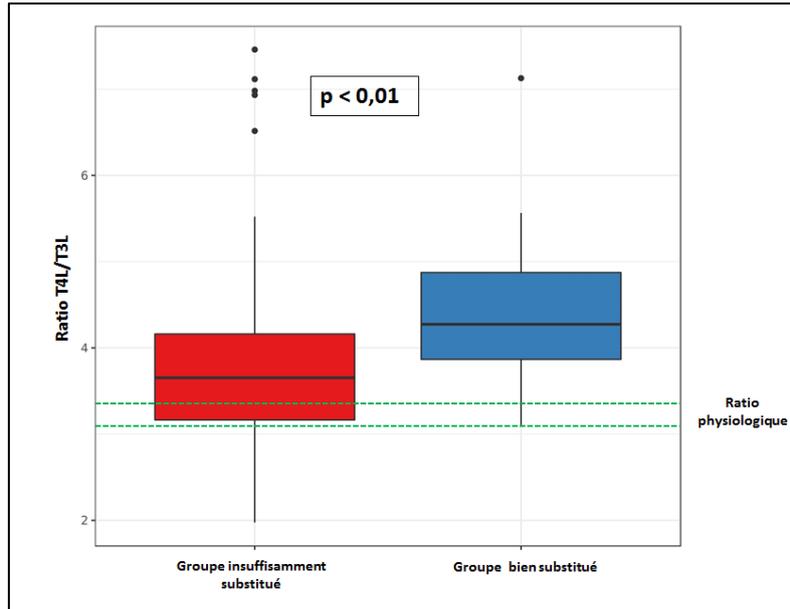


Figure 9. Comparaison des ratios T4L/T3L entre les groupes « bien substitué » et « insuffisamment substitué »

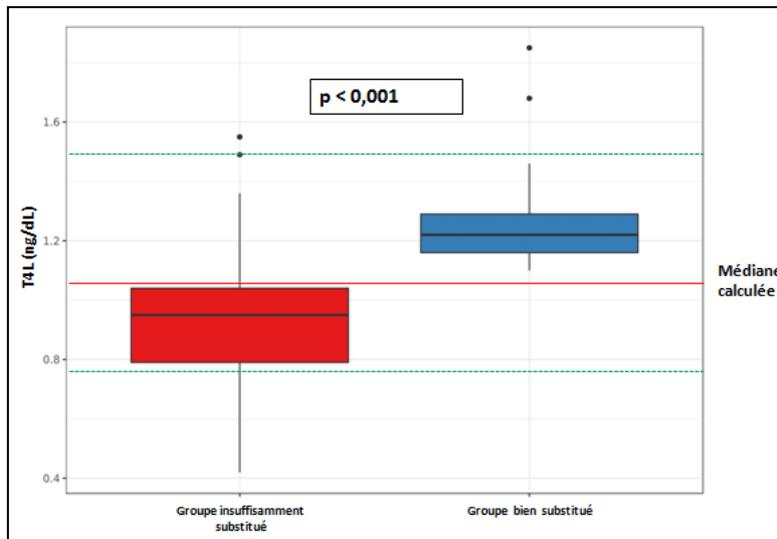


Figure 10. Répartition des T4L dans les groupes « bien substitué » et « insuffisamment substitué »
Les lignes pointillées représentent les normes de T4L.

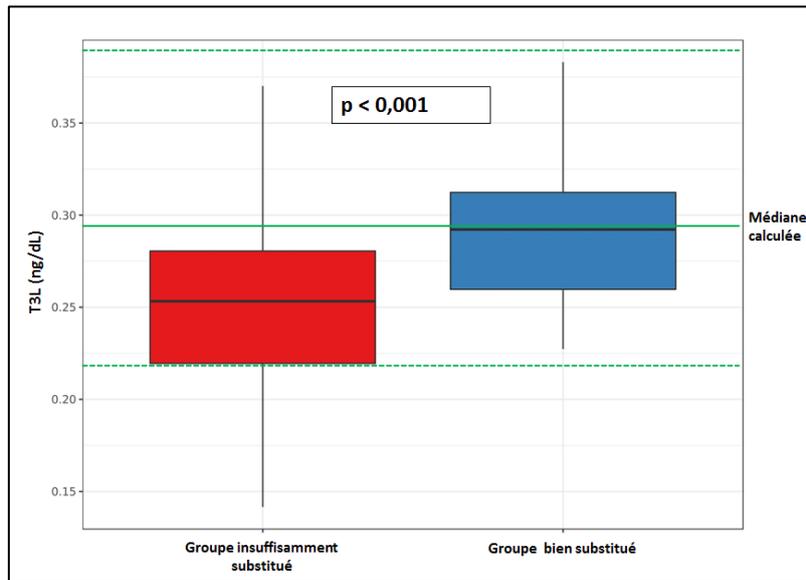


Figure 11. Répartition des T3L dans les groupes « bien substitué » et « insuffisamment substitué »
Les normes de T3L sont représentées par les lignes pointillées.

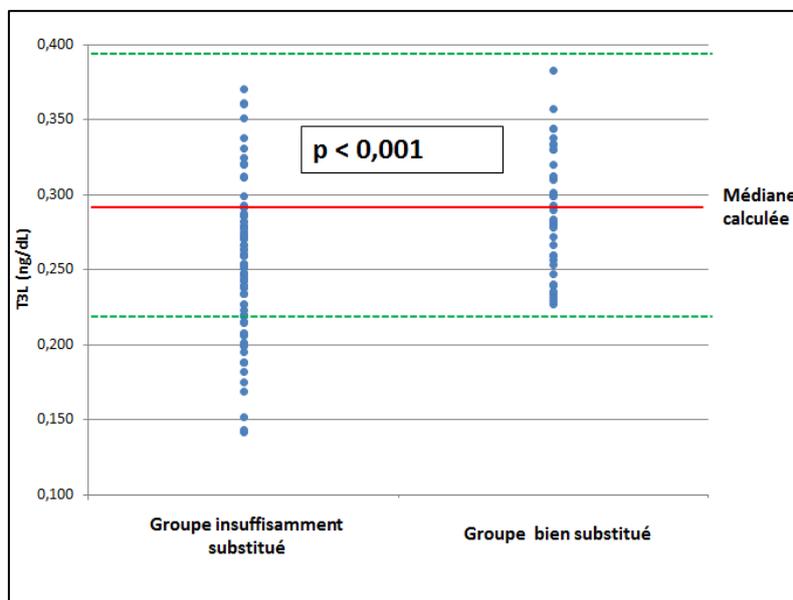


Figure 12. Répartition des T3L dans les groupes « bien substitué » et « insuffisamment substitué »
Les normes de T3L sont représentées par les lignes pointillées.

**Données relatives au retentissement de la supplémentation :*

Les paramètres cliniques tels que fréquence cardiaque et pression artérielle ne diffèrent pas entre les 2 groupes.

Concernant les marqueurs indirects de la fonction thyroïdienne : la TeBG est plus élevée (45.6 versus 34.8 nmol/L, $p=0.028$) (figure 13). La répartition des valeurs montre que le recouvrement des valeurs est très important avec même des valeurs très hautes dans le groupe « insuffisamment substitué ». Les triglycérides sont plus bas chez les patients « bien substitués » (1.36 versus 1.99 g/L, $p=0.044$) (figure 14). Il n'y a pas de différence significative pour le cholestérol total, le HDL-cholestérol et LDL-cholestérol.

