

Présentation de l'édition en langue française

Directeur de la Publication

- **Pierre Carayon**, Unité 555 Inserm, Marseille

Comité de Rédaction

- **Bernard Conte-Devolx**, Unité 555 Inserm, Marseille
- **Pierre-Jean Lejeune**, Unité 555 Inserm, Marseille
- **Jean Ruf**, Unité 555 Inserm, Marseille
- **Jean-Louis Wémeau**, Centre Hospitalier Universitaire, Lille

C'est avec reconnaissance que nous mentionnons les noms des personnes qui ont participé au travail de traduction et de mise en forme du document original sur lequel cette monographie est basée :

- **Albert Burger**, Centre Médical Universitaire, Genève
- **Paul Czernichow**, Unité 457 Inserm, Paris
- **Valérie Estienne**, Unité 555 Inserm, Marseille
- **Daniel Glinoyer**, Centre Hospitalier Universitaire, Bruxelles
- **Jean-François Henry**, Unité 555 Inserm, Marseille
- **Michèle D'Herbomez**, Centre Hospitalier Universitaire, Lille
- **Pierre Lecomte**, Centre Hospitalier Universitaire, Tours
- **Bernard Mallet**, Unité 555 Inserm, Marseille
- **Catherine De Micco**, Unité 555 Inserm, Marseille
- **Philippe De Nayer**, Centre Hospitalier Universitaire, Bruxelles
- **Patricia Niccoli-Sire**, Unité 555 Inserm, Marseille
- **Jean-Edmond Toub Blanc** Unité 457 Inserm, Paris
- **Sabine Zulewski-Simon**, Centre Médical Universitaire, Genève

Ce document a été réalisé dans le cadre des activités de recherche de l'**Unité 555 Inserm-Université de la Méditerranée** et des **Services de Biochimie et Biologie Moléculaire, d'Endocrinologie, de Chirurgie Endocrinienne** et d'**Anatomopathologie** de la **Faculté de Médecine de Marseille** et de l'**Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille**.

Ce travail est placé sous l'égide de l'**Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale**, de la **Société Française de Biologie Clinique** et de la **Société Française d'Endocrinologie** ainsi que du **Groupe de Recherche sur la Thyroïde**.

Les encouragements et l'aide matérielle apportés par **Jean-Louis Vaudo** de la société **Merck-Lipha-Santé** (France) et par **Jean-Claude Havaux** de la société **ZenTech** (Belgique) méritent des remerciements particulièrement chaleureux.

Préface

Evolution de l'exploration des maladies thyroïdiennes.

Dans les années 60, l'exploration thyroïdienne se limitait au PBI (protein bound iodine) qui reflétait de manière imparfaite la concentration sérique de la thyroxine (T4). L'introduction de la radio-immunologie, au début des années 70, a bouleversé l'exploration thyroïdienne avec l'introduction des dosages sériques de la thyrotropine (TSH) puis de la T4 et de la T3 totales (T4T et T3T) assortis d'une évaluation de la fraction libre de ces hormones (index de thyroxine libre ou ITL dans le cas de la T4). L'évolution s'est poursuivie avec l'introduction des dosages de T3 et T4 libres (T3L et T4L), des protéines de transport des hormones thyroïdiennes (thyroxin binding globulin, TBG et transthyréline (TTR ou TBPA) et de la thyroglobuline (Tg). Plus récemment, des méthodes immuno-métriques non isotopiques ont permis d'améliorer considérablement la sensibilité et la spécificité des dosages. Ceci a fait du dosage de la TSH un test de détection non seulement de l'hypothyroïdie mais aussi de l'hyperthyroïdie, et de la Tg un marqueur précieux dans la surveillance des carcinomes thyroïdiens dont le diagnostic a été facilité par la biopsie par aspiration à l'aiguille fine (fine needle aspiration biopsy ou FNAB). Cet arsenal diagnostique a été complété par le dosage des auto-anticorps dirigés contre la thyroperoxydase (TPO) en complément de ceux qui sont dirigés contre la Tg et le récepteur de la TSH. Enfin, le dosage de la calcitonine (CT) et la recherche de mutations de l'oncogène *ret* ont radicalement changé le diagnostic et, par là, le pronostic des cancers médullaires de la thyroïde. Actuellement, l'évolution est le fait d'améliorations dans la fiabilité et la puissance diagnostique des dosages grâce à de meilleurs réactifs, notamment des anticorps monoclonaux plus spécifiques, à l'automatisation des dosages et à l'introduction de nouvelles techniques de mesure.

Les recommandations de consensus : une nécessité.

La pathologie thyroïdienne a, souvent, une présentation insidieuse qui peut la faire méconnaître si des moyens diagnostiques adéquats ne sont pas mis en jeu. Cette difficulté justifie pour certains la mise en place de dépistages ciblés. Par ailleurs, les maladies thyroïdiennes, pour la quasi-totalité des patients, ont pour cause des processus auto-immuns ou tumoraux probablement sous-tendus par des facteurs génétiques ou environnementaux. Les moyens thérapeutiques actuels sont dirigés contre les conséquences mais non contre les causes des dysthyroïdies : on sait traiter mais on ne sait pas guérir. En d'autres termes, la majorité de ces patients resteront toute leur vie sous une surveillance médicale faisant largement appel à la biologie. Etant donné la large palette d'explorations disponibles pour le diagnostic et la surveillance des maladies thyroïdiennes une augmentation inacceptable des coûts était à craindre. Ceci a fait apparaître la nécessité d'une rationalisation de l'exploration thyroïdienne sous l'angle du rapport coût-bénéfice. Encouragées par les pouvoirs publics, de nombreuses organisations professionnelles françaises et étrangères ont proposé des recommandations de consensus.

Les recommandations de consensus : une utopie.

Les recommandations de consensus font, *a priori*, l'unanimité quant à leur nécessité. Aussitôt rédigées, elles sont l'objet de critiques quant à leur inadéquation à régler les problèmes. L'analyse de ces critiques montre que les attaques contre le contenu des recommandations aboutissent à une véritable mise en cause du principe même des recommandations de consensus. Il est vrai que les recommandations proposent des solutions « standardisées » dans

un domaine, le vivant, qui n'est pas « standardisable » et que proposer une riposte univoque face à des situations très diverses est à l'évidence inadéquat. C'est dans la difficulté à réconcilier leur nécessité et leur inadéquation que réside la première limitation des recommandations de consensus. A la diversité des patients s'ajoute la diversité des méthodes mises en jeu. Pour un même paramètre, TSH ou T4L par exemple, la puissance diagnostique du test va dépendre de la trousse utilisée et de l'intervalle normal de référence retenu. La conséquence en est une diversité dans les opinions : le choix entre TSH et T4L comme test de première intention dans l'exploration thyroïdienne reste un sujet débattu dans certains pays. Une critique supplémentaire adressée aux recommandations de consensus est celle de leur obsolescence en regard de l'évolution des moyens mis en jeu dans l'exploration des patients. Cette évolution peut être faite de l'émergence d'un concept nouveau (l'immuno-analyse en est un exemple), d'une découverte scientifique (la TPO en tant qu'antigène majeur de l'auto-immunité thyroïdienne), de progrès techniques (utilisation de protéines recombinantes dans les trousse de clonage), etc.... Pour expliquer les divergences observées dans des recommandations d'origines diverses, il faut aussi prendre en compte des facteurs culturels, économiques et environnementaux, l'apport d'iode dans l'alimentation en est un d'importance. Ces facteurs s'ajoutent aux précédentes critiques de fond pour faire peser un grand scepticisme sur la validité des recommandations dans la pratique médicale.

Les recommandations de consensus : une nouvelle approche

En 1996, l'American Association for Clinical Chemistry (AFCC) et son émanation, la National Academy of Clinical Chemistry (NACB), publiaient des recommandations pour le diagnostic et la surveillance des maladies thyroïdiennes. Quoique faisant appel à quelques auteurs non-américains, ce document est apparu fortement influencé par les pratiques américaines. La mise à jour de ce document, décidée par la NACB en 2000, offrait l'opportunité d'y faire participer les associations de recherche sur la thyroïde d'Amérique du Nord, d'Amérique du Sud, d'Asie, d'Europe et d'Océanie. Le but était d'établir des recommandations faisant l'objet d'un consensus au niveau mondial et, corrélativement, d'identifier les points pour lesquels un consensus ne pouvait être obtenu afin d'éclairer les causes de divergence. Ce document est paru dans sa version définitive sur le site de la NACB et sa publication en français s'imposait.

Traduction de l'édition en langue anglaise

Directeurs de la Publication

- **Laurence M. Demers, Ph.D., F.A.C.B.**, Département de Médecine, Université de Pennsylvanie, Centre Médical M.S. Hershey, Philadelphie, PA, Etats-Unis d'Amérique
- **Carole A. Spencer, Ph.D., F.A.C.B.**, Université de Californie du Sud, Los Angeles, CA, Etats-Unis d'Amérique

Comité de Rédaction

La préparation de cette monographie révisée a été réalisée avec la contribution des Directeurs de la Publication, de membres du Comité de Recommandations des explorations médicales, et d'experts qui ont soumis un manuscrit pour chaque partie de cet ouvrage. Le texte a été soumis pour commentaires à un grand nombre d'experts qui sont énumérés dans l'appendice A. Le contenu de cette monographie représente les opinions des participants à la rédaction du document et ne représente pas la position officielle de l'Académie Nationale de Biochimie Clinique ou des autres organisations qui ont parrainé ce travail.

La *National Academy of Clinical Biochemistry* est l'académie officielle de l'*American Association of Clinical Chemistry*. ©2002 by the National Academy of Clinical Biochemistry.