En analyse multivariée, le sexe, la taille et la dose-poids de lévothyroxine ne sont pas significativement associés au critère d'efficacité.

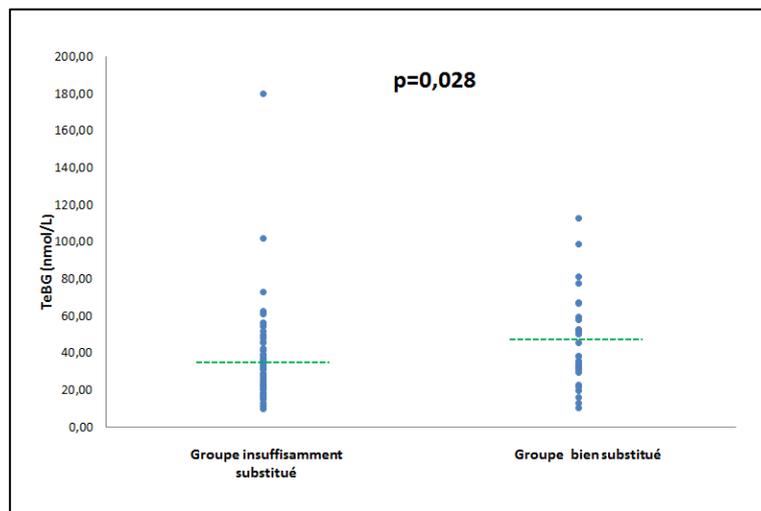


Figure 13. Répartition des TeBG dans les groupes « bien substitué » et « insuffisamment substitué »
Les lignes pointillées vertes représentent les moyennes de TeBG dans chaque groupe.

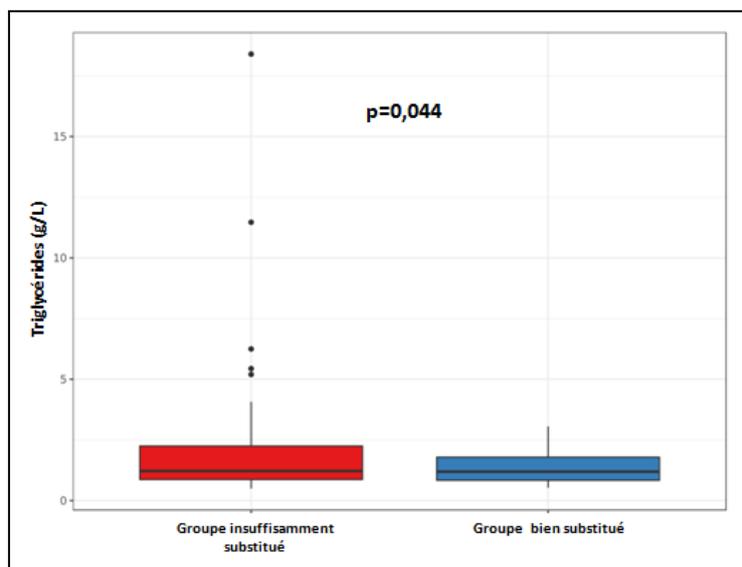


Figure 14. Comparaison des taux de TG dans les groupes « bien substitué » et « insuffisamment substitué »

3. Etude du ratio T4L/T3L dans le groupe « bien substitué »

2 patients du groupe « bien substitués » ont un ratio physiologique entre 3.10-3.30. Aucun patient du groupe « bien substitué » n'a un ratio inférieur à 3.10.

En analyse univariée, il n'y a pas de relation statistiquement significative entre le ratio T4L/T3L et la cause de l'insuffisance thyroïdienne, l'existence d'autres déficits hypophysaires ou les hormonothérapies substitutives associées.

Le ratio T4L/T3L est significativement plus bas chez les patients opérés (4.17 versus 4.82, $p=0.035$), chez les patients ayant eu une radiothérapie (3.91 versus 4.42, $p=0.046$) et chez les hommes (3.94 versus 4.54, $p=0.034$) (tableau 3).

Les conditions d'homoscédasticité ne sont pas respectées : l'analyse multivariée par régression logistique n'est normalement pas possible. Etant donné le nombre de patients supérieur à 30, nous avons tout de même réalisé l'analyse multivariée par régression logistique : la chirurgie ($p=0.03$) et le sexe (0.01) restent significativement associés au ratio T4L/T3L (données non représentées).

Tableau 3. Facteurs associés au ratio T4L/T3L dans le groupe « bien substitué » en analyse univariée

	Ratio T4L/T3L (n=45)	p
Cause		
- Adénome hypophysaire	4.40 (±0.647)	0.96
- Autre	4.41 (± 0.767)	
Traitement chirurgical :		
- Oui	4.31 (± 0.769)	0.035
- Non	4.75 (± 0.542)	
Radiothérapie :		
- Oui	4.22 (± 0.969)	0.046
- Non	4.49 (± 0.603)	
Sexe :		
- Homme	4.16 (± 0.642)	0.034
- Femme	4.61 (± 0.780)	
Insuffisance corticotrope		
- Oui	4.29 (± 0.910)	0.15
- Non	4.47 (± 0.619)	
Supplémentation gonadotrope		
- Oui	4.23 (± 0.579)	0.38
- Non	4.46 (± 0.796)	
Supplémentation par GH :		
- Oui	4.08 (± 0.453)	0.28
- Non	4.44 (± 0.769)	

Les ratios sont présentés en moyenne et écart-type. GH: hormone de croissance.

4. Facteurs déterminant la T3L chez les patients à T3L normale

Le ratio n'étant à l'objectif qu'un faible nombre de fois chez nos patients « bien substitués », nous avons regardé le groupe avec comme critère T3L normale sans tenir compte de la T4L.

101 patients ont une T3L normale (81%). Dans ce groupe à T3L normale, toutes les variables ont été testées. Aucune variable ne ressort significative en dehors du traitement par GH qui est associé à une T3L moyenne plus élevée (0.301 versus 0.279 ng/dL) mais ceci n'est pas significatif ($p=0.061$).

Il existe une corrélation négative entre la T3L et l'IMC (coefficient de corrélation -0.278 ; $p<0.01$). La corrélation négative entre la T3L et la TSH est à la limite de la significativité (coefficient de corrélation -0.191 ; $p=0.057$). Il existe une corrélation positive entre la T3L et la T4L (coefficient de corrélation 0.220 , $p=0.027$) et la dose-poids de lévothyroxine (coefficient de corrélation 0.352 , $p<0.001$).

Nous avons divisé en 3 sous-groupes les patients à T3L normale en fonction de leur ratio. 10 patients ont un ratio physiologique. 75 patients ont un ratio au-dessus de la norme. Les valeurs de T3L selon les sous-groupes sont représentées dans la figure 15.

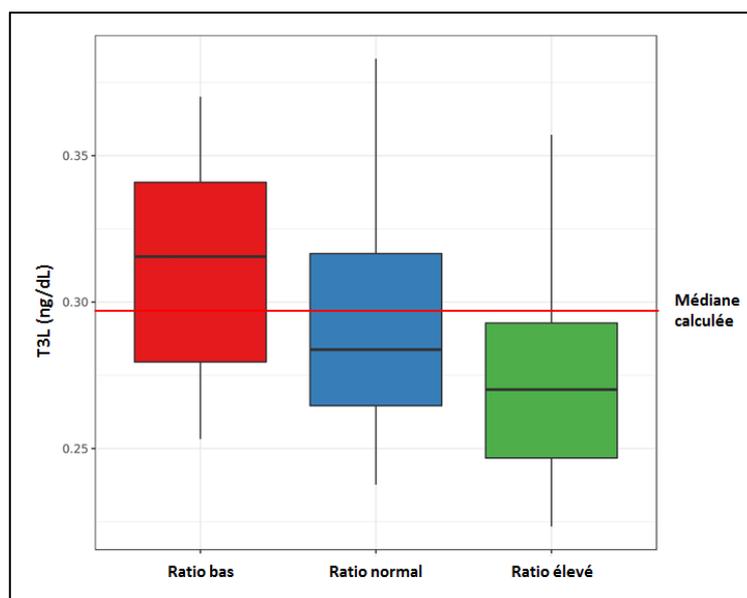


Figure 15. Répartition des T3L dans la population à T3L normale, selon le ratio T4L/T3L

Le groupe ayant un ratio normal est celui où la médiane de T3L calculée semble la plus proche de la médiane du groupe. Nous avons donc regardé la répartition des ratios selon que la T3L était sous la médiane calculée (groupe 1) ou au-dessus de la médiane calculée (groupe 2). La moyenne du rapport T4L/T3L est 4 (± 0.838) dans le groupe 1 versus 3.53 (± 0.679) dans le groupe 2 ($p < 0.01$) (figure 16).

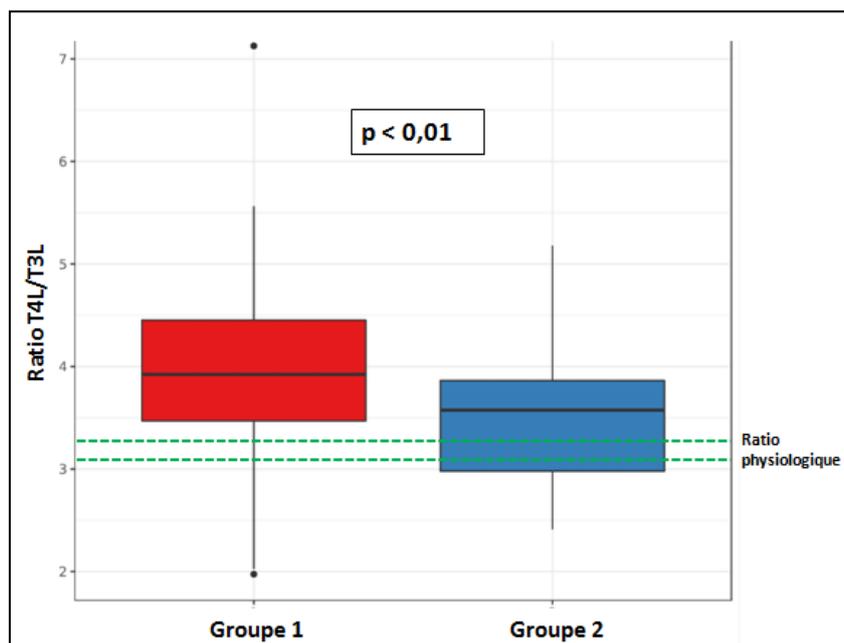


Figure 16. Comparaison du ratio T4L/T3L entre le groupe à T3L inférieure à la médiane calculée (groupe 1) et le groupe à T3L supérieure à la médiane calculée (groupe 2)

DISCUSSION

1. Caractéristiques générales

** Données phénotypiques:*

Nous avons inclus 124 patients insuffisants thyroïdiques, majoritairement secondaires à des **adénomes hypophysaires**. Les adénomes hypophysaires sont responsables d'environ 50% des insuffisances thyroïdiques (22,31), soit par compression des cellules thyroïdiques, par interruption de la tige, ou plus rarement par apoplexie hypophysaire (4). L'insuffisance thyroïdique peut aussi survenir en post-opératoire ou post-radique.

Nous n'avons aucune **insuffisance thyroïdique congénitale**, probablement du fait que ces patients soient suivis essentiellement en consultation après le relai vers l'endocrinologie adulte et que notre recrutement s'est fait exclusivement en hôpital de jour. Les patients suivis en consultation n'ont pas été inclus en raison de données manquantes et/ou de kits de dosage différents.

Le sexe ratio est proche de 1, avec légèrement plus d'hommes que de femmes à la différence de ce que l'on note pour l'hypothyroïdie périphérique. **L'IMC moyen** est de 30.5 kg/m² témoignant d'une population en obésité. L'obésité est fréquente en Picardie avec une prévalence de 20% (53).

** Données thérapeutiques:*

La dose de lévothyroxine moyenne dans notre population est de 1.34µg/kg/jour, en deçà de 1.6µg/kg/jour, dose décrite comme permettant l'amélioration du score de Zulewski dans l'étude randomisée contrôlée (49) ayant comparé en cross-over un traitement empirique (dose moyenne 1 µg/kg/jour) au traitement ajusté au poids à 1.6µg/kg/j. La dose de 1.6µg/kg/jour améliorait l'IMC, le profil lipidique et les signes d'hypothyroïdie sur le score de Zulewski. Il n'y avait pas de différence sur le bien-être ou les fonctions cognitives. Notre dose moyenne se rapproche de celle de Ferreti et al. qui rapportaient une dose moyenne à 1.3µg/kg/j chez les plus de 60 ans et 1.6µg/kg chez les moins de 60 ans (35). Dans le travail de Slawik, sous schéma dit « empirique », la dose moyenne était plutôt de 1µg/kg/j (49). L'ETA recommande une dose entre 1.2 et 1.6µg/kg/j (42).

Il existe une grande **variabilité des doses** dans notre cohorte : de 0.27µg/kg/j à 2.68µg/kg/j, pouvant être liée à différents facteurs. Ceci est le reflet d'une différence de profondeur de l'insuffisance thyroïdienne, que nous ne pouvons déterminer puisque nos patients étaient déjà tous substitués et que nous n'avons pas toujours leur bilan initial. Par ailleurs, notre cohorte est hétérogène, constituée de patients inclus à des temps différents de la maladie et possiblement en phase d'adaptation de traitement. 37 % ont eu une radiothérapie avec une insuffisance thyroïdienne évolutive dans le temps. Ces patients sont également suivis par leur médecin traitant ou d'autres spécialistes et il est fréquent de voir des modifications de dosage de lévothyroxine en lien avec une méconnaissance de l'insuffisance thyroïdienne et l'ajustement inapproprié du traitement sur la TSH.

Peut se poser la question d'une autonomie thyroïdienne résiduelle : au cours de l'insuffisance thyroïdienne, la production thyroïdienne est décrite comme absente du fait d'un manque de stimulation par la TSH (34), mais des auteurs rapportent qu'une faible substitution par lévothyroxine inhibe la sécrétion thyroïdienne résiduelle. Ferretti a dosé la thyroglobuline chez des patients insuffisants thyroïdiens : aucune corrélation inverse entre thyroglobuline et dose de lévothyroxine n'a été mise en évidence. La thyroglobuline était toutefois significativement plus élevée lors de la phase d'arrêt du traitement que sous traitement, ce qui plaide en faveur d'une inhibition de la sécrétion thyroïdienne (35).