Remerciements

Nous mentionnons avec reconnaissance les personnes suivantes qui ont fourni les manuscrits originaux sur lesquels cette monographie est basée :

- **Zubair Baloch, M.D., Ph.D.**, Centre Médical de l'Université de Pensylvanie, Philadelphie, PA, Etats-Unis d'Amérique
- **Pierre Carayon, M.D., D.Sc.**, U555 INSERM et Département de Biochimie & Biologie Moléculaire, Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée, Marseille, France
- **Bernard Conte-Devolx, M.D., D.Sc.**, U555 INSERM et Département d'Endocrinologie, Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée, Marseille, France
- **Ulla Feldt-Rasmussen, M.D., Ph.D., M.Sc.**, Département de Médecine, Hôpital National Universitaire, Copenhague, Danemark
- **Jean-François Henry, M.D.**, U555 INSERM et Département de Chirurgie Endocrine, Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée, Marseille, France
- **Virginia A. LiVolsi, M.D.**, Centre Médical de l'Université de Pennsylvanie, Philadelphia, PA, Etats-Unis d'Amérique
- **Patricia Niccoli-Sire, M.D., D.Sc.**, U555 INSERM et Département d'Endocrinologie, Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée, Marseille, France
- **Rhys John, Ph.D., F.R.C.Path.**, Hôpital Universitaire du Pays de Galles, Cardiff, Pays de Galles, Royaume-Uni
- **Jean Ruf, D.Sc.**, U555 INSERM et Département de Biochimie & Biologie Moléculaire, Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée, Marseille, France
- **Peter P.A. Smyth, M.S., Ph.D.**, Département de Médecine et Thérapeutique, Collège Universitaire de Dublin, Dublin, Irlande
- **Jan R. Stockigt, M.D., F.R.A.C.P., F.R.C.P.A.**, Unité Métabolique « Ewen Downie », Hôpital Alfred, Melbourne, Victoria, Australie

1. Préface

Les cliniciens ont besoin d'explorations biologiques de qualité pour assurer, efficacement et au meilleur coût, le diagnostic et la surveillance des affections thyroïdiennes. Lorsque la suspicion clinique est forte, comme devant une hyperthyroïdie cliniquement évidente chez un jeune adulte ou en présence d'une masse thyroïdienne augmentant rapidement de volume, le simple dosage des hormones thyroïdiennes par le laboratoire confirmera facilement la suspicion clinique.

Cependant, dans la majorité des cas, les symptômes pouvant suggérer une affection thyroïdienne se présentent de manière plus subtile, de sorte qu'une exploration biologique accompagnée, éventuellement, d'un examen cytopathologique après ponction à l'aiguille fine, pourront permettre d'établir un diagnostic correct. Dans tous les cas, que le problème thyroïdien du patient permette un diagnostic évident ou difficile, une collaboration ouverte et franche entre le clinicien et le biologiste clinique est essentielle pour une prise en charge efficace des patients présentant une affection thyroïdienne.

Les dysfonctionnements thyroïdiens et, plus particulièrement, l'hypothyroïdie par carence en iode, est un problème mondial de santé publique. La carence en iode n'est jamais un problème affectant de manière homogène l'ensemble de la population d'un même pays. Bien au contraire, des études menées en Europe et aux Etats-Unis suggèrent que la carence en iode doit être considérée comme un « désordre localisé » c'est-à-dire qu'il peut présenter une plus grande prévalence dans certaines zones que dans d'autres d'un même pays (1-3).

La création de cette monographie mise à jour a été l'effort commun de nombreux experts de la thyroïde issus d'organisations professionnelles concernées par les maladies thyroïdiennes : *American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE)*, *Asia & Oceania Thyroid Association (AOTA)*, *American Thyroid Association (ATA)*, *British Thyroid Association (BTA)*, *Latin American Thyroid Society (LATS)* et l'*Association Européenne de la Thyroïde (ETA)*. Ces organisations professionnelles font autorité et sont à la pointe de la recherche en matière de thyroïde. Elles ont publié des normes pour le traitement des maladies thyroïdiennes pour chaque région du monde. Dans la mesure où des facteurs économiques et géographiques ont une influence sur l'usage des méthodes d'exploration de la thyroïde, cette monographie est concentrée sur les aspects techniques des tests thyroïdiens et sur les critères de qualité nécessaires pour une utilisation optimale dans un environnement global de plus en plus sensible au coût.

Les pratiques des cliniciens et des biologistes, dans le monde, montrent des différences dans la stratégie de l'exploration de la thyroïde (4). Cette monographie ne peut pas entrer dans le détail de ces différences de pensée et d'opinion, mais nous espérons que les lecteurs de ce document apprécieront nos efforts pour prendre en compte quelques-unes de ces différences en les intégrant dans les stratégies recommandées. Nous pensons que la plupart des dosages et des procédures d'exploration utilisés pour diagnostiquer et assurer le suivi des désordres thyroïdiens sont évoqués dans ce texte. Cette monographie est conçue pour donner aux biologistes comme aux cliniciens un aperçu des performances et des limites des dosages thyroïdiens les plus employés en pratique clinique. Des recommandations de consensus sont faites tout au long du document. Le niveau de consensus atteint peut être considéré comme supérieur à 95 %, sauf dans certains cas dûment mentionnés. Dernier point, des commentaires constructifs sur les sites Internet restent les bienvenus pour améliorer la monographie pour une prochaine révision.

Ressources complémentaires

Des recommandations cliniques récentes ont été publiées dans les références qui suivent (4-11). En outre, des manuels tels que "Thyroid" et "The Thyroid and its Diseases" (12,13) ainsi que le site Internet "www.thyroidmanager.org" sont des références très utiles. De plus, une liste de symptômes suggérant la présence d'affections thyroïdiennes ainsi que les codes ICD-9 recommandés à « Medicare » par l' « American Thyroid Association » est disponible sur le site Internet de cette société savante (www.thyroid.org). Les orientations de pratique clinique peuvent varier dans les différentes régions du monde. Plus d'informations peuvent être obtenues de chacune des organisations nationales et internationales en rapport avec la thyroïde :

- Asia & Oceania Thyroid Association (AOTA: www.dnm.kuhp.kyoto-u.ac.jp/AOTA);
- American Thyroid Association (ATA: www.thyroid.org);
- European Thyroid Association (ETA: www.eurothyroid.com);
- Latin American Thyroid Society (LATS: www.lats.org).

Perspective Historique

Au cours des quarante dernières années, les améliorations dans la sensibilité et la spécificité des explorations biologiques de la thyroïde ainsi que le développement de la biopsie par aspiration à l'aiguille fine (FNA) et l'amélioration des techniques cytologiques ont eu un impact considérable sur les stratégies cliniques mises en œuvre dans le diagnostic et la surveillance des maladies thyroïdiennes. Dans les années 50, la seule exploration thyroïdienne disponible appliquée au sérum était le "*protein bound iodine*" ou "*PBI*", une estimation indirecte de la concentration totale circulante de la thyroxine (T4 libre + T4 liée à des protéines sériques). Aujourd'hui, la concentration urinaire en iode est mesurée directement par des techniques dites de cendres sèches ou humides et est employée pour estimer la prise alimentaire en iode. Au début des années 70, et plus récemment, les méthodes de dosages immuno-métriques non compétitifs (IMA) ou méthodes "sandwich" ont progressivement amélioré la spécificité et la sensibilité des dosages thyroïdiens. Actuellement, sont disponibles des dosages sériques des hormones thyroïdiennes totales (T4T et T3T) et libres (T4L et T3L) (14,15). En outre, la mesure des protéines du sérum liant les hormones thyroïdiennes c.-à-d. la thyroxin binding globulin (TBG), la transthyrétine (TTR ou TBPA pour thyroxin binding prealbumin) et de l'albumine sont disponibles (16). Les améliorations, considérables dans la sensibilité des dosages de la thyrotropine (TSH), permettent maintenant d'utiliser ceux-ci dans le dépistage de l'hyper- comme de l'hypothyroïdie. Plus encore, les dosages sériques de la thyroglobuline (Tg), protéine précurseur des hormones thyroïdiennes, et de la calcitonine (CT) sont devenus des marqueurs tumoraux majeurs dans la prise en charge des patients présentant, respectivement, des carcinomes thyroïdiens différenciés et des cancers médullaires de la thyroïde. La reconnaissance de l'auto-immunité comme la cause majeure des dysfonctionnements de la thyroïde a conduit au développement de dosages plus sensibles et plus spécifiques des auto-anticorps anti-péroxydase thyroïdienne (TPOAb), anti-thyroglobuline (TgAb) et anti-récepteur de TSH (TRAb). Actuellement, les dosages thyroïdiens de routine sont habituellement exécutés sur des échantillons de sérum à l'aide de méthodes manuelles ou, le plus souvent maintenant, automatisées qui emploient des anticorps spécifiques (17). La méthodologie continue à évoluer avec le développement de nouvelles technologies et instrumentations et l'établissement de normes de qualité de plus en plus élevées.

2. Facteurs pré-analytiques

La plupart des variables pré-analytiques ont en principe relativement peu d'effets sur le dosage de la TSH sérique, le test le plus communément utilisé pour l'évaluation initiale de l'état fonctionnel thyroïdien chez les patients ambulatoires. Les variables pré-analytiques et les substances interférentes présentes dans des échantillons peuvent influencer sur la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines plasmatiques et risquer ainsi d'altérer l'exactitude d'un diagnostic basé sur le dosage des hormones thyroïdiennes T3 et T4, soit liées aux protéines du sérum (T3 et T4 totales ou T3T et T4T), soit sous formes libres (T3L et T4L) et de la TSH sérique (Tableau 1). Comme cela est discuté en détail ailleurs (2.B2 et 3.B3), les résultats des mesures de T4 libre et de TSH peuvent conduire à des diagnostics erronés chez des patients présentant des maladies non thyroïdiennes (NTI) sévères, surtout lorsque l'on s'adresse à des patients hospitalisés. Dans ces circonstances en effet, des patients normothyroïdiens ont fréquemment des concentrations sériques anormales de TSH et/ou d'hormones thyroïdiennes totales et libres. Il peut en être de même suite à la prise de médicaments qui interfèrent avec la synthèse ou la sécrétion des hormones. Lorsqu'il existe une forte suspicion qu'une de ces variables puisse affecter les résultats des dosages, l'avis du clinicien ou du biologiste clinique doit être requis.

Tableau 1. Causes de discordance entre T4L et TSH en l'absence de pathologie associée

Test discordant	Résultats		Causes probables	Mesures à prendre
	TSH	T4L		
T4L	↗	N	Hypothyroïdie : 1) infraclinique non traitée car non diagnostiquée 2) diagnostiquée et insuffisamment traitée 3) non compliance à un traitement correct	1) doser anti-TPO et vérifier TSH après 6 semaines 2) augmenter la dose de L-T4 3) insister sur la compliance
	↘	N _{ou}	Hyperthyroïdie : 1) infraclinique non traitée car non diagnostiquée 2) diagnostiquée et traitée par un excès de L-T3	1) rechercher un nodule toxique 2) doser la T3L, élevée si hyperthyroïdie à T3
	N	↗	Discordance T4L / statut clinique 1) traitement par la L-T4 2) anomalie des protéines de liaison (FDH) 3) interférences dans le test (aT4, aT3, HAMA,...)	1) situation courante à surveiller 2) doser la T4L par une méthode de référence 3) doser la T4L par une méthode de référence
	N	↘	Discordance T4L / statut clinique 1) présence d'inhibiteurs des protéines de liaison 2) grossesse	1) doser la T4L par une méthode de référence 2) se référer aux valeurs normales de la grossesse
TSH	↗	N	Discordance TSH / statut clinique 1) traitement récent (< 6-8 semaines) par la L-T4 2) interférences dans le test (aTSH, HAMA,...)	1) vérifier la TSH avant de changer la dose de L-T4 2) vérifier la TSH avec un kit différent
	↘	N	Discordance TSH / statut clinique 1) traitement récent (< 2-3mois) pour hyperthyroïdie 2) traitement (dopamine, glucocorticoïdes,...)	1) doser T3L et T4L pour évaluer le statut thyroïdien 2) doser T3L et T4L pour évaluer le statut thyroïdien
	N _{ou}	↗	Adénome hypophysaire à TSH	1) doser la TSH avec un kit différent puis la TSH 2) faire test TRH (stimulation) et L-T3 (freination) 3) exploration morphologique hypophysaire
	N	↘	Hypothyroïdie centrale	1) mesurer la bioactivité de la TSH (diminution ?) 2) rechercher d'autres signes d'hypopituitarisme 3) test au TRH (réponse < 2fois le taux de base ?)

En plus de la variabilité physiologique intrinsèque des valeurs hormonales, des facteurs peuvent influencer la sensibilité, la réactivité et la spécificité des dosages thyroïdiens chez des patients qui présentent des anomalies génétiques des protéines de liaison ou une maladie non thyroïdienne sévère (NTI). De plus, des facteurs iatrogènes comme l'administration de médicaments thyroïdiens et non thyroïdiens (par exemple : glucocorticoïdes, -bloquants) peuvent influencer sur l'exactitude du diagnostic, en conduisant à une interprétation erronée des résultats des dosages. Il faut également tenir compte d'autres facteurs, comme la présence dans le sérum d'auto-anticorps anti-hormones thyroïdiennes, d'anticorps anti-Tg, et d'anticorps hétérophiles (HAMA), qui peuvent influencer sur l'exactitude des dosages. Le Tableau 2 énumère les facteurs pré-analytiques qui doivent être pris en considération pour l'interprétation des dosages thyroïdiens.

A. Variables physiologiques

En pratique, chez l'adulte ambulatoire, des variables comme le sexe, la race, la saison, la phase du cycle menstruel, le tabagisme, l'activité physique, le jeûne ou la stase veineuse (induite par la phlébotomie) n'ont que des effets mineurs sur les normes de référence des dosages thyroïdiens (18). Etant donné que les différences liées à ces variables physiologiques sont plus petites que celles qui sont dues à la méthodologie des dosages, elles sont considérées comme sans conséquences. Par contre, d'autres variables peuvent interférer avec les dosages, la grossesse en est un excellent exemple.

Tableau 2. Variables pouvant interférer avec les résultats de l'exploration thyroïdienne.

A. Variables physiologiques	B. Variables pathologiques	C. Variables propres au spécimen
Relation TSH/T4 libre Age Grossesse Variations biologiques	Dysfonctionnement thyroïdien Dysfonctionnement rénal ou hépatique Médications Maladies systémiques	Facteurs interférents

Recommandation 1 : Orientation générale pour les Laboratoires & les Cliniciens

- Les laboratoires devraient stocker (à 4-8°C) tous les échantillons de sérum employés pour des dosages thyroïdiens pendant au moins une semaine après la communication des résultats, afin de permettre aux cliniciens de demander des tests supplémentaires.

- Les échantillons provenant de patients atteints de cancer différencié de la thyroïde, envoyés pour dosage de thyroglobuline (Tg) sérique, devraient être conservés (à - 20°C) pendant six mois au minimum.

A. 1. La relation TSH/T4 libre dans le sérum

Une compréhension de la relation normale qui existe entre les niveaux de la T4 libre (T4L) et la TSH sérique est essentielle pour l'interprétation des dosages thyroïdiens. Un axe hypothalamo-hypophysaire intact constitue une condition préalable si le dosage de la TSH est utilisé pour déterminer un dysfonctionnement primaire de la thyroïde (19). Un certain nombre de conditions cliniques et des agents pharmacologiques peuvent perturber la relation T4L/TSH. Comme cela est indiqué dans le Tableau 1, les dosages de T4L sont plus fréquemment trompeurs que ceux de TSH.

Lorsque la fonction hypothalamo-hypophysaire est normale, il existe une relation log/linéaire inverse entre la TSH sérique et les concentrations de T4L, suite à l'inhibition de la sécrétion de TSH par l'hypophyse par le rétro-contrôle exercé par les hormones thyroïdiennes. Donc, la fonction thyroïdienne peut être évaluée soit directement en mesurant le produit de la glande thyroïde, la T4 (de préférence la T4L), soit indirectement en évaluant le niveau de TSH qui reflète (de façon inverse) les concentrations d'hormones thyroïdiennes auxquelles aura réagi le « thyrostat » hypophysaire. Il s'ensuit qu'un taux élevé de TSH avec une T4L basse sont caractéristiques de l'hypothyroïdie et un taux abaissé de TSH avec une T4L élevée caractérisent l'hyperthyroïdie. En réalité, maintenant que la sensibilité et la spécificité des dosages de TSH ont été améliorées, on accepte que l'approche indirecte (par le dosage de la TSH sérique) offre une meilleure sensibilité pour détecter un dysfonctionnement thyroïdien que l'approche directe (par le dosage de la T4L) (10).

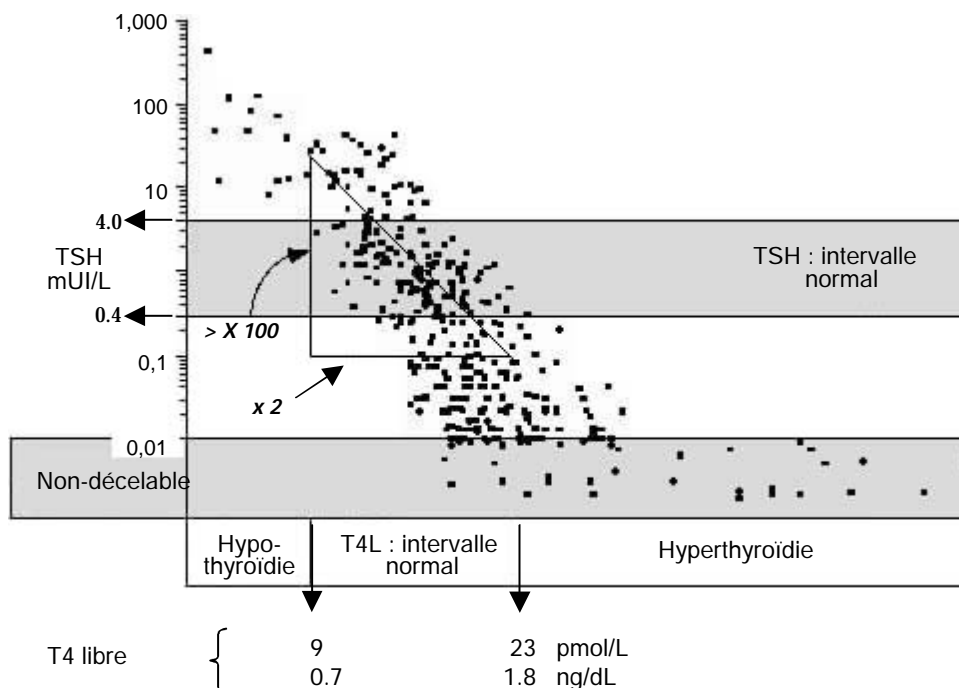


Figure 1 : Relation entre la TSH sérique et les concentrations de T4 libre chez des sujets présentant un état thyroïdien stable et une fonction hypothalamo-hypophysaire normale. Adapté de la référence (20).

Il existe deux raisons pour utiliser une stratégie centrée sur la TSH chez le patient ambulatoire. Comme cela est montré dans la Fig. 1, les concentrations sériques de la TSH et de la T4L présentent une relation inverse log-linéaire, de sorte que des modifications légères de la T4L entraînent une réponse plus large (amplificatrice) de la TSH sérique (20).

Les variations individuelles étroites des valeurs des dosages thyroïdiens (observées dans des études chez des jumeaux) suggèrent que chaque individu a un niveau propre de T4L génétiquement prédéterminé (21,22). Tout excès (même faible) ou toute déficience de la T4L sera détecté par l'hypophyse, par rapport au point de repère individuel de la T4L, et entraînera une réponse amplifiée et inverse de la sécrétion de TSH. Il s'ensuit que dans les stades débutants d'un dysfonctionnement thyroïdien, les anomalies de la TSH sérique précéderont l'apparition d'une T4L anormale, en raison de la réponse exponentielle de la TSH à des modifications, même subtiles de la T4L, alors que cette dernière reste encore dans les normes de référence d'une population. Si les normes de référence d'une population sont larges, c'est parce qu'elles reflètent les différents niveaux individuels de la T4L des membres d'une cohorte de sujets normaux étudiés.