Seuls 10 patients ont un **ratio T4L/T3L physiologique** : 2 patients dans le groupe « bien substitué » et 8 dans le groupe « insuffisamment substitué ». 95 patients ont un ratio supérieur à 3.30. Gullo et al. rapportent qu'environ 30% des patients athyroïdiens substitués avaient un ratio supérieur à la norme (9). On sait que les patients traités par lévothyroxine ont un ratio T4L/T3L plus élevé que les sujets euthyroïdiens (10,50). Le ratio est proportionnel à la dose de lévothyroxine (9). Le ratio T4L/T3L était plus élevé chez les patients insuffisants thyroïdiens que chez les patients présentant une hypothyroïdie périphérique (34), et semble donc être affecté par la déficience en TSH. Deux hypothèses sont émises : la diminution de la production thyroïdienne de T3 et la diminution de l'activité de la D2(34,54,55), comme en témoignent des T3L basses malgré des T4L normales voire hautes chez des patients insuffisants thyroïdiens supplémentés (33).

La voie de la D2 ne compense donc pas toujours l'absence de T3 thyroïdienne. Pour rappel, la D2 n'est pas régulée positivement par la baisse de T3. Le défi consiste donc à « normaliser »

la T3 en augmentant les doses de LT4, mais avec un risque de TSH freinée, d'une T3 élevée dans les tissus exprimant la D2 et le risque des effets non génomiques des hormones thyroïdiennes et de leurs métabolites. Ito et al. ont montré que chez des patients thyroïdectomisés des doses suppressives de TSH étaient nécessaires pour obtenir une valeur de T3L similaire à celle préopératoire (56).

Se pose alors la question **d'apporter de la T3** pour s'affranchir des problèmes de désiodation: le traitement combiné est le traitement qui permet le plus de s'approcher du ratio physiologique. Cependant, dans les études où le traitement combiné permettait d'avoir un ratio proche du ratio physiologique, à 3.3 et 3.4, le traitement combiné n'était pas supérieur à la monothérapie en termes de qualité de vie, bien-être et fonctions cognitives dans l'hypothyroïdie périphérique (57,58). Ceci peut s'expliquer par le fait que la T3L plasmatique n'est pas le reflet de la T3L tissulaire (7).

La seule étude randomisée (49) qui a comparé la monothérapie au **traitement combiné** LT3+LT4 dans l'insuffisance thyroïdienne n'a pas montré de bénéfice: les taux de CPK étaient plus bas, le réflexe achilléen plus rapide, mais des taux supra-physiologiques de T3L ont été atteints, faisant maintenir dans les recommandations de l'ETA/ATA le traitement par LT4 seule (42,59). Les tests de mémoire et le Zulewski étaient meilleurs dans le groupe combiné mais seulement en comparaison au groupe traité par 1µg/kg/j de lévothyroxine, et non pas versus le groupe traité par 1.6µg/kg/j. Ce traitement peut tout de même être introduit à titre expérimental chez des patients qui, malgré des concentrations de T4L normales, restent symptomatiques et ce, malgré une bonne observance du traitement (60). Le risque de surdosage est plus important avec ce traitement (49).

La **grande hétérogénéité des ratios** dans notre travail objective probablement les différences de capacité de désiodation d'un patient à l'autre. Les patients à ratio élevé sont probablement les « mauvais désiodeurs »: ceci peut être secondaire au déficit en TSH, ou la conséquence d'un polymorphisme dans le gène codant pour la D2. Les patients à ratio bas sont probablement les « bons désiodeurs » ou ceux qui conservent une production thyroïdienne de T3.

Il est difficile d'évaluer l'autonomie thyroïdienne puisque le dosage de thyroglobuline est rarement fait.

Midgley et al. ont estimé, en tenant compte de la saturation de l'enzyme, l'activité de désiodase à partir du ratio T4L/T3L, chez des patients traités pour une hypothyroïdie périphérique. Ils ont constaté que l'activité de désiodase était corrélée au volume thyroïdien et inversement corrélée à la dose de lévothyroxine. Les « mauvais désiodeurs » avaient des doses plus élevées de LT4 mais des T3L plus basses, ce qui montre que l'augmentation des doses de lévothyroxine n'aboutit pas toujours à une normalisation de la T3L (61).

Plusieurs polymorphismes dans les gènes codant pour les désiodases ont été décrits (62). Ils sont à l'origine de diminution ou d'augmentation de l'activité des désiodases de type 1 et 2. Ils sont détaillés dans l'annexe 2.

Il est difficile d'évaluer l'impact des polymorphismes de la désiodase en raison de la diversité des études et notamment (62), des âges différents, le vieillissement qui s'associe à une baisse de la contribution de la D2, le statut iodé, variable selon les études, les facteurs ethniques.

La **T4L** est au-dessus de la norme chez 4 patients : 2 dans chaque groupe. Nos critères, avec pour objectif de normaliser la T3L quel que soit le niveau de T4L, peuvent également être discutés au vu du risque de taux supra-physiologiques de T4L et ses conséquences potentielles. En effet, longtemps considérée comme une pro-hormone, il s'avère que la T4 et ses métabolites exercent des effets non génomiques (13,14,63).

2. Comparaison des groupes « bien substitué » et « insuffisamment substitué »

* Données phénotypiques:

Dans notre cohorte, **la cause du déficit** n'est pas associée au critère « bien substitué », mais l'adénome hypophysaire prédomine largement.

Nous sommes frappés par le **critère « taille »** qui diffère significativement en analyse univariée, mais pas en multivariée, témoignant d'un probable hasard. Nous aurions tout de même pu penser que ces patients seraient porteurs d'un polymorphisme rendant les actions des hormones thyroïdiennes sur le cartilage de croissance moindres. En effet, Meulenbelt et

al. ont rapporté que le polymorphisme ThrAla92 est associé à une taille plus petite chez les femmes (64). L'autre explication possible est l'existence de fractures-tassements vertébraux à l'origine d'une réduction de taille chez ces patients avec des T4L plus élevées. Mazziotti et al. rapportent que le risque de fracture vertébrale est corrélé à la dose de lévothyroxine (supérieure à 1.3µg/kg/jour) mais aussi à la présence d'un déficit en GH non traité (65).

Le nombre de déficit n'est pas associé à une moins bonne substitution ($p=0.11$), possiblement en lien avec un nombre de patients insuffisant. En effet, Alexoloupoulou et al. ont constaté que la dose de lévothyroxine était corrélée au nombre de déficits ($r=0.24$, $p<0.05$) (33).

Le traitement par chirurgie ou **radiothérapie** n'influe pas non plus sur l'efficacité. Cependant, nous ne pouvons conclure sur ce point, dans la mesure où ce travail transversal a regroupé des patients à des phases différentes d'adaptation du traitement et en particulier à des temps différents de la radiothérapie.

** Données thérapeutiques:*

Le ratio T4L/T3L est significativement plus élevé dans le groupe « bien substitué » parallèlement à la dose-poids de lévothyroxine (1.46µkg/j vs 1.28 µg/kg/j) mais cela n'est pas significatif. L'efficacité est donc obtenue au prix de doses plus élevées, posant encore la question de la dérégulation de la désiodation.