Actuellement, les mesures des concentrations de la TSH sérique constituent l'indicateur le plus fiable du statut thyroïdien au niveau tissulaire. Des études portant sur l'excès ou la carence légère (infra-clinique) en hormones thyroïdiennes (TSH anormale/T4L et T3L dans la zone normale) démontrent l'existence d'anomalies de marqueurs de l'action des hormones thyroïdiennes au niveau de nombreux tissus (comme le cœur, le cerveau, l'os, le foie et les reins). Ces anomalies sont abolies lorsqu'un traitement est initié normalisant la TSH sérique (23-26).

Il est important de reconnaître les situations cliniques où les valeurs de la TSH sérique ou de la T4L peuvent conduire à des diagnostics erronés (Tableau 1). Celles-ci incluent des anomalies de la fonction hypothalamique ou hypophysaire, comme les tumeurs hypophysaires sécrétant de la TSH (27-29). De plus, comme cela est indiqué dans la Fig. 2, les résultats des mesures de la TSH sérique peuvent induire des erreurs diagnostiques pendant les périodes transitoires correspondant à un état thyroïdien instable, par exemple pendant les phases initiales du traitement de l'hyper et de l'hypothyroïdie ou au cours d'un changement de posologie de L-T4. De façon spécifique, il faut 6 à 12 semaines pour que la sécrétion hypophysaire de TSH se rééquilibre à un nouveau statut fonctionnel thyroïdien (30). De telles périodes de statut thyroïdien instable peuvent aussi survenir à l'occasion d'un épisode de thyroïdite, incluant les thyroïdites du post-partum, où des résultats discordants de la TSH et de la T4L sont observés.

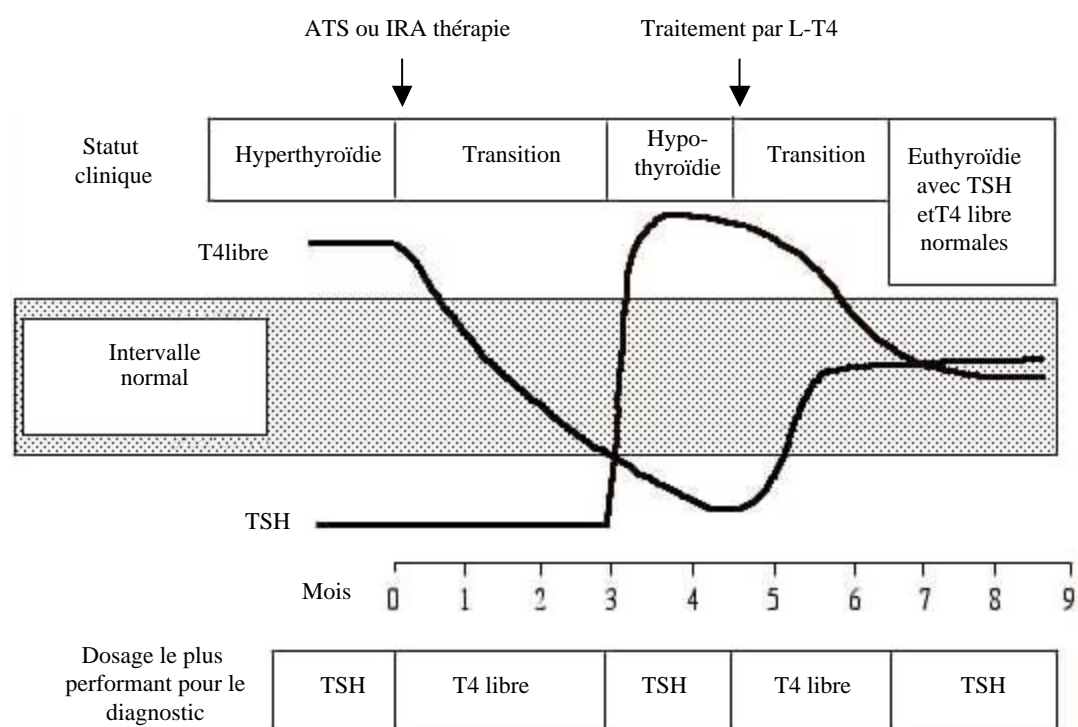


Figure 2. Retard dans la remise à niveau de la TSH hypophysaire pendant les périodes de transition en présence d'un statut thyroïdien instable suite au traitement de l'hyper- ou de l'hypothyroïdie.

Recommandation 2. Exploration thyroïdienne des patients ambulatoires

- **Patients avec un statut thyroïdien stable** : Quand le statut thyroïdien est stable et la fonction hypothalamo-hypophysaire intacte, le dosage de la TSH est plus sensible que celui de la T4L pour la détection des anomalies discrètes de l'hormonémie thyroïdienne, excès comme carences (formes dites infra-cliniques). La sensibilité diagnostique supérieure de la TSH sérique reflète la relation log/linéaire qui existe entre TSH et T4L et la grande sensibilité de l'hypophyse pour détecter des anomalies de la T4L par rapport au niveau génétiquement pré-déterminé de la T4L chez chaque individu.
- **Patients avec un statut thyroïdien instable** : le dosage de la T4L sérique est un indicateur plus fiable du statut thyroïdien que celui de la TSH, lorsque l'état métabolique est temporairement instable, comme pendant les 2-3 premiers mois d'un traitement d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Les patients qui présentent une hypothyroïdie sévère

chronique peuvent développer une hyperplasie thyroïdienne hypophysaire, qui peut ressembler à un adénome hypophysaire, mais qui se résorbe après plusieurs mois de traitement par la L-T4. Chez les patients hypothyroïdiens que l'on soupçonne de non "compliance" au traitement de remplacement par L-T4, les mesures couplées de la TSH et de la T4L devraient être employées pour le suivi clinique. De tels patients peuvent présenter des valeurs de TSH sérique et de T4L qui sont discordantes (TSH et T4L élevées), en raison du déséquilibre persistant entre T4L et TSH.

Les médicaments qui influencent la sécrétion de la TSH par l'hypophyse (par exemple : dopamine, glucocorticoïdes, etc...) ou qui altèrent la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines plasmatiques sont également susceptibles de donner des valeurs discordantes de TSH [3.B3 (c) vi].

A. 2. Effets de l'âge sur les normes de référence des dosages thyroïdiens

(a) Adultes. Malgré certaines études montrant des différences mineures entre sujets âgés et plus jeunes, des normes de référence adaptées à l'âge chez l'adulte normothyroïdien sont inutiles pour les dosages des hormones thyroïdiennes et de la TSH (18, 31-33). Pour ce qui concerne les sujets âgés normothyroïdiens, la valeur moyenne de la TSH augmente pour chaque décennie, comme d'ailleurs la prévalence des concentrations de TSH sérique basses et élevées, en comparaison avec les sujets plus jeunes (18, 34, 35). Malgré une variabilité plus grande de la TSH sérique chez les sujets plus âgés, il n'y a aucune justification à utiliser des normes de référence élargies ou adaptées à l'âge (31, 32). Cette approche conservatrice est justifiée par les études qui ont montré une association significative entre taux de TSH sérique inhibés ou légèrement élevés et morbidité et mortalité cardio-vasculaires majorées (36, 37).

(b) Nouveau-nés, Nourrissons et Enfants. Chez l'enfant, l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien subit une modulation et une maturation progressive. Plus spécifiquement, on note une diminution progressive du rapport TSH/T4L, du milieu de la gestation jusqu'à après l'achèvement de la puberté (38-43). En conséquence, des concentrations plus élevées de TSH sont typiquement observées chez l'enfant (44). Ce processus de maturation implique l'emploi de normes de référence spécifiques pour l'âge pendant la période pédiatrique. Toutefois, il existe des différences significatives entre les différents dosages de T4L et de TSH en fonction des méthodes employées [3.B et 3.C]. Du fait que la plupart des fabricants de "kits" n'ont pas établi individuellement des normes de référence spécifiques pour l'âge, ces limites peuvent être calculées pour des dosages différents en ajustant les limites supérieures et inférieures des normes de l'adulte avec le rapport des valeurs de l'adulte versus l'enfant, comme indiqué dans le Tableau 3.

Tableau 3. Normes de référence relatives pour la TSH et la T4L pendant la grossesse et l'enfance (données reprises de la référence (42) avec T4L mesurée par dialyse directe à l'équilibre).

Age	TSH	TSH	T4L	T4L
	Ratio enfant/adulte	Plages mUI/L	Ratio enfant/adulte	Plages pmol/L (ng/dL)
Fœtus à mi-terme	2,41	0,7-11	0,2	2-4 (0,15-0,34)
Sérum du cordon (faibles poids)	4,49	1,3-20	0,8	8-17 (0,64-1,4)
Nourrisson à terme	4,28	1,3-19	1	10-22 (0,8-1,9)
3 jours	3,66	1,1-17	2,3	22-49 (1,8-4,1)
10 semaines	2,13	0,6-10	1	9-21 (0,8-1,7)
14 mois	1,4	0,4-7,0	0,8	8-17 (0,6-1,4)
5 ans	1,2	0,4-6,0	0,9	9-20 (0,8-1,7)
14 ans	0,97	0,3-5,0	0,8	8-17 (0,6-1,4)
Adulte	1	0,3-4,0	1	9-22 (0,8-1,8)

Des valeurs plus basses de T3 sérique totale et libre (dosées par la plupart des méthodes) sont observées pendant la grossesse, la période néonatale, chez les personnes âgées et pendant la déprivation calorique (15). De plus, des concentrations plus élevées de T3 totale et libre sont typiquement observées chez les enfants normothyroïdiens. Ceci suggère que la limite supérieure de la T3 chez de jeunes patients (moins de 20 ans) devrait être déterminée pour chaque tranche d'âge : entre 6,7 pmol/L (440 ng/dl) chez l'adulte, et jusqu'à 8,3 pmol/L (540 ng/dl) chez l'enfant de moins de 3 ans (45).

Recommandation 3. Exploration thyroïdienne de l'enfant

L'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien subit une maturation pendant l'enfance jusqu'à la fin de la puberté.

- Les concentrations de TSH et de T4T sont plus élevées chez l'enfant, particulièrement pendant la première semaine de vie et la première année. Ne pas reconnaître ces variations

spécifiques au jeune âge risquerait de conduire à ne pas diagnostiquer et/ou à sous-traiter les hypothyroïdies congénitales.

- Pour tous les dosages thyroïdiens, des normes de référence spécifiques pour l'âge devraient être utilisées (Tableau 3).

A.3. Grossesse

Pendant la grossesse, la production d'œstrogènes augmente progressivement, entraînant une élévation des concentrations moyennes de TBG. Les valeurs de la TBG plafonnent à 2-3 fois celles d'avant la grossesse, et le plateau est atteint vers la vingtième semaine (46, 47). Cette élévation de la TBG conduit à des modifications des normes de référence de la T4 et de la T3 totales, approximativement plus hautes de 1,5 fois les valeurs d'avant grossesse, vers la 16^{ème} semaine (48-50). Ces changements sont associés à une diminution de la TSH sérique au cours du premier trimestre, de sorte qu'un taux de TSH sérique infra-normal s'observe dans environ 20 % des grossesses normales (46, 47, 51). La diminution de la TSH est attribuée à l'activité de stimulation thyroïdienne de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) qui présente une homologie de structure avec la TSH (52, 53). Le pic de l'hCG et le nadir de la TSH sérique surviennent ensemble vers 10-12 semaines de gestation. Dans environ 10 % de ces cas (soit 2 % de toutes les grossesses) l'accroissement de la T4 libre atteint des valeurs supra-normales et lorsque cette situation se prolonge, ceci peut conduire à un syndrome intitulé "thyrotoxicose gravidique transitoire" (TGT), caractérisé par des symptômes et des signes plus ou moins prononcés (52-54). Cet état est fréquemment associé à une hyperémèse du premier trimestre de la grossesse (55,56).

La diminution de la TSH pendant le premier trimestre de la grossesse est associée en général avec un accroissement modeste de la T4L (46, 47, 51). Ensuite, dans le second et troisième trimestres de grossesse, il existe un consensus pour admettre que les taux sériques de T4L et de T3L diminuent d'approximativement 10-20 % sous les moyennes normales. Cette diminution des hormones libres est encore amplifiée quand le statut nutritionnel de la mère en iode est restreint ou carencé (46, 47, 51). Chez certaines parturientes, la T4L peut tomber en-dessous de la limite inférieure de référence de sujets non gravides (51, 57-60). La fréquence des concentrations infra-normales de T4L dans ces conditions dépend de la méthode de dosage utilisée (57, 59, 60). Des patientes qui reçoivent un traitement de remplacement par L-T4 et qui deviennent enceintes peuvent nécessiter une plus forte dose quotidienne pour maintenir un taux de TSH sérique normal (61, 62). Le statut thyroïdien de ces patientes devrait être vérifié en mesurant TSH + T4L pendant chaque trimestre de la gestation. Le dosage de T4L devrait être ajusté pour maintenir des concentrations normales de TSH et de T4L. Les concentrations sériques de Tg s'élèvent typiquement pendant la grossesse normale (46). Les patientes avec un carcinome thyroïdien différencié et chez lesquelles du tissu thyroïdien est toujours présent montrent typiquement un doublement de leur Tg sérique pendant la gestation, et un retour aux valeurs de base dans les 6 à 8 semaines qui suivent l'accouchement.

Recommandation 4. Exploration thyroïdienne chez les patientes enceintes

- Le dépistage des dysfonctionnements thyroïdiens en tout début de grossesse (premier trimestre), par le dosage sérique de la TSH, de T4T et de TPO-Ab, est important pour détecter des insuffisances thyroïdiennes légères (TSH > 4 mUI/L) et pour prédire le risque ultérieur de thyroïdite du post-partum (TPO-Ab élevé).
- La mise en place d'un traitement à base de L-T4 devrait être envisagée si le taux sérique de TSH est > 4 mUI/L pendant le premier trimestre de la grossesse (et également si la T4T est infra-normale).
- Des titres élevés de TPO-Ab pendant le premier trimestre représentent un facteur de risque de thyroïdite dans le post-partum.
- Le dosage de TSH sérique devrait être employé pour évaluer le statut thyroïdien à chaque trimestre lorsque les parturientes suivent un traitement à base de L-T4, et avec des fréquences de dosage plus rapprochées si la posologie de L-T4 est modifiée.
- Des normes de référence trimestrielles spécifiques devraient être employées pour interpréter les résultats des dosages thyroïdiens chez les patientes enceintes.
- Le dosage de T3 et T4 totales peut être utile pendant la grossesse si des dosages fiables de T4L ne sont pas disponibles, pour autant que les normes de référence soient 1,5 fois plus élevées que celles de femmes non enceintes.
- Les normes de référence de T3L et T4L pendant la grossesse sont dépendantes de la méthode employée, et devraient être établies séparément pour chaque méthode.
- Lorsque des patientes avec un DTC ont des résidus de tissu thyroïdien normal ou de tissu tumoral, une augmentation de la thyroglobuline (Tg) sérique pendant la grossesse n'est pas nécessairement une cause d'alarme. La Tg sérique s'élève pendant la grossesse normale et retourne aux valeurs de base dans le post-partum.

La disponibilité réduite des hormones thyroïdiennes maternelles peut être un facteur critique compromettant le développement neurologique du fœtus au début de la gestation, avant que la glande thyroïdienne fœtale ne devienne active. Plusieurs études récentes ont montré à la fois des morts fœtales et des déficits en QI chez les nourrissons nés de mères avec une hypothyroïdie non diagnostiquée, une T4L basse ou des TPO-Ab positifs (63-65). Cependant, une étude suggère que l'identification précoce et le traitement de l'hypothyroïdie infra-clinique pourrait éviter les effets à long-terme de faibles niveaux d'hormones thyroïdiennes sur les systèmes psychomoteur et auditif du nouveau-né (66).

B. Variables pathologiques

B. 1. Médicaments

Les médicaments peuvent affecter les dosages thyroïdiens aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*. Ceci peut conduire à des erreurs d'interprétation des résultats de laboratoire et à un diagnostic inapproprié, ou à réaliser des dosages complémentaires inutiles et donc à un accroissement des coûts de la prise en charge médicale (67, 68).

(a) Effets *in vivo* : En général, la concentration de TSH sérique est moins affectée par des médicaments que les concentrations des hormones thyroïdiennes (Tableau 1). Par exemple, l'élévation de la TBG induite par les oestrogènes élève les taux sériques de T4T, mais n'affecte pas la concentration sérique de la TSH, parce que la sécrétion de TSH par l'hypophyse est contrôlée par la T4L, indépendamment des effets des protéines de liaison. Les glucocorticoïdes (à des doses importantes) peuvent abaisser le niveau sérique de la T3 et inhiber la sécrétion de TSH (69, 70). La dopamine inhibe également la sécrétion de TSH et peut même masquer l'élévation de la TSH dans une hypothyroïdie primaire chez des malades hospitalisés (71). Le propranolol, souvent administré pour traiter les symptômes de thyrotoxicose, a un effet inhibiteur sur la conversion de T4 en T3. Le propranolol à fortes doses, donné à des sujets sans affection thyroïdienne peut entraîner une élévation de la TSH (72). L'iode, contenu dans des solutions désinfectantes de la peau, des produits de contraste radio-opaques employés en coronarographie et CT-scanners, peut entraîner des hyper- comme des hypothyroïdies chez des individus prédisposés (73). En outre, des médicaments anti-arythmiques comme l'amiodarone, contenant de grandes quantités d'iode, utilisés pour le traitement des cardiopathies, ont des effets complexes sur le fonctionnement de la thyroïde, et peuvent induire des hyper- comme des hypothyroïdies chez des individus prédisposés avec TPO-Ab positif (74-78).

Recommandation 5. Exploration thyroïdienne des patients prenant de l'amiodarone

Un traitement par l'amiodarone peut induire le développement d'une hypo- comme d'une hyperthyroïdie chez 14 à 18 % des patients avec une glande thyroïde apparemment normale ou avec des anomalies préexistantes.

- **Avant l'instauration du traitement.** Examen physique complet de la thyroïde et dosages de TSH et TPO-Ab de base, les dosages de T4L et T3L ne sont nécessaires que si la TSH est anormale. Un titre positif de TPO-Ab est un facteur de risque pour le développement d'un dysfonctionnement thyroïdien au cours du traitement.
- **Premier 6 mois.** Des dosages anormaux peuvent survenir dans les six premiers mois après l'instauration du traitement. La TSH peut être discordante avec les taux des hormones thyroïdiennes (TSH élevée/T4 élevée/T3 basse). Habituellement la TSH se normalise si les patients restent normothyroïdiens au cours du traitement au long cours.
- **Suivi à long terme.** Contrôler l'état thyroïdien tous les 6 mois par la TSH. La TSH sérique est l'indicateur le plus fiable de l'état thyroïdien pendant le traitement.

- **Hypothyroïdie.** Une thyroïdite de Hashimoto préexistante et/ou la positivité de TPO-Ab est un facteur de risque pour le développement d'une hypothyroïdie à n'importe quel moment pendant le traitement.
- **Hyperthyroïdie.** Un taux bas de TSH sérique suggère l'hyperthyroïdie. La T3 (totale et libre) reste habituellement basse pendant le traitement, mais peut aussi être normale. Une T3 élevée signe l'hyperthyroïdie.