** Retentissement:*

La **TeBG** était significativement plus élevée dans le groupe « bien substitué ». Il s'agit donc d'un bon marqueur d'imprégnation en hormones thyroïdiennes, et ce malgré 35 valeurs manquantes (17 pour le groupe « insuffisamment substitué » et 18 pour le groupe « bien substitué »). Cependant, les valeurs de TeBG entre les 2 groupes se chevauchant, il n'y a pas de seuil, ce qui rend ce paramètre peu pertinent en pratique clinique. Dans la littérature, les résultats sont controversés, notamment du fait de sa dépendance aux statuts gonadotrope et somatotrope, mais aussi à des facteurs plus généraux dont nutritionnels ne la faisant pas retenir en paramètre utilisable ni pour le diagnostic, ni pour l'ajustement du traitement (35). Une évaluation longitudinale de ce paramètre pourrait permettre de dépister un surdosage en cas d'élévation de la TeBG (2).

Concernant le bilan lipidique, seuls les **triglycérides** sont significativement plus bas dans le groupe « bien substitué ». On pourrait se poser la question d'un sous-groupe qui serait plus métabolique, cependant il n'y a pas de différence en terme de poids entre ces 2 groupes. Les études rapportent une tendance à l'élévation des TG dans l'insuffisance thyroïdienne mais jamais significative (35).

En revanche, les études rapportent des taux de **LDL-cholestérol** plus élevés chez les patients insuffisamment substitués (34,35), mais ceci ne ressort pas dans notre travail. L'hypothyroïdie s'associe à une baisse des récepteurs au LDL et une diminution de la clairance hépatique des triglycérides. Cependant, cette augmentation du cholestérol persistait malgré traitement, ce qui présageait d'une origine multifactorielle (33). Dans un travail portant sur des patients présentant une hypothyroïdie périphérique secondaire à un carcinome thyroïdien bien différencié, tous les paramètres du bilan lipidique, à l'exception du **HDL-cholestérol**, étaient positivement corrélés au taux de TSH et inversement corrélés au taux de T4L. Le taux de TG était aussi inversement corrélé au taux de T3L (66). Pour l'HDL-cholestérol, les données sont controversées : certains rapportent une augmentation en hypothyroïdie d'autres une diminution (67).

3. Etude du ratio T4L/T3L dans le groupe « bien substitué »

Dans le groupe bien substitué, le ratio moyen est de 4.42. En analyse univariée, le ratio T4L/T3L est significativement plus bas chez les patients opérés, ayant eu une radiothérapie et chez les hommes. En analyse multivariée, le ratio T4L/T3L est significativement plus bas chez les hommes et chez les patients opérés.

Dans la littérature, les données sont controversées. Certaines études montrent que les femmes ont des taux de T4L plus bas que les hommes (52,68). Gullo et al. rapportent que les taux de T4L ne diffèrent pas entre hommes et femmes chez les sujets non traités, mais que les taux de T3L sont plus bas chez les femmes. Sous lévothyroxine, ils rapportent des taux plus faibles de T3L chez les femmes, mais des taux similaires de T4L, témoignant de capacités de désiodation différentes selon le sexe (9).

Nous n'avons pas d'explication sur la possible association entre ratio bas et chirurgie hypophysaire.

Pour la radiothérapie, nos résultats ne sont pas concordants avec la littérature : les patients ayant eu une radiothérapie ont des doses plus élevées de lévothyroxine (69). On peut penser que la radiothérapie, notamment hypothalamique, engendre des anomalies de glycosylation de la TSH par déficit en TRH. La TSH mal glycosylée est donc bio-inactive et entraîne une aggravation de l'insuffisance thyroïdienne, et donc des doses plus élevées de lévothyroxine.

4. Facteurs déterminant la T3L chez les patients à T3L normale

Aucune variable n'est associée à la T3L en analyse multivariée en dehors du traitement par GH. Les patients sous GH ont une T3L plus élevée, mais ceci n'est pas significatif sûrement car nous n'avons que peu de patients sous GH. Le rôle de la GH s'explique par l'activation de la D2.

Nous avons trouvé une corrélation négative entre la T3L et l'IMC. Les patients obèses sont peut-être sous-dosés, par crainte d'atteindre des doses absolues trop élevées. Pergola et al rapportaient plutôt une corrélation positive entre T3L et IMC (70), alors que Knudsen et al. ne retrouvaient pas de corrélation (71).

La dose-poids de lévothyroxine et la T4L sont positivement corrélées à la T3L. Le coefficient de corrélation est cependant peu élevé (à 0.22), ce qui semble logique : la LT4 absorbée subit différentes voies possibles de métabolisation dont la désiodation qui ne sont pas des processus linéaires. Une modélisation, comme cela existe en pharmacologie, serait intéressante.

Nos résultats montrent une corrélation négative linéaire, faible mais non significative, entre la T3L et la TSH, reflet de la persistance d'un rétrocontrôle sur la TSH, comme décrit par Shimon et al. (48).

Les patients avec une T3L supérieure à la médiane calculée ont un ratio T4L/T3L significativement inférieur, et plus proche du ratio physiologique. Il semble donc pertinent de cibler plutôt une T3L proche ou supérieure à la médiane sans tenir compte de la T4L, que de cibler une T4L dans la moitié supérieure de la normale avec une T3L normale. Cependant,

ceci est discutable puisque le ratio T4L/T3L n'est pas le *gold standard*, et que des études sont nécessaires pour savoir si le fait d'obtenir un ratio physiologique sous traitement est associé à une amélioration clinique et métabolique. Comme dit précédemment, sous traitement combiné, l'obtention de ratios proches du ratio physiologique (3.3 et 3.4) n'était pas supérieure à la monothérapie chez des patients traités pour hypothyroïdie périphérique (57,58).

5. Forces et limites de l'étude

La force de notre travail réside dans le fait d'être une évaluation de nos pratiques, qui ne sont pas consensuelles. Ce travail permet de constater que nos modalités d'ajustement du traitement n'aboutissent pas forcément à des taux physiologiques d'hormones thyroïdiennes. Ces constats ont été faits dans l'hypothyroïdie périphérique et font donc soulever la problématique des taux plasmatiques normaux associés à des plaintes persistantes de la part des patients.

Ainsi, si la T4L est dosée systématiquement, il est également intéressant de doser la T3L non seulement pour éviter des doses supra-physiologiques de LT4 mais aussi pour améliorer la qualité de la substitution.

Nous avons vu l'hétérogénéité des ratios T4L/T3L et les capacités très différentes de désiodation d'un patient à l'autre : il est classique de devoir amener la T4L à des taux supra-physiologiques pour normaliser la T3L. A l'inverse, l'exemple d'un de nos patients insuffisant thyroïdien est instructif pour le dépistage du surdosage : en raison d'une T4L normale basse à 0.88 ng/dL (N 0.76-1.46) et malgré une T3L normale à 5.32 pmol/L (N 3.4-6.1), le traitement a été majoré (125 en alternance avec 150 vs 125mcg/j). Le bilan de contrôle a montré une T3L élevée à 0.57 ng/dL (N 0.30-0.47) alors que la T4L était normale haute à 1.71 ng/dL (N 0.87-1.76).

Notre travail présente plusieurs limites : il s'agit d'une étude rétrospective, transversale, avec plusieurs données non recueillies :

- La prévalence de l'insuffisance somatotrope est probablement sous-estimée dans notre cohorte. En effet, nous avons considéré comme « insuffisant somatotrope » seulement ceux qui étaient supplémentés, puisque l'IGF-1 même normale ne permet pas d'exclure un déficit somatotrope et que tous nos patients n'avaient pas eu un test

dynamique. Ceci peut expliquer le fait que l'insuffisance somatotrope ne soit pas associée à une moins bonne supplémentation.