Deux types d'hyperthyroïdies induites par l'amiodarone peuvent se développer pendant le traitement, bien que des formes mixtes soient fréquemment rencontrées (20 %). La distinction entre ces deux types est souvent difficile. Un flux sanguin réduit à l'examen par Doppler et des taux élevés d'interleukine-6 suggèrent le type II. Si l'étiologie est incertaine, diriger le traitement vers les deux types I et II.

Type I, induit par l'iode. Le traitement recommandé est l'administration simultanée d'ATS et de perchlorate de potassium (si disponible). Certains recommandent l'acide iopanoïque avant thyroïdectomie. La plupart des auteurs recommandent l'arrêt de l'amiodarone. Le type I se rencontre plus souvent dans les régions à apport iodé faible. Cependant, dans les zones avec apport iodé suffisant, la fixation de l'iode radioactif peut être basse, empêchant l'option thérapeutique de l'iode radioactif. Dans les régions avec un apport insuffisant d'iode, la fixation thyroïdienne peut être normale ou élevée.

-Type Ia : goitre nodulaire. Le plus souvent observé dans les zones géographiques avec des carences en iode telles que l'Europe.

-Type Ib maladie de Basedow. Le plus souvent observé dans les zones géographiques sans carence en iode telles que les USA.

Type II, thyroïdite destructrice induite par l'amiodarone. Traitement recommandé par les glucocorticoïdes et/ou les β -bloquants si l'état cardiaque le permet. Lorsque l'hyperthyroïdie est sévère, la chirurgie peut être envisagée. La fixation de l'iode radioactif est typiquement basse ou inhibée. Le type II est le plus souvent rencontré dans des régions iodo-suffisantes.

Les patients traités par L-T4 et qui prennent de l'amiodarone peuvent avoir des concentrations de TSH sérique anormalement élevées par rapport à leur concentration de T4T (75). Deux types d'hyperthyroïdie induites par l'amiodarone (HIA) peuvent se développer pendant le traitement, bien que des formes mixtes soient rencontrées dans 20 % des cas. La distinction entre les deux est souvent difficile ; un flux sanguin réduit à l'examen par Doppler et des taux élevés d'interleukine-6 suggèrent le type II. Si l'étiologie est incertaine, orienter le traitement vers les types I et II.

Type I : L'HIA paraît être induite dans les glandes thyroïdiennes anormales par l'excès d'iode contenu dans le médicament. Une combinaison d'ATS et de perchlorate de potassium a souvent été employée pour traiter de tels cas.

Type II : L'HIA paraît résulter d'une thyroïdite destructrice qui est souvent traitée par prednisone et ATS. Certaines études rapportent un niveau élevé d'interleukine-6 dans le Type II (79). La T3 sérique (libre et totale) est typiquement basse pendant le traitement. Une T3 paradoxalement normale ou élevée est un élément utile pour confirmer le diagnostic d'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone.

Le lithium peut provoquer l'hypo- ou l'hyperthyroïdie chez 10 % des patients traités par lithium, surtout ceux qui ont des titres positifs de TPO-Ab (81-83). Certains agents thérapeutiques et diagnostiques (exemples : phénytoïne, carbamazépine ou furosémide) peuvent inhiber compétitivement la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines plasmatiques dans un échantillon, et ainsi accroître sensiblement la T4T ce qui, par le mécanisme du rétro-contrôle, conduit à une réduction des valeurs de la T4T sérique [3.B3 (c) vi].

(b) Effets *in vitro*. L'administration d'héparine par voie intraveineuse peut libérer des acides gras libres (FFA) par la stimulation *in vitro* de la lipoprotéine-lipase, ce qui inhibe la liaison de la T4 aux protéines sériques et élève artificiellement la T4L [3.B3 (c) vii] (84). Dans certaines conditions pathologiques comme l'insuffisance rénale, des constituants anormaux du sérum, comme l'acide indolacétique peuvent s'accumuler et interférer avec la liaison des hormones thyroïdiennes (85). Les méthodes de dosages thyroïdiens qui utilisent des signaux fluorescents peuvent être sensibles à la présence dans l'échantillon d'agents fluorophores thérapeutiques ou diagnostiques (86).

B.2. Maladies non thyroïdiennes sévères (NTI)

Les malades dans un état grave ont souvent des anomalies de leurs dosages thyroïdiens, mais habituellement pas de dysfonctionnement thyroïdien (87, 88). Ces anomalies, qui sont vues dans les affections critiques chroniques ou aiguës, sont considérées comme résultant d'une inhibition centrale "mal-adaptée" des hormones de libération hypothalamiques, dont la TRH (89, 90). Les termes "maladie non thyroïdienne" (nonthyroidal illness ou NTI), ainsi que "maladie euthyroïdienne (euthyroid sick syndrome)" et "syndrome de basse T3" sont souvent utilisés pour décrire ce sous-ensemble de patients (91). Comme indiquée à la Fig. 3, la très grande variabilité des modifications qui interviennent dans les dosages thyroïdiens est liée à la sévérité et aux stades de ces maladies, ainsi qu'aux facteurs techniques affectant les méthodologies et dans certains cas aux médicaments donnés à ces patients.

Il a été établi que les dosages de T4L et de TSH ont une spécificité réduite pour détecter les dysfonctionnements thyroïdiens lorsque les patients ont des NTI sévères, en comparaison avec les patients ambulatoires (20, 92, 93). Il est généralement recommandé que l'évaluation de la fonction thyroïdienne chez des patients hospitalisés de ce type soit limitée aux symptômes cliniques ou aux antécédents de dysfonction thyroïdienne (93). Les raisons qui expliquent la spécificité réduite des dosages thyroïdiens dans ces circonstances sont multifactorielles. Beaucoup de patients de ce type reçoivent des médicaments tels que dopaminergiques, glucocorticoïdes, furosémide ou héparine lesquels inhibent directement la sécrétion de TSH par l'hypophyse soit inhibent indirectement la liaison de la T4 aux protéines, comme discuté précédemment. De plus, il a été montré que les affinités de liaison des protéines de transport sont réduites, peut-être en raison de la présence d'inhibiteurs endogènes circulants dans certaines de ces conditions pathologiques (60, 85, 94-96).

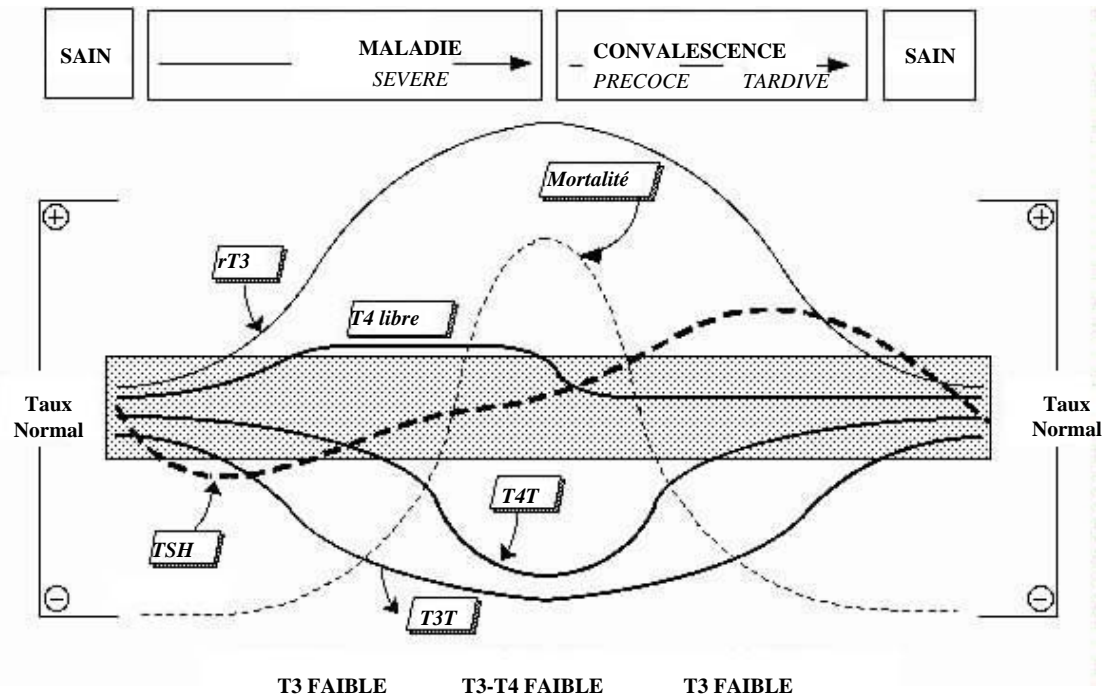


Figure 3. Modifications des résultats des dosages thyroïdiens au cours de l'évolution d'une maladie non-thyroïdienne.

La plupart des patients hospitalisés ont des taux de T3 sérique totale et libre abaissés, mesurés par la plupart des méthodes (14, 97). Avec l'augmentation de la sévérité de la maladie, la T4 sérique totale s'abaisse à son tour, en raison d'une rupture des affinités des protéines de liaison, éventuellement due aux inhibiteurs de la liaison de T4 présents dans la circulation (91, 98, 99). Il faut noter que des valeurs infra-normales de T4 totale n'apparaissent que lorsque les affections atteignent des seuils critiques (habituellement septicémie). De tels patients séjournent habituellement en USI (unités de soins intensifs). Si une T4 totale basse n'est pas associée à une TSH sérique élevée (> 20 mUI/L) et si le patient n'est pas gravement atteint, un diagnostic d'hypothyroïdie centrale secondaire à une déficience hypophysaire ou hypothalamique doit être envisagé.