- Nous n'avons pas recueilli les patients sous analogues de la somatostatine. Ces traitements exercent un effet négatif sur la TSH. Cet effet est minime mais pourrait aggraver la profondeur de l'insuffisance thyroïdienne.
- Nous n'avons pas recueilli d'autres facteurs qui influent sur la dose de lévothyroxine du fait des variations d'absorption : les traitements associés, les modalités de prise du traitement, la mauvaise observance du traitement, etc. Ces facteurs peuvent être à l'origine des doses très variées.
- Les données au moment du diagnostic n'ont pas été recueillies. Elles auraient pu permettre de mieux « phénotyper » les patients et la profondeur de l'insuffisance thyroïdienne.

Un autre biais pourrait expliquer un nombre plus important de patients dans le groupe « insuffisamment substitué » : chez les sujets âgés, nous pondérons nos objectifs en acceptant une T4L normale basse si la T3L est normale pour éviter au maximum un surdosage.

Enfin, il paraît difficile de conclure sur une « bonne supplémentation » sans prendre en compte le ressenti clinique des patients, bien qu'aspécifique : autrement dit nos patients dits « bien substitués » sont-ils mieux sur le plan clinique ? Nous n'utilisons pas de questionnaire d'hypothyroïdie en pratique courante, le recueil des symptômes dans les observations médicales ne nous paraissait pas pertinent devant l'absence de signes cliniques spécifiques chez ces patients présentant d'autres déficits hypophysaires.

6. Perspectives

Parmi les perspectives pour améliorer la substitution des insuffisances thyroïdiennes, il pourrait être intéressant de doser les métabolites des hormones thyroïdiennes, notamment chez les patients présentant des symptômes persistants malgré des taux sériques d'hormones thyroïdiennes à l'objectif. Un traitement combiné pourrait être proposé en cas de métabolites de la T4L en excès.

L'intérêt du screening génétique est une possibilité d'avenir. Cependant, même en combinant plusieurs variants impliqués, on s'aperçoit qu'un faible pourcentage de variation des taux de

TSH et T4 peut être expliqué. C'est une des raisons pour lesquelles l'ATA ne recommande pas la recherche de polymorphismes (59). Le but de la génétique serait de pouvoir déterminer quel est le niveau de régulation hypothalamo-hypophysaire de chaque individu, pour personnaliser les objectifs de traitement (72).

Enfin sur le plan galénique, une forme de T3 libération prolongée a été synthétisée en 2018 : poly-zinc-liothyronine, elle a permis chez le rat une baisse du pic de T3 et une plus longue demi-vie (73). Elle n'a pas encore été testée chez l'homme jusqu'à maintenant.

CONCLUSION

La supplémentation de l'insuffisance thyroïdienne est un véritable défi pour l'endocrinologue. Il nous semble important de doser mutuellement la T4L et la T3L pour ajuster et personnaliser au mieux le traitement. Il nous semble pertinent de cibler une T3L proche ou au dessus de la médiane, sans tenir compte de la T4L, pour se rapprocher du ratio physiologique, bien que celui-ci ne soit pas une cible thérapeutique validée. La définition plus précise des objectifs de traitement est complexe mais est importante car si la baisse des hormones thyroïdiennes majore le risque cardiovasculaire, des taux élevés d'hormones thyroïdiennes sont associés à un risque d'ostéoporose et d'arythmie par fibrillation auriculaire. Ils exposent aussi à des effets non génomiques encore mal connus.

ANNEXES

Annexe 1. Score de Zulewski

Symptômes

Diminution de la transpiration

Peau sèche

Prise de poids

Constipation

Voix enrouée

Paresthésies

Surdité

Signes cliniques

Lenteur des mouvements

Peau grossière

Peau froide

Œdème péri-orbitaire

Réflexe achilléen retardé

Hypothyroïdie en cas de score > 5 ; euthyroidie si score ≤ 2

Annexe 2. Principaux polymorphismes des gènes codant pour les D1 et D2

Pour la D1 :

- polymorphisme Cys785Thr associé à T4 et rT3 élevées avec T3 basse suggérant une diminution de l'activité de l'enzyme.
- polymorphisme Ala1814Gly associé à une T3 basse et un ratio T3/rT3 élevé, suggérant une augmentation de l'activité de l'enzyme.
- polymorphisme rs2235544, associé à une diminution de T4 et RT3 avec augmentation du rapport FT3/FT4.

L'effet isolé des polymorphismes de D1 sur le bilan thyroïdien est supposé relativement faible (variation expliquée par D1- rs2235544 et Cys785Thr pour la FT4 respectivement de 2 et 0.87%) (62).

Pour la D2 :

- le polymorphisme Thr92Ala n'est pas associé aux taux sériques d'hormones thyroïdiennes ou TSH dans différentes populations étudiées (74). Butler et al. a montré que le statut homozygote de l'allèle 92Ala est associé à une réponse émoussée de la T3 au test à la TRH chez des sujets sains suggérant une altération de la conversion de T4 en T3 (75). Ce polymorphisme est par ailleurs associé avec des maladies métaboliques, la démence et un risque accru de développer une maladie d'Alzheimer, l'insulino-résistance (la diminution de l'activité de la D2 entraînant une hypothyroïdie locale tissulaire qui entraîne une baisse de l'expression de GLUT 4 (médiée par la T3)). Cependant 38% des patients avaient une T3 normale (76). Dans l'étude de Panicker le traitement combiné est associé à une amélioration du bien-être chez des patients présentant un polymorphisme dans le gène codant la D2, Thr92Ala (77). Ce polymorphisme est présent chez 15% des individus normaux (7). Cependant, ces résultats n'ont pas été retrouvés dans l'étude d'Appelhof où le polymorphisme Thr92Ala n'était pas associé au bien-être ni à la préférence du traitement combiné (78).
- Un autre polymorphisme de D2, ORFa-Gly3Asp est associé à une basse T4 et rT3 avec élévation des ratios T3/T4 et T3/Rt3, reflet d'une hausse d'activité de l'enzyme. Il est également associé à des modifications du rétrocontrôle hypothalamo-hypophysaire, avec une sensibilité réduite à la T4 (29). Il n'est pas associé à l'insulino-résistance ou l'hypertension.

BIBLIOGRAPHIE

1. Beck-Peccoz P, Rodari G, Giavoli C, Lania A. Central hypothyroidism — a neglected thyroid disorder. *Nat Rev Endocrinol.* oct 2017;13(10):588-98.
2. Grunenwald S, Caron P. Central hypothyroidism in adults: better understanding for better care. *Pituitary.* 1 févr 2015;18(1):169-75.
3. Persani L, Cangiano B, Bonomi M. The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018. *Endocr Connect.* 1 févr 2019;8(2):R44-54.
4. Lania A, Persani L, Beck-Peccoz P. Central hypothyroidism. *Pituitary.* 16 avr 2008;11(2):181.
5. Yamada M, Mori M. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* déc 2008;4(12):683-94.
6. Tagami T, Kimura H, Ohtani S, Tanaka T, Tanaka T, Hata S, et al. Multi-center study on the prevalence of hypothyroidism in patients with hypercholesterolemia. *Endocr J.* 2011;58(6):449-57.
7. Bianco AC, Casula S. Thyroid Hormone Replacement Therapy: Three ‘Simple’ Questions, Complex Answers. *Eur Thyroid J.* juill 2012;1(2):88-98.
8. Luongo C, Dentice M, Salvatore D. Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 3 juin 2019;1.
9. Gullo D, Latina A, Frasca F, Le Moli R, Pellegriti G, Vigneri R. Levothyroxine Monotherapy Cannot Guarantee Euthyroidism in All Athyreotic Patients. *PLoS ONE* [Internet]. 1 août 2011 [cité 18 juin 2019];6(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3148220/>
10. Wiersinga WM. Paradigm shifts in thyroid hormone replacement therapies for hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* mars 2014;10(3):164-74.
11. Walter B, Emile B. *Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach.* Elsevier/Saunders; 2003. 1,300.
12. Flamant F, Cheng S-Y, Hollenberg AN, Moeller LC, Samarut J, Wondisford FE, et al. Thyroid Hormone Signaling Pathways: Time for a More Precise Nomenclature. *Endocrinology.* 1 juill 2017;158(7):2052-7.
13. Davis PJ, Goglia F, Leonard JL. Nongenomic actions of thyroid hormone. *Nat Rev Endocrinol.* févr 2016;12(2):111-21.
14. Molecular Basis of Nongenomic Actions of Thyroid Hormone. *Vitam Horm.* 1 janv 2018;106:67-96.