L'estimation des valeurs de T4L et T3L dépend des méthodes employées qui peuvent être faussement abaissées ou élevées, en fonction des principes méthodologiques propres à chaque dosage. Par exemple, les dosages de T4L sont peu fiables si la méthode est sensible à la libération des acides gras générés *in vitro* suite à l'injection d'héparine par voie intraveineuse [3.B3 (c) vii] ou est sensible à des artéfacts de dilution (84, 94, 97, 98, 100, 101). Les méthodes de dosage de la T4L comme la dialyse à l'équilibre et l'ultrafiltration, qui séparent physiquement les hormones libres de celles qui sont liées aux protéines, font état habituellement de valeurs normales ou élevées chez les patients en état critique [2.B2 et 3.B3 (c)viii] (94, 102). Ces valeurs élevées témoignent souvent des effets de l'héparine administrée par voie intraveineuse (101).

Les concentrations de la TSH sérique restent dans des limites normales chez la majorité des patients atteints de NTI, pour autant qu'on n'administre pas de traitement à base de dopamine ou de glucocorticoïdes (87, 93). Cependant, dans les situations de NTI aiguës, il peut y avoir une diminution transitoire et faible de la TSH sérique jusqu'à 0,02-0,3 mUI/L, suivie d'un rebond à des valeurs légèrement supra-normales pendant la phase de guérison (103). En

milieu hospitalier, il est vital d'employer des dosages de TSH qui ont une sensibilité fonctionnelle à ~ 0,02 mUI/L. Sans ce niveau de sensibilité, il est impossible de différencier de manière fiable les patients hyperthyroïdiens vrais, avec une valeur de TSH très basse (< 0,02 mUI/L), de ceux qui présentent simplement une inhibition transitoire faible de TSH causée par la NTI (0,02-0,3 mUI/L). Des élévations mineures de TSH sont moins fiables pour le diagnostic de l'hypothyroïdie en milieu hospitalier. Les patients qui souffrent d'hypothyroïdie associent typiquement la combinaison d'une T4 basse et d'une TSH élevée (> 20 mUI/L) (92).

Recommandation 6. Exploration thyroïdienne des patients hospitalisés avec une maladie non thyroïdienne (NTI)

- Les maladies non thyroïdiennes aiguës ou chroniques ont des effets complexes sur les résultats des tests de la fonction thyroïdienne. Chaque fois que cela sera possible, il est préférable de reporter les analyses diagnostiques jusqu'à guérison de la maladie, sauf lorsque le passé médical du patient ou ses caractéristiques cliniques suggèrent la présence d'un dysfonctionnement thyroïdien.
- Les médecins devraient reconnaître que certains dosages thyroïdiens sont fondamentalement non interprétables chez les patients sévèrement malades ou recevant des médicaments multiples.
- La TSH, en l'absence d'administration de dopamine ou de glucocorticoïdes, est le dosage le plus fiable chez les patients avec NTI.
- Les estimations de la T4 libre ou de la T4 totale (en présence d'une NTI) devraient être interprétées avec prudence, en conjonction avec un dosage de TSH sérique. Les dosages combinés de T4 + TSH sont les plus fiables pour distinguer un vrai dysfonctionnement primaire thyroïdien (anomalies T4/TSH concordantes) d'anomalies transitoires résultant de la NTI *per se* (anomalies T4/TSH discordantes).
- Un dosage de T4L anormal, en présence d'une maladie somatique sévère, n'est pas fiable car les méthodes utilisées par les laboratoires cliniques pour la T4L manquent de spécificité diagnostique pour évaluer ce type de malade.
- Un résultat anormal de T4L chez un patient hospitalisé devrait être confirmé par un dosage de T4T "réflexe". Si les T4 totale et libre sont anormales (et vont dans le même sens), une pathologie thyroïdienne réelle peut-être présente. Lorsque les résultats des dosages de T4T et T4L sont discordants, l'anomalie de la T4L n'est probablement pas due

à un dysfonctionnement thyroïdien, mais représente plus vraisemblablement une conséquence de la maladie, des médicaments administrés ou un artéfact de dosage.

- Les anomalies de T4 totale devraient être évaluées par rapport à la sévérité de la maladie, car une T4T basse en présence de NTI n'est typiquement rencontrée que chez les patients sévèrement atteints, ayant un taux de mortalité élevé. Une concentration de T4T basse chez le patient qui n'est pas en soins intensifs est suspecte d'hypothyroïdie.
- Une valeur élevée de T3T ou de T3L est un indicateur fiable d'une hyperthyroïdie chez le patient hospitalisé, mais un taux de T3 normal ou abaissé n'exclut pas ce diagnostic présomptif pour autant.
- Les dosages de T3 reverse (r-T3) sont rarement utiles en milieu hospitalier, parce que des valeurs paradoxalement normales ou abaissées peuvent résulter d'anomalies de la fonction rénale et de concentrations basses des protéines de liaison. De plus, ce dosage n'est pas directement disponible dans la majorité des laboratoires.

Il est clair que le diagnostic et le traitement d'un dysfonctionnement thyroïdien en présence de NTI sévère ne sont pas simples, et requièrent l'aide d'un endocrinologue spécialisé. Un traitement empirique d'une T4T basse en cas de NTI n'a pas amélioré les résultats (en terme de survie, par exemple) et reste encore considéré comme expérimental (104-106). Le dosage de la T4T sérique reste peut-être plus utile au diagnostic que l'utilisation des dosages radio-immunologiques de T4T actuellement disponibles, lesquels présentent une importante variabilité dans leur précision diagnostique pour l'évaluation de tels patients. Il convient toutefois de s'assurer que les valeurs de T4T sont interprétées en prenant en compte la sévérité de l'affection sous-jacente. Par exemple, la T4 basse en cas de NTI est avant tout constatée chez des patients sévèrement malades, habituellement aux soins intensifs (71). Des valeurs de T4T basses chez des patients hospitalisés, et qui ne sont pas sévèrement malades, devraient conduire à rechercher une hypothyroïdie. Bien que la spécificité diagnostique de la TSH est réduite en présence d'affections somatiques, une valeur de TSH sérique détectable dans la zone de 0,02 à 20 mUI/L, mesurée par un dosage ayant une sensibilité fonctionnelle 0,02 mUI/L permet habituellement d'éliminer un dysfonctionnement thyroïdien significatif, sous réserve que la fonction hypothalamo-hypophysaire soit intacte et que le patient ne reçoive pas de traitement médicamenteux qui affecte la sécrétion de TSH par l'hypophyse. En général, il est préférable d'éviter tout dosage thyroïdien de routine chez des patients hospitalisés, lorsque c'est possible.

C. Les variables de l'échantillon

C. 1. Stabilité

Quelques études ont examiné les effets du stockage des échantillons de sang sur les concentrations sériques des hormones thyroïdiennes totales et libres, de TSH et de Tg (107). En général, ces études suggèrent que les hormones thyroïdiennes sont relativement stables si l'échantillon est stocké à température ambiante, réfrigéré ou congelé. Certaines études ont montré que la T4 sérique reste stable pendant des mois lorsqu'elle est stockée à + 4° C ou pendant des années lorsqu'elle est congelée à - 10°C (108, 109). La TSH et la T4T dans des

échantillons séchés de sang total employés pour le dépistage des hypothyroïdies néonatales sont également stables pendant des mois, si les échantillons sont stockés en présence d'un dessiccant. La TSH sérique a été rapportée comme étant légèrement plus stable que la T4 (110). Il est important de noter cependant, comme déjà discuté précédemment, que des échantillons non congelés de patients qui reçoivent de l'héparine peuvent voir générer des acides gras libres *in vitro*, lesquels risquent d'élever faussement la T4L lorsque celle-ci est dosée par certaines techniques (84).

C. 2. Constituants du sérum

L'hémolyse, la lipémie, et l'hyper-bilirubinémie ne produisent en général pas d'interférences significatives dans les dosages radio-immunologiques. Cependant, les acides gras libres peuvent déplacer la T4 des protéines de liaison sériques, ce qui peut partiellement expliquer les valeurs de T4T basses rencontrées souvent dans les NTI (100).

Recommandation 7. Evaluation de résultats de dosages thyroïdiens discordants

Les résultats de tests thyroïdiens discordants peuvent résulter d'interférences techniques ou de conditions cliniques rares.

- **Interférences techniques** : Une interférence technique peut parfois être détectée en dosant l'échantillon par une autre méthode, parce que l'intensité de la plupart des interférences dépend de la méthode utilisée. Alternativement, la non linéarité des dilutions d'un échantillon peut indiquer l'existence d'une interférence technique dans les dosages de T4T, T3T ou de TSH. A noter : une dilution de 100 fois d'un sérum " normal " ne provoque en théorie qu'une réduction mineure (< 2 %) de la concentration de T4L. Il n'est pas recommandé de diluer les dosages de T4L et de T3L utilisés en routine par des laboratoires cliniques, parce que ces tests dépendent des liaisons protéiques et ne donnent pas des réponses linéaires en cas de dilution.
- **Conditions cliniques rares** : Des résultats de dosages thyroïdiens inopinément anormaux ou discordants peuvent se rencontrer dans quelques conditions cliniques rares mais cependant significatives, comme l'hypothyroïdie centrale, les tumeurs hypophysaires sécrétant de la TSH, la résistance aux hormones thyroïdiennes, ou en présence d'anticorps hétérophiles (HAMA) ou d'auto-anticorps anti-hormones thyroïdiennes (T4 et/ou T3).