15. van der Spek AH, Fliers E, Boelen A. The classic pathways of thyroid hormone metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 15 déc 2017;458:29-38.
16. Köhrle J, Biebermann H. 3-Iodothyronamine—A Thyroid Hormone Metabolite With Distinct Target Profiles and Mode of Action. *Endocr Rev*. 1 avr 2019;40(2):602-30.
17. Hoefig CS, Köhrle J, Brabant G, Dixit K, Yap B, Strasburger CJ, et al. Evidence for Extrathyroidal Formation of 3-Iodothyronamine in Humans as Provided by a Novel Monoclonal Antibody-Based Chemiluminescent Serum Immunoassay. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juin 2011;96(6):1864-72.
18. Maia AL, Goemann IM, Meyer ELS, Wajner SM. Type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease: Deiodinases: the balance of thyroid hormone. *J Endocrinol*. 1 juin 2011;209(3):283-97.
19. Bianco AC, Salvatore D, Gereben BZ, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, Cellular and Molecular Biology, and Physiological Roles of the Iodothyronine Selenodeiodinases. :52.
20. Maia AL, Kim BW, Huang SA, Harney JW, Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J Clin Invest*. 1 sept 2005;115(9):2524-33.
21. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS, et al. Cellular and Molecular Basis of Deiodinase-Regulated Thyroid Hormone Signaling. *Endocr Rev*. déc 2008;29(7):898-938.
22. Rose SR. Cranial irradiation and central hypothyroidism. *Trends Endocrinol Metab*. 1 avr 2001;12(3):97-104.
23. Behan LA, Monson JP, Agha A. The interaction between growth hormone and the thyroid axis in hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(3):281-8.
24. Mariotti S, Beck-Peccoz P. Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 30 août 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278958/>
25. Carvalho GA de, Paz-Filho G, Junior CM, Graf H. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Pitfalls on the replacement therapy for primary and central hypothyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 1 juin 2018;178(6):R231-44.
26. Drigo RA, Fonseca TL, Werneck-de-Castro JPS, Bianco AC. Role of the type 2 iodothyronine deiodinase (D2) in the control of thyroid hormone signaling. *Biochim Biophys Acta*. juill 2013;1830(7):3956-64.
27. Fonseca TL, Correa-Medina M, Campos MPO, Wittmann G, Werneck-de-Castro JP, Drigo RA e, et al. Coordination of hypothalamic and pituitary T3 production regulates TSH expression. *J Clin Invest*. 1 avr 2013;123(4):1492-500.

28. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow Individual Variations in Serum T4 and T3 in Normal Subjects: A Clue to the Understanding of Subclinical Thyroid Disease. :5.
29. Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Genetics of thyroid function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* mars 2017;31(2):129-42.
30. Persani L, Ferretti E, Borgato S, Faglia G, Beck-Peccoz P. Circulating Thyrotropin Bioactivity in Sporadic Central Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 oct 2000;85(10):3631-5.
31. Persani L. Central Hypothyroidism: Pathogenic, Diagnostic, and Therapeutic Challenges. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 sept 2012;97(9):3068-78.
32. Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira MM, Faglia G, Weintraub BD. Decreased Receptor Binding of Biologically Inactive Thyrotropin in Central Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 25 avr 1985;312(17):1085-90.
33. Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *Eur J Endocrinol.* janv 2004;150(1):1-8.
34. Hirata Y, Fukuoka H, Iguchi G, Iwahashi Y, Fujita Y, Hari Y, et al. Median-lower normal levels of serum thyroxine are associated with low triiodothyronine levels and body temperature in patients with central hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 1 août 2015;173(2):247-56.
35. Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea M-L, Giambona S, Tamburrano G, Beck-Peccoz P. Evaluation of the Adequacy of Levothyroxine Replacement Therapy in Patients with Central Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 1999;84(3):924-9.
36. Rose SR, Manasco PK, Pearce S, Nisula BC. Hypothyroidism and Deficiency of the Nocturnal Thyrotropin Surge in Children with Hypothalamic Pituitary Disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juin 1990;70(6):1750-5.
37. Yamakita N, Komaki T, Takao T, Murai T, Hashimoto K, Yasuda K. Usefulness of Thyrotropin (TSH)-Releasing Hormone Test and Nocturnal Surge of TSH for Diagnosis of Isolated Deficit of TSH Secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2001;86(3):1054-60.
38. Koukkou E, Panayiotidis P, Thalassinou N. Serum soluble Interleukin-2 receptors as an index of the biological activity of thyroid hormones in hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest.* 1 avr 1995;18(4):253-7.
39. Jostel A, Ryder WDJ, Shalet SM. The use of thyroid function tests in the diagnosis of hypopituitarism: definition and evaluation of the TSH Index. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(4):529-34.

40. Doin FC, Rosa-Borges M, Martins MRA, Moisés VA, Abucham J. Diagnosis of subclinical central hypothyroidism in patients with hypothalamic–pituitary disease by Doppler echocardiography. *Eur J Endocrinol*. 1 avr 2012;166(4):631-40.
41. Filipsson H, Nyström E, Johannsson G. Exploring the use of recombinant human TSH in the diagnosis of central hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 1 août 2008;159(2):153-60.
42. 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*. oct 2018;7(5):225-37.
43. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry J-F, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. janv 2003;13(1):3-126.
44. Bonomi M, Proverbio MC, Weber G, Chiumello G, Beck-Peccoz P, Persani L. Hyperplastic Pituitary Gland, High Serum Glycoprotein Hormone α -Subunit, and Variable Circulating Thyrotropin (TSH) Levels as Hallmark of Central Hypothyroidism due to Mutations of the TSH β Gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 avr 2001;86(4):1600-4.
45. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 nov 2016;101(11):3888-921.
46. Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, Robinson EL, Sutton ML. Radiation-Induced Hypopituitarism Is Dose-Dependent. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;31(3):363-73.
47. Koulouri O, Auldin MA, Agarwal R, Kieffer V, Robertson C, Smith JF, et al. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in TSH deficiency compared to primary thyroid disease: pituitary patients are at risk of under-replacement with levothyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1 juin 2011;74(6):744-9.
48. Shimon I, Cohen O, Lubetsky A, Olchovsky D. Thyrotropin Suppression by Thyroid Hormone Replacement is Correlated with Thyroxine Level Normalization in Central Hypothyroidism. *Thyroid*. 1 sept 2002;12(9):823-7.
49. Slawik M, Klawitter B, Meiser E, Schories M, Zwermann O, Borm K, et al. Thyroid Hormone Replacement for Central Hypothyroidism: A Randomized Controlled Trial Comparing Two Doses of Thyroxine (T4) with a Combination of T4 and Triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 nov 2007;92(11):4115-22.
50. Woeber KA. Levothyroxine therapy and serum free thyroxine and free triiodothyronine concentrations. *J Endocrinol Invest*. 1 févr 2002;25(2):106-9.
51. Klose M, Marina D, Hartoft-Nielsen M-L, Klefter O, Gavan V, Hilsted L, et al. Central Hypothyroidism and Its Replacement Have a Significant Influence on Cardiovascular Risk Factors in Adult Hypopituitary Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2013;98(9):3802-10.