C. 3. Les anticorps hétérophiles (HAMA)

Les anticorps hétérophiles peuvent se rencontrer dans le sérum des patients. Ces anticorps se divisent en deux groupes. Soit ce sont des anticorps faiblement réactifs, multi-spécifiques et

poly-réactifs correspondant fréquemment à un facteur rhumatoïde (de type IgM), soit ce sont des anticorps largement réactifs induits par les infections ou par l'exposition à des traitements contenant des anticorps monoclonaux (112-114). Ceux-ci sont parfois appelés anticorps humains anti-souris (HAMA). Alternativement, de tels anticorps peuvent correspondre à des immunoglobulines humaines anti-animal (HAAA), produits contre des antigènes spécifiques bien définis après exposition à un agent thérapeutique lequel contient des antigènes d'origine animale (par exemple : anticorps de souris) ou encore à la suite d'une immunisation occasionnelle dans le cadre d'une exposition sur les lieux de travail (par exemple : les travailleurs manipulant des animaux) (115). HAMA comme HAAA affectent la méthodologie des immuno-dosages plus que des tests immunologiques par compétition, en créant un pont entre l'anticorps de capture et l'anticorps du signal, entraînant ainsi un faux signal et, comme conséquence, des valeurs de mesure très élevées et inappropriées (116, 117). Le résultat impropre n'est pas nécessairement anormal, et peut très bien se retrouver inopportunément normal. Les producteurs des dosages de laboratoire essaient actuellement d'utiliser diverses approches pour traiter cette question des HAMA, avec des degrés de réussite variables, incluant par exemple l'emploi de combinaisons chimériques d'anticorps et d'agents bloquants afin de neutraliser les effets des HAMA sur leurs dosages (118).

C. 4. Collecte des échantillons et procédure

La plupart des fabricants recommandent le sérum comme échantillon préféré plutôt que du plasma sur EDTA ou traité à l'héparine. Pour obtenir des résultats optimaux et un rendement maximal du sérum, il est recommandé de laisser les échantillons de sang total coaguler pendant 30 minutes au moins avant centrifugation et séparation. Le sérum peut ensuite être stocké à + 4-8° C pendant une semaine. Le stockage à - 20°C est recommandé si le dosage doit être réalisé après plus d'une semaine. La collecte de sérum en tubes de " gel-barrière " n'affecte pas les résultats de la plupart des dosages de TSH et d'hormones thyroïdiennes.

C. 5. Standards de performance des dosages thyroïdiens

(a) Variations biologiques. Les valeurs sériques des hormones thyroïdiennes ainsi que leur précurseur protéique, la thyroglobuline (Tg) sont très stables (intra-individuellement) sur une période de 1 à 4 ans (Tableau 4) (22, 119). Tous les échantillons thyroïdiens montrent une plus grande variabilité inter-individuelle comparativement à la variabilité intra-individuelle (Tableau 4) (33, 119, 120). La stabilité des concentrations de T4 sérique intra-individuelle reflète la longue demi-vie (7 jours) de la thyroxine et le niveau individuel de référence de la T4T, génétiquement prédéfini (21). La stabilité des concentrations de T3 intra-individuelle reflète l'autorégulation du taux de conversion de T4 en T3 (121). La variabilité inter-individuelle est particulièrement importante pour les concentrations de la Tg sérique, parce que les sujets ont des volumes thyroïdiens très différents dans une population. Cette variation est liée aux niveaux sériques de TSH et aussi aux conditions pathologiques altérant le parenchyme thyroïdien en raison des niveaux sériques de TSH, et peut-être parce qu'il peut exister des conditions pathologiques associées avec atteinte du parenchyme thyroïdien (par exemple: thyroïdite). Tous ces facteurs influencent les concentrations sériques de Tg (122). Les valeurs sériques de TSH montrent également une variabilité élevée, aussi bien inter-qu'intra-individuelle (22). Cette variabilité reflète principalement la demi-vie brève de la TSH (~ 60 minutes) avec ses variations circadiennes et diurnes, où les niveaux culminent la nuit et atteignent leur nadir entre 10H et 16H (123, 124). L'amplitude de la variabilité diurne de la TSH sur une période de 24 heures varie approximativement du simple au double (123, 124). Cependant, comme ces changements se situent dans les normes de référence normales de la

TSH pour l'ensemble de la population (~ 0,3 à 4,0 mUI/L), ils ne compromettent pas l'utilité d'un résultat isolé, individuel de TSH pour diagnostiquer un dysfonctionnement thyroïdien. De plus, la TSH est généralement dosée pendant la journée et en ambulatoire, période pendant laquelle la variabilité de la TSH est la plus réduite.

La performance d'un test de laboratoire peut être évaluée biologiquement ou analytiquement. Le Tableau 4 montre la variation biologique de divers échantillons sériques thyroïdiens, exprimée en termes de variabilités inter-individuelle et intra-individuelle, au cours de différentes périodes de temps (22, 33, 119, 120, 125).

La performance analytique est typiquement évaluée au laboratoire pour des paramètres tels que :

- La précision à l'intérieur d'un dosage et entre dosages pour des concentrations d'échantillon différentes.
- La limite minimale de détection (c.-à-d. la sensibilité analytique) (126, 127)
- La sensibilité fonctionnelle, définie comme le % du CV, en rapport avec la variabilité biologique et méthodologique spécifique de l'échantillon.
- La linéarité des dosages effectués dans la zone des valeurs mesurables.
- La récupération d'un échantillon ajouté à la matrice standard.
- Intervalle de normalité des valeurs (moyenne +/- 2 déviations standards) pour une cohorte de sujets sans maladie.
- Corrélation avec une méthode de référence.

Tableau 4. Variabilité intra- et inter-individuelle des dosages thyroïdiens (Données extraites des références 22, 33, 119, 120, 125).

Echantillon de sérum	durée	% CV*	% CV**
T4T-T4L	1 semaine	3,5	10,8
	6 semaines	5,3	13,0
	1 an	9,2	17,1
T3T-T3L	1 semaine	8,7	18,0
	6 semaines	5,6	14,8
	1 an	12,0	16,8
Thyrotropine (TSH)	1 semaine	19,3	19,7
	6 semaines	20,6	53,3
	1 an	22,4	37,8
Thyroglobuline (Tg)	1 semaine	4,4	12,6
	6 semaines	8,7	66,6
	4 mois	14,0	35,0

*intra-individuelle : **inter-individuelle

Bien que les paramètres analytiques de performance constituent le fondement des contrôles de qualité de la plupart des laboratoires et des programmes d'assurance de qualité, il est

largement admis que les objectifs de performance analytique devraient être établis sur la base de principes biologiques (variations intra- et inter-individuelles) ainsi que sur les nécessités cliniques (33). Il a été proposé que les erreurs analytiques totales soient idéalement inférieures à la moitié du coefficient de variation biologique inter-individuel (33, 125, 128-130).

Pour les tests diagnostiques, les résultats des dosages thyroïdiens sont rapportés à un intervalle de référence dit "normal" qui reflète la variabilité inter-individuelle. Cette zone de référence fournit un point de repère pour dépister les cas anormaux. Les normes de référence ne peuvent cependant pas être utilisées pour déterminer si des différences entre les résultats de dosages consécutifs, obtenus pendant la surveillance du traitement d'un patient, constituent un changement clinique véritable (donc significatif) ou reflètent simplement une variabilité d'ordre technique (imprécision entre dosages différents) ou biologique (variabilité intra-individuelle) de ce dosage (131). L'intervalle de référence "normal" est habituellement sans intérêt lors d'une prise en charge post-opératoire, quand des marqueurs tumoraux sont utilisés, comme la Tg (132). Clairement, les biais méthodologiques et les objectifs de précision ne doivent pas être aussi rigoureux lorsqu'un dosage est utilisé comme test diagnostique, en comparaison avec l'utilisation de dosages consécutifs pour la surveillance des patients. Bien que l'intervalle de référence "normal", donné par le rapport habituel du laboratoire, constitue une aide pour le médecin qui doit établir un diagnostic, cet intervalle ne fournit pas d'informations pertinentes pour aider le praticien à évaluer la signification de changements qui résulteraient du traitement administré.

Tableau 5. Biais et cibles de précision pour les dosages thyroïdiens.

Dosage	T4T	T4L	T3T	T3L	TSH	Tg
	nmol/L (µg/dL)	pmol/L (ng/dL)	nmol/L (ng/dL)	pmol/L (ng/L)	mUI/L	µg/L (ng/mL)
Intervalle Normal	58-160/4,5-12,6	9-23/0,7-1,8	1,2-2,7/80-180	3,5-7,7/23-50	0,3-4,0	3,0-40,0
Intra-individuel % CV	6,0	9,5	5,6	7,9	19,7	8,7
Inter-individuel % CV	12,1	12,1	14,8	22,5	27,2	66,6
X	1,3	2,4	1,4	2,0	5,2	2,2
Y	7,0	7,7	7,9	11,9	28,6	33,6
Z	2,7	4,8	2,8	4,0	10,3	4,4

Résultat suggéré comme maximum en % pour : X : le biais dans le suivi d'un patient ; Y : l'imprécision dans l'évaluation diagnostique; Z : l'imprécision dans le suivi d'un patient.

Le Tableau 5 montre les biais et les objectifs de précision pour les principaux dosages thyroïdiens à la fois comme test diagnostique ou de surveillance. Les valeurs indiquées ont été calculées à partir d'études sur les estimations de précision intra- et inter-individuelles, en se référant à diverses études basées sur des concepts bien établis (22, 33, 119, 120, 130, 133, 134).

Recommandation 8. Principes d'interprétation des résultats des dosages thyroïdiens

- Pour les tests diagnostiques (recherche de cas anormaux), les résultats des dosages thyroïdiens sont typiquement rapportés à un intervalle de référence "normal" qui reflète la variabilité inter-individuelle.
- L'intervalle de référence "normal" ne fournit pas d'indication utile pour les différences entre les résultats de dosages successifs chez un même sujet, qui peuvent constituer un changement clinique significatif.

La variabilité analytique de même que l'estimation des variabilités biologiques inter-individuelles et pour un individu donné suggèrent que l'amplitude des différences dans les valeurs de dosages thyroïdiens, qui seraient cliniquement significatives lors du suivi d'un patient traité, sont :

T4 T = 28 (2,2) nmol/L ($\mu\text{g/dL}$)

T4 L = 6 (0,5) pmol/L (ng/mL)

T3 T = 0,55 (35) nmol/L (ng/dL)

T3 L = 1,5 (0,1) pmol/L (ng/L)

TSH = 0,75 mUI/L

Tg = 1,5 $\mu\text{g/L}$ (ng/mL)