52. Plouvier É, Alliot L, Bigorie B, Kowalski C, Medeau V, Thuillier F. De la nécessité de bien définir les valeurs de référence des hormones thyroïdiennes pour une meilleure interprétation clinique. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 févr 2011;69(1):77-83.
53. obepi_2012.pdf [Internet]. [cité 10 sept 2019]. Disponible sur: http://syrec-92.fr/pdfs/obepi_2012.pdf
54. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement Dose, Metabolism, and Bioavailability of Levothyroxine in the Treatment of Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 26 mars 1987;316(13):764-70.
55. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2 oct 2006;116(10):2571-9.
56. Ito M, Miyauchi A, Hisakado M, Yoshioka W, Ide A, Kudo T, et al. Biochemical Markers Reflecting Thyroid Function in Athyreotic Patients on Levothyroxine Monotherapy. *Thyroid*. 5 janv 2017;27(4):484-90.
57. Walsh JP, Shiels L, Lim EM, Bhagat CI, Ward LC, Stuckey BGA, et al. Combined Thyroxine/Liothyronine Treatment Does Not Improve Well-Being, Quality of Life, or Cognitive Function Compared to Thyroxine Alone: A Randomized Controlled Trial in Patients with Primary Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 oct 2003;88(10):4543-50.
58. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Gómez-Bueno M, Galán JM, Barrios V, Sancho J. Thyroid Hormone Replacement Therapy in Primary Hypothyroidism: A Randomized Trial Comparing L-Thyroxine plus Liothyronine with L-Thyroxine Alone. *Ann Intern Med*. 15 mars 2005;142(6):412.
59. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. déc 2014;24(12):1670-751.
60. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MPJ. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. juill 2012;1(2):55-71.
61. Midgley JEM, Larisch R, Dietrich JW, Hoermann R. Variation in the biochemical response to l-thyroxine therapy and relationship with peripheral thyroid hormone conversion efficiency. *Endocr Connect*. déc 2015;4(4):196-205.
62. Verloop H, Dekkers OM, Peeters RP, Schoones JW, Smit JWA. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Genetic variation in deiodinases: a systematic review of potential clinical effects in humans. *Eur J Endocrinol*. 1 sept 2014;171(3):R123-35.
63. Galton VA. The ups and downs of the thyroxine pro-hormone hypothesis. *Mol Cell Endocrinol*. 15 déc 2017;458:105-11.

64. Meulenbelt I, Min JL, Bos S, Riyazi N, Houwing-Duistermaat JJ, van der Wijk H-J, et al. Identification of DIO2 as a new susceptibility locus for symptomatic osteoarthritis. *Hum Mol Genet.* 15 juin 2008;17(12):1867-75.
65. Mazziotti G, Mormando M, Cristiano A, Bianchi A, Porcelli T, Giampietro A, et al. Association between l-thyroxine treatment, GH deficiency, and radiological vertebral fractures in patients with adult-onset hypopituitarism. *Eur J Endocrinol.* 1 juin 2014;170(6):893-9.
66. Jung KY, Ahn HY, Han SK, Park YJ, Cho BY, Moon MK. Association between thyroid function and lipid profiles, apolipoproteins, and high-density lipoprotein function. *J Clin Lipidol.* 1 nov 2017;11(6):1347-53.
67. Jain RB. Associations between the levels of thyroid hormones and lipid/lipoprotein levels: Data from National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2012. *Environ Toxicol Pharmacol.* 1 juill 2017;53:133-44.
68. Park SY, Kim HI, Oh H-K, Kim TH, Jang HW, Chung JH, et al. Age- and gender-specific reference intervals of TSH and free T4 in an iodine-replete area: Data from Korean National Health and Nutrition Examination Survey IV (2013–2015). *PLOS ONE.* 1 févr 2018;13(2):e0190738.
69. Zeni D, Rissetti G, Ongaratti B, Pereira-Lima JF, Rech CGSL, Oliveira M da C. Evaluation of treatment of central hypothyroidism versus primary hypothyroidism in relation to levothyroxine replacement dose. *Endocr Pract.* 13 mars 2019;25(7):663-8.
70. Pergola GD, Ciampolillo A, Paolotti S, Trerotoli P, Giorgino R. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1 août 2007;67(2):265-9.
71. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, et al. Small Differences in Thyroid Function May Be Important for Body Mass Index and the Occurrence of Obesity in the Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juill 2005;90(7):4019-24.
72. Medici M, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Genetic Determination of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis: Where Do We Stand? *Endocr Rev.* 1 avr 2015;36(2):214-44.
73. Da Conceição RR, Fernandes GW, Fonseca TL, Bocco BMLC, Bianco AC. Metal Coordinated Poly-Zinc-Liothyronine Provides Stable Circulating Triiodothyronine Levels in Hypothyroid Rats. *Thyroid.* 9 oct 2018;28(11):1425-33.
74. Wouters HJCM, van Loon HCM, van der Klauw MM, Elderson MF, Slagter SN, Kobold AM, et al. No Effect of the Thr92Ala Polymorphism of Deiodinase-2 on Thyroid Hormone Parameters, Health-Related Quality of Life, and Cognitive Functioning in a Large Population-Based Cohort Study. *Thyroid.* 27 oct 2016;27(2):147-55.

75. Butler PW, Smith SM, Linderman JD, Brychta RJ, Alberobello AT, Dubaz OM, et al. The Thr92Ala 5' Type 2 Deiodinase Gene Polymorphism Is Associated with a Delayed Triiodothyronine Secretion in Response to the Thyrotropin-Releasing Hormone–Stimulation Test: A Pharmacogenomic Study. *Thyroid*. 7 nov 2010;20(12):1407-12.
76. Castagna MG, Dentice M, Cantara S, Ambrosio R, Maino F, Porcelli T, et al. DIO2 Thr92Ala Reduces Deiodinase-2 Activity and Serum-T3 Levels in Thyroid-Deficient Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 mai 2017;102(5):1623-30.
77. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, et al. Common Variation in the DIO2 Gene Predicts Baseline Psychological Well-Being and Response to Combination Thyroxine Plus Triiodothyronine Therapy in Hypothyroid Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 mai 2009;94(5):1623-9.
78. Appelhof BC, Peeters RP, Wiersinga WM, Visser TJ, Wekking EM, Huyser J, et al. Polymorphisms in Type 2 Deiodinase Are Not Associated with Well-Being, Neurocognitive Functioning, and Preference for Combined Thyroxine/3,5,3'-Triiodothyronine Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 nov 2005;90(11):6296-9